

TESIS DOCTORAL



Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich

Atteneri Hernández Torres

DIRECTORA

Dra. Antonieta Nieto Barco

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonieta Nieto Barco por haberme transmitido su amor por la neuropsicología hace ya 10 años. Por educarme en el camino del rigor y buen hacer científico. Por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto, por su paciencia y comprensión. Gracias por lo aprendido a tu lado.

Al Dr. Fernando Montón del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, por su labor en la coordinación de los diferentes servicios de neurología implicados en este trabajo. Gracias por sus palabras de ánimo y su disponibilidad.

Al Dr. Arpa y la neuróloga Irene Sanz, del Hospital de La Paz; al igual que al Dr. Berciano y a la Dra. María Sierra, del Hospital Marqués de Valdecilla, y a la asociación AMADA, por facilitarme el acceso a los pacientes.

A la Dra. Erika De Nóbrega porque su gran trabajo ha servido para sentar las bases del presente. A la Dra. Tone Wollman, por iniciar la línea de investigación y por sus años dedicados a la Ataxia de Friedreich.

A la Dra. Stephany Hess por su orientación en las cuestiones metodológicas, y su gran entusiasmo y palabras de ánimo durante el proceso. Al Dr. Juan Andrés Hernández, también por su ayuda en cuestiones metodológicas.

A mi compañero de aventura en esa última fase, Javier Flores, por su aportación directa e indirecta en este trabajo.

A mi familia, por aportarme lo más valioso, la capacidad para relativizar la importancia de todo esto. A mi abuela, lo siento por tener que haber pasado los últimos días de tu vida viéndome leer sobre Ataxia de Friedreich. Te debo todos los cuentos, historias y poemas que debería de haberte leído.

A mi amiga Herminia, por su eterna comprensión y por siempre aportar su nota de humor. Por creer fervientemente en mi y en la neuropsicología. A mi amiga MariCarmen, porque sin su ayuda esto no hubiera sido posible. A Josué, por hacerme sonreír y aportar simpleza a todo lo que parece complicado. Al gran equipo con el que cuento en Cognitiva, por su apoyo, en especial a Atteneri Pérez, porque sin su profesionalidad no hubiera podido dedicar el tiempo suficiente a este trabajo y por darme la tranquilidad de dejarlo en buenas manos.

I

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

A todo el que, durante este largo proceso, haya aportado algún ápice de apoyo, haya estado en momentos difíciles, haya caminado a mi lado en este largo viaje. Gracias, estén, o no, en mi vida.

A los participantes del grupo control, por regalarme su valioso tiempo libre y aportarlo altruistamente a esta causa. Me gustaría hacer una mención especial a Carmen, orientadora del CEIP Adeje, y al CEIP Pérez de Valero, por ponérmelo tan fácil.

Por último, a todos los protagonistas de esta historia, por recordarme que un simple rayo de luz es suficiente para hacer desaparecer muchas sombras. Y a sus acompañantes, por devolverme la fe en la raza humana.

II

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Este trabajo ha sido financiado mediante el proyecto de investigación PSI 2015-67514-P- Ministerio de Economía y Competitividad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	1
1. CONTEXTUALIZACIÓN	2
2. ATAXIA DE FRIEDREICH	11
2.1. Descripción de la enfermedad y características neurológicas	11
2.2. Relación Genotipo-Fenotipo	16
2.3. Neuropatología	18
2.3.1. Ganglios de las raíces dorsales, raíces dorsales espinales y núcleo de la columna dorsal	19
2.3.2. Nervios Sensoriales Periféricos	20
2.3.3. Tractos corticoespinales	20
2.3.4. El Núcleo Dentado (DN) y sus conexiones	21
2.4. Perfil Neuropsicológico de la Ataxia de Friedreich	22
2.4.1. Estado cognitivo global y Capacidad intelectual general	22
2.4.2. Velocidad de procesamiento, funciones atencionales y memoria de trabajo	23
2.4.3. Funciones mnésicas	25
2.4.4. Funciones ejecutivas	26
2.4.5. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas	28
2.4.6. Lenguaje	29
2.4.7. Características clínicas y de personalidad.	29
2.4.8. Cognición Social	30
2.4.9. Relación del perfil neuropsicológico con las variables clínicas y genéticas de la enfermedad.	30
2.5. Estudios de Neuroimagen	33
2.5.1. Estudios Estructurales	33
2.5.1.1. Hallazgos en el Cerebelo	33
2.5.1.2. Hallazgos a nivel supratentorial	34
2.5.2. Estudios Funcionales	35
2.6. Progresión de la Enfermedad	38
II. APARTADO EXPERIMENTAL	40
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2. ESTUDIO 1	43
2.1. MÉTODO	44
2.1.1. PARTICIPANTES	44
2.1.2. INSTRUMENTOS	48
2.1.2.1. Estado Cognitivo Global	48
2.1.2.1.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)	48
2.1.2.2. Estimación de la Capacidad Intelectual	49
2.1.2.2.1. Subtest de Información (WAIS-III)	49
2.1.2.3. Estado de ánimo	49
2.1.2.3.1. Beck Depression Inventory – BDI	49
2.1.2.4. Escalas Neurológicas	50
2.1.2.4.1. Escala modificada de Rankin de Incapacidad	50
2.1.2.4.2. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa	50
2.1.2.5. Velocidad de Procesamiento, Funciones Atencionales y Memoria de Trabajo	51
2.1.2.5.1. PC-Vienna System	51
2.1.2.5.2. Continuous Performance Test (CPT)	52
2.1.2.5.3. Subtest de Dígitos (WMS-III)	52
2.1.2.5.4. Subtest de Localización espacial (WMS-III)	53
2.1.2.6. Funciones Ejecutivas	54
2.1.2.6.1. Test de Stroop	54
2.1.2.6.2. Fluidez verbal ante consignas	55
2.1.2.6.3. Subtest de Semejanzas	56
2.1.2.6.4. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)	56
2.1.2.7. Memoria Declarativa y Aprendizaje	58
2.1.2.7.1. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)	58
2.1.2.7.2. Memoria Lógica (WMS-III)	59
2.1.2.7.3. 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SRT)	60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2.8.	Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	61
2.1.2.8.1.	Test de Orientación de Líneas (JLOT)	61
2.1.2.8.2.	Test de Reconocimiento de Caras (FRT)	63
2.1.2.8.3.	Subtest de Construcción de Cubos	64
2.1.2.9.	Funciones Lingüísticas	65
2.1.2.9.1.	Denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual	65
2.1.2.9.2.	Test de Resolución de Anáforas (TRA)	66
2.1.2.9.3.	Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (TCOR)	67
2.1.3.	PROCEDIMIENTO	69
2.1.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS REALIZADOS	71
2.2.	RESULTADOS	73
2.2.1.	ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CON ATAXIA DE FRIEDREICH	73
2.2.1.1.	Sintomatología clínica y depresiva	73
2.2.1.2.	Estado Cognitivo	77
2.2.1.2.1.	Velocidad de Procesamiento, Funciones Atencionales y Memoria de Trabajo	77
2.2.1.2.2.	Memoria declarativa y aprendizaje	80
2.2.1.2.3.	Funciones Ejecutivas	82
2.2.1.2.4.	Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas	86
2.2.1.2.5.	Lenguaje	89
2.2.2.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL DETERIORO OBSERVADO EN LOS PACIENTES CON EL ENVEJECIMIENTO	91

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.2.3.	RELACIÓN ENTRE LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO DE LA ENFERMEDAD Y LAS VARIABLES CLÍNICAS	94
2.3	DISCUSIÓN	96
3.	ESTUDIO 2	104
3.1.	MÉTODO	105
3.1.1.	PARTICIPANTES	105
3.1.2.	INSTRUMENTOS	110
3.1.3.	PROCEDIMIENTO	110
3.1.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS REALIZADOS	111
3.2.	RESULTADOS	113
3.2.1.	RESULTADOS DEL RANDOM FOREST CLASIFICATORIO	113
3.2.2.	ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE IMPORTANCIA EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS SUBGRUPOS	114
3.2.2.1.	Velocidad de Procesamiento, Funciones Atencionales y Memoria de Trabajo	114
3.2.2.2.	Memoria declarativa y aprendizaje	117
3.2.2.3.	Funciones Ejecutivas	120
3.2.2.4.	Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas	129
3.2.2.5.	Lenguaje	142
3.4.	DISCUSIÓN	143
4.	CONCLUSIONES	152
III.	BIBLIOGRAFÍA	154
IV.	APÉNDICES	178
4.1.	Correlaciones entre la progresión neurológica de la enfermedad y variables clínicas y genéticas de la enfermedad	179
4.2.	Correlaciones entre variables genéticas y neuropsicológicas	180
4.3.	Correlaciones entre variables neurológicas y neuropsicológicas	181
4.4.	Modelos de regresión para el Test de Stroop (Duración y Disartria)	182

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

4.5.	Modelos de regresión para el Fluidez verbal (Duración y Edad)	183
4.6.	Modelos de regresión para el Fluidez verbal (Duración y Disartria)	184
4.7.	Modelos de regresión para Cubos-9 tiempo prolongado (Duración y Edad)	185
4.8.	Modelos de regresión para Cubos Simples tiempo estándar (Duración y Edad)	186
4.9.	Modelos de regresión para Cubos Simples tiempo extenso (Duración y Edad)	187
4.10.	Modelos de regresión para Cubos Simples tiempo prolongado (Duración y Edad)	188

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

ÍNDICE DE TABLAS

1.	Hitos de descubrimiento de la neuropatología de la Ataxia de Friedreich	18
2.	Características demográficas de los pacientes en la primera evaluación y de su grupo control	45
3.	Características demográficas de los pacientes en la segunda evaluación y de su grupo control	46
4.	Características clínicas de los pacientes en los dos periodos de evaluación	47
5.	Orden de administración de las pruebas	70

ESTUDIO 1

6.	Escalas de síntomas neurológicos	74
7.	Correlaciones significativas entre las escalas de síntomas neurológicos con variables clínicas de la enfermedad	76
8.	Correlaciones significativas entre el número de repeticiones GAA con las variables clínicas y las escalas de síntomas neurológicos	76
9.	Tiempos de reacción	77
10.	CPT	79
11.	Test de Dígitos y Test de Localización Espacial	79
12.	TAVEC, Memoria Lógica y 10/36 STR	81
13.	Láminas. Test de Stroop	82
14.	Índice de Interferencia. Test de Stroop	83
15.	Fluidez verbal	84
16.	WCST y Semejanzas	85
17.	JLOT y FRT	86
18.	Subtest de Cubos (Cubos-4 y Cubos-9)	87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

19. Subtest de Cubos (cubos simples y cubos complejos)	88
20. Pruebas pertenecientes a la batería de Lenguaje	90
21. Tiempos de Reacción en controles	91
22. Test de Stroop en controles	92
23. Fluidez semántica en controles	92
24. Cubos-9 en controles	93
25. Cubos Complejos en controles	93

ESTUDIO 2

26. Características demográficas y clínicas de los pacientes	106
27. Características clínicas de los pacientes	107
28. Características demográficas y clínicas de los pacientes según subgrupos	108
29. Tiempos de Reacción	115
30. Ensayo 1 y el Total 5 ensayos de TAVEC	118
31. Aprendizaje de Memoria Lógica – WMS.	120
32. Porcentaje de varianza explicada por las variables Duración y Disartria para Lámina 1, 2 y 3	122
33. Test de Stroop	123
34. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Fluidez Semántica y de Acciones	125
35. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Disartria para Fluidez Fonética, Semántica y de acciones	127
36. Fluidez verbal	128
37. Test de cubos (cubos-4 y cubos-9) en tiempo estándar	130

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

38. Test de Cubos (Cubos-4 y Cubos-9) en tiempo extenso	131
39. Test de Cubos (Cubos-4 y Cubos-9) en tiempo prolongado	132
40. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos-9 en Tiempo prolongado	133
41. Test de cubos (Cubos Simples y Complejos) en tiempo estándar	135
42. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos Simples en tiempo estándar	136
43. Test de Cubos (Cubos Simples y Complejos) en tiempo extenso	137
44. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos Simples en tiempo extenso	138
45. Test de Cubos (Cubos Simples y Complejos)	139
46. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos Simples en tiempo prolongado	140

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Wisconsin Card Sorting Test versión computerizada	57
2. Láminas del 10/36	60
3. Ejemplo de ítem de JLOT	62
4. Ejemplo de ítem de FRT	63

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

ÍNDICE DE GRÁFICAS

ESTUDIO 1

1.	Escala Rankin de Incapacidad: primer y segundo momento de evaluación	74
2.	Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: primer y segundo momento de evaluación.	75
3.	Tiempos de reacción: primer y segundo momento de evaluación	78
4.	Test de Stroop: primer y segundo momento de evaluación	82
5.	Fluidez verbal Semántica: primer y segundo momento de evaluación	84
6.	Cubos-4 y Cubos-9: primer y segundo momento de evaluación	87
7.	Cubos Simples y Complejos: primer y segundo momento de evaluación	89

ESTUDIO 2

8.	VARIABLES DE RELEVANCIA SEGÚN ÍNDICE GINI	113
9.	Tiempo motor simple y con interferencia: duración corta, media y larga	116
10.	Tiempo de decisión simple y con interferencia: duración corta, media y larga	117
11.	Total 5 Ensayos de TAVEC: duración corta, media y larga	119
12.	Aprendizaje de Memoria Lógica: duración corta, media y larga	120
13.	Láminas del test de Stroop: duración corta, media y larga	124
14.	Fluidez verbal: duración corta, media y larga	128
15.	Cubos-4 tiempos estándar, extenso y prolongado: duración corta, media y larga	134
16.	Cubos-9 tiempos estándar, extenso y prolongado: duración corta, media y larga	134

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

17. Cubos Simples en tiempos estándar, extenso y prolongado: duración **141**
corta, media y larga
18. Cubos Complejos en tiempos estándar, extenso y prolongado: duración **141**
corta, media y larga

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

I. MARCO TEÓRICO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

1. CONTEXTUALIZACIÓN

Tradicionalmente, el cerebelo ha sido visto como un centro de coordinación de los movimientos, sin relación con las funciones cognitivas superiores. En las últimas décadas, sin embargo, se ha incrementado el número de evidencias que reivindican el papel de cerebelo en funciones cognitivas y han aparecido numerosos estudios que afirman que el cerebelo juega un papel importante en las funciones superiores (p.e. Botez-Marquard, Bard, Leveille, Botez, 2001; Grafman et al., 1992; Schamahmann, 1991). Esta visión está soportada por el hecho de que el cerebelo contiene más de la mitad de todas las neuronas del cerebro, y que está fuertemente interconectado con los hemisferios cerebrales en ambas direcciones.

Todo esto ha hecho que la noción del cerebelo como un centro puramente motor haya ido cambiando. Las evidencias de la relación del cerebelo con los procesos cognitivos superiores han derivado de estudios anatómicos, fisiológicos, de neuroimagen funcional y estudios sobre los efectos del daño cerebeloso, entre otros. Las diversas líneas que se han estado desarrollando han aportado datos sobre la implicación del cerebelo en los procesos cognitivos. En términos generales, los datos señalan que el daño cerebeloso si bien no anula estos procesos, impide su funcionamiento óptimo (Gottwald, Wilde, Mihajlovic & Mehdorn, 2004).

Los primeros estudios que fueron desarrollados con respecto al cerebelo y las funciones cognitivas superiores se remontan a la época de los 80. En estos años, el equipo multidisciplinar formado por Henrietta Leiner, Alan Leiner y Robert Dow publicó una serie de artículos en los que afirmaban que las funciones del cerebelo humano habían sido infraestimadas. Se basaban en evidencias anatómicas y fisiológicas acerca de la gran expansión producida en primates superiores y en humanos en la parte lateral del cerebelo y en el núcleo dentado (ventrolateral), una expansión que se producía en paralelo a la del córtex prefrontal. Hipotetizaron que el cerebelo podía contribuir a las funciones cognitivas, a través de sus aferencias vía tálamo a la corteza prefrontal, de forma paralela a como contribuía, a través de los circuitos córtico-cerebelosos, filogenéticamente más antiguos, a las destrezas motoras (Leiner, Leiner & Dow, 1986, 1989, 1993).

A partir de esos trabajos, se publican artículos que avalan la hipótesis del grupo de Leiner. Así, por ejemplo, el grupo Petersen y colaboradores (1989) publicó un trabajo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

sobre el procesamiento de palabras en el que se utilizaba la por entonces novedosa Tomografía por emisión de Positrones (TEP). Los participantes realizaban una serie de tareas de menor a mayor complejidad: ver pasivamente palabras, leerlas y, en la tarea más compleja, generar verbos de acción que estuvieran asociados a las palabras presentadas. La lectura, comparada con la visión pasiva de las palabras, produjo cambios en el flujo cerebral en las regiones paravermales del cerebelo, lo que estaba en consonancia con la participación del cerebelo en los aspectos motores del habla. Pero las activaciones observadas en la tarea más compleja incluyeron, de forma inesperada, la activación del cerebelo en zonas distintas a las observadas durante el habla. Este resultado fue interpretado por los autores como una evidencia a favor de la participación del cerebelo en el proceso cognitivo de generación de palabras (Petersen, Fox, Posner, Mintun & Raichie, 1989).

Otro trabajo relevante es el de Schmahmann en 1991, titulado *An Emerging Concept. The Cerebellar Contribution to Higher Function*, en el que, tras presentar algunos datos clínicos, revisa los datos anatómicos sobre las conexiones cortico-cerebelosas. Presenta evidencias de que junto a las aferencias procedentes de la corteza sensitivo-motora, recibidas a través de las vías córtico-pontinas y ponto-cerebelosas, existirían también proyecciones cortico-pontinas originadas en áreas de asociación del córtex parietal posterior, córtex prefrontal, temporal, parahipocampal posterior y giro cíngulado. Por otra parte, señala que el núcleo dentado proyecta sobre diversos núcleos talámicos que envían proyecciones hacia córtex prefrontal, parietal posterior e inferior y surco temporal superior. A partir de estas evidencias señala que parece inevitable concluir que puede existir un sustrato anatómico para que el cerebelo acceda a la información necesaria para participar en las funciones superiores (Schmahmann, 1991).

Desde las primeras propuestas antes señaladas, se han ido incorporando nuevos estudios y datos que justifican el papel del cerebelo en las funciones cognitivas superiores. Hoy se sabe que el cerebelo contribuye de forma activa en varios procesos cognitivos superiores.

Las aportaciones han derivado, sobre todo, de los estudios de lesiones focales cerebelosas, aunque también se incluyen aportaciones de los estudios de neuroimagen o de estudios con trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, algunos estudios asociaron los cambios cognitivos, afectivos y de comportamiento en trastornos psiquiátricos como el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

autismo y la esquizofrenia con anormalidades cerebelosas (Timmann & Daum, 2007). Por otro lado, Shamhmann y Sherman, en 1998, acuñaron el término “Síndrome Cognitivo Afectivo” para dar nombre a los déficits cognitivos, afectivos y conductuales que se observan tras lesiones cerebelosas. En este artículo, los autores proponen que la disrupción de las conexiones bidireccionales cerebro-cerebelo serían las responsables de los déficits neuropsicológicos y afectivos que se evidencian tras lesiones cerebelosas. De esta manera, estaría implicado en la regulación de la velocidad, consistencia y adecuación de los procesos cognitivos, provocando lo que llamaron “Disimetría del pensamiento”.

Por su parte, los estudios de neuroimagen, utilizando la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) fueron pioneros en informar de la activación del cerebelo no sólo en tareas motoras, sino también en tareas cognitivas, como los ya mencionados del grupo de Petersen sobre lenguaje (Petersen et al., 1989) o los que implicaban al cerebelo en planificación (Allen, Buxton, Wong & Courchesne, 1997) o en memoria de trabajo verbal (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier & Glover, 1997). En la actualidad disponemos de un número importante de estudios realizados con PET o, mayoritariamente, con Resonancia Magnética funcional (fRM), en los que se informa de la activación del cerebelo en tareas de rotación mental, orientación espacial, fluidez verbal, discriminaciones semánticas, categorización semántica, memoria de trabajo, toma de decisiones, planificación, identificación de la emoción expresada verbalmente, entre otras (p. ej., Blackwood et al., 2004; Gurd et al., 2002; Hofer et al., 2007; Lee et al., 2005; Stoodley & Schmahmann, 2010; Stoodley, Valera & Schmahmann, 2012; Tieleman et al., 2005; Tomasi, Caparelli, Chang & Ernst, 2005; Vingerhoets, Lange, Vandemaele, Deblaere & Achten, 2002). Según el meta-análisis realizado por Stoodley y Schmahmann (2009), las tareas que involucran procesos motores activan el lóbulo anterior del cerebelo, especialmente el lóbulo V y parte adyacente del lóbulo VI, con una representación adicional en el lóbulo VIII, mientras que las que implican lenguaje, procesamiento espacial, tareas ejecutivas o procesamiento afectivo involucran al lóbulo posterior, activando los lóbulos VI y VII.

Un segundo grupo de estudios de neuroimagen son los dedicados a analizar la conectividad funcional durante el estado de reposo, como una forma de establecer redes neurales que reflejen patrones de conectividad. En este sentido, estos estudios completan y extienden los realizados mediante técnicas anatómicas a la investigación con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

humanos. Los resultados de estos estudios indican que las esperadas regiones en los lóbulos anteriores y posteriores están asociadas a redes cerebrales somatosensoriales, incluyendo los lóbulos IV, V VI y VIII B. Pero muestran, además, que gran parte del cerebelo está relacionado con redes cerebrales que involucran corteza asociativa (Buckner, 2013; Buckner, Krienen, Castellanos, Díaz & Yeo, 2011).

Como señalamos anteriormente, los estudios lesionales son los que han aportado más información sobre las funciones cognitivas en las que está implicado el cerebelo. Así, por ejemplo, han llevado a relacionar el cerebelo con la atención. Concretamente, se han presentado evidencias de que los pacientes con lesiones cerebelosas tienen dificultades para realizar cambios voluntarios rápidos y precisos en el foco atencional, aunque sean capaces de ejecutar correctamente la tarea cuando se les proporciona más tiempo para realizar los cambios (Akshoomoff, Courchesne & Townsend, 1997; Akshoomoff, Courchesne, Press & Iragui, 1992). Según estos autores, la patología cerebelosa que presentan los pacientes no les impide ejecutar los cambios y reorientaciones atencionales, pero sí produce un deterioro del rendimiento. Los resultados, sin embargo, son muy inconsistentes y parte de los déficits observados pueden ser explicados por los requisitos motores de las tareas (Timmann & Daum 2010).

Los resultados son también variables cuando se han utilizado tareas atencionales más complejas. Gottwald, Mihajlovic, Wilde, y Mehdorn (2003), estudiaron a pacientes con lesiones cerebelosas focales utilizando el paradigma go-no go y una tarea de atención dividida. Los resultados indicaron que los pacientes tenían déficits en atención dividida en comparación con los controles. Con respecto a la atención selectiva, valorada mediante el test de Stroop, los datos obtenidos en un estudio posterior indicaron que estaba preservada. En línea con los resultados previos, la atención dividida se mostró alterada mientras que la ejecución en la tarea go-no go tan sólo se diferenciaba de la del grupo control en una mayor variabilidad de los tiempos de respuesta (Gottwald, Wilde, Mihajlovic & Mehdorn, 2004). Por otro lado, Hokkannen, Kauranen, Roine, Salonen y Kotila (2006) estudiaron a pacientes con infartos cerebelosos en diversos componentes atencionales: atención selectiva, dividida y sostenida. Sus resultados muestran que el dominio atencional está conservado. No se observaron tampoco déficits en el estudio de Tedesco y colaboradores (2011), con una muestra heterogénea, ni en el de Mak y colaboradores en pacientes quirúrgicos (Mak, Tyburski, Madany, Sokołowski & Samochowiec, 2016). Baillieux y colaboradores

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

(2010) informan de la presencia de alteraciones atencionales en un alto porcentaje de una muestra de pacientes con afectación cerebelosa focal. Desafortunadamente, la presentación de los resultados no permite diferenciar los tipos de atención afectados y es probable que estos resultados estén condicionados por el componente motor de algunas de las pruebas utilizadas. De hecho, Haarmeier y Thier (2007), tras una revisión de los estudios de pacientes cerebelosos en los que se había evaluado la atención, concluyen que las alteraciones sólo han observado de forma consistente mediante el uso de tareas que implican cierto componente motor o visomotor.

Las funciones ejecutivas han sido profusamente estudiadas, con resultados variables. Baillieux y colaboradores (2010) señalan que un 50% de los pacientes examinados presentaba una ejecución alterada en diversas tareas asociadas al funcionamiento ejecutivo. Se han informado de un bajo rendimiento en el test de Semejanzas (WAIS), indicando una dificultad en formación de conceptos (Gottwald et al., 2004; Neau, Arroyo-Anllo, Bonnaud, Ingrand, & Gil, 2000). Se ha descrito también un rendimiento alterado en tareas de clasificación, como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), que pone de manifiesto la presencia de dificultades en flexibilidad cognitiva y en la capacidad para cambiar de criterios (Hokkanen et al., 2006; Mak et al., 2016). Otros autores, por el contrario, informan de un rendimiento normal en el WCST y otras tareas de categorización (Ell & Ivry, 2008; Gottwald et al., 2004). La fluidez verbal o de diseño aparece descrita frecuentemente como deficitaria (Gottwald et al., 2004; Neau et al., 2000; Peterburs, Bellebaum, Koch, Schwarz & Daum, 2010; Schweizer, Alexander, Gillingham, Cusimano & Stuss, 2010) y se ha informado también de alteraciones en el control ejecutivo del movimiento (Brunamonti et al., 2014). Según Bellebaum y Daum (2007) hay una gran variabilidad en los resultados y, en muchas ocasiones, las evidencias sobre alteraciones ejecutivas se han obtenido utilizando tareas con un importante componente motor y sin establecer los controles necesarios.

A partir de los resultados de los estudios de imagen funcional, se ha asociado al cerebelo con la memoria de trabajo. A pesar de ello, los datos de los estudios lesionales no son consistentes. Cuando se ha utilizado la tarea de span de dígitos para evaluar la memoria de trabajo, el resultado más habitual es la ausencia de déficits (Hokkanen et al., 2006; Timmann & Daum, 2010), o la presencia de alteraciones leves (Mak et al., 2016; Ravizza & Ivry, 2001; Ravizza, McCormick, Schlerf, Justus, Ivry, & Fiez, 2006; Silveri, Di Betta, Filippini, Leggio & Molinari, 1998). No se ha observado tampoco

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

dificultades en tareas de span visoespacial (Ravizza et al., 2006; Silveri et al., 1998). En tareas más complejas, como span de frases, PASAT o n-back, se han detectado alteraciones (Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006; Neau et al., 2000; Peterburs et al., 2010).

Utilizando tareas de memoria de trabajo verbal, Ravizza y colaboradores (2006) estudiaron si los pacientes con lesiones cerebelosas y los controles se diferenciaban en el efecto de la longitud de las palabras o de la supresión articulatoria. De esta forma pretendían poner a prueba la hipótesis de que la participación del cerebelo en la memoria de trabajo reside en su contribución al repaso de la información mediante la articulación encubierta (Chen & Desmond 2005a, b; Fiez & Raichle, 1997). Sus resultados mostraron que el efecto es equivalente en el grupo de pacientes y de controles. Según estos autores, dado que la lesión del cerebelo no afecta a estos indicadores del proceso de repetición o refresco de la información, se puede inferir que la participación del cerebelo no se produce en los procesos de articulación encubierta involucrados en el repaso de la información verbal. Proponen que su participación estaría relacionada con la codificación fonológica inicial de la información y/o con el reforzamiento del trazo de memoria. La contribución del cerebelo a los procesos de articulación encubierta ha sido cuestionada también por Ben-Yehudah, Guediche y Fiez (2007).

Por lo que respecta a la memoria declarativa y aprendizaje, Neau y colaboradores (2000) observaron déficits en pacientes, valorados a las dos semanas de un infarto cerebeloso, en el aprendizaje de listas de palabras, así como en el recuerdo a largo plazo. No obstante, este resultado no se mantuvo en el tiempo ya que los pacientes presentaron un rendimiento normal transcurrido un año. Resultados similares fueron descritos por Hokkanen y colaboradores (2006). Gottwald y colaboradores (2004), por el contrario, no observaron déficits en el aprendizaje de pares verbales asociados, aunque sí apreciaron alteraciones en el aprendizaje y recuerdo de textos, una tarea en la que, sin embargo, no se observaron dificultades en el estudio de Peterburs y colaboradores (Peterburs et al., 2010). Respecto a la memoria visual, se ha descrito tanto un rendimiento deficitario (Gottwald et al., 2004) como una ejecución conservada (Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006).

Las alteraciones en funciones visoperceptivas y visoespaciales están entre las primeras descritas en pacientes con daño cerebeloso. De hecho, el grupo de Botez

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

propuso la existencia de un síndrome fronto-parietal asociado a las lesiones cerebelosas. Este déficit se caracterizaría por alteraciones en organización espacial junto a dificultades de planificación y una disminución de la velocidad de procesamiento. Estos autores postulan que, a través de sus conexiones con los lóbulos parietales y frontales, el cerebelo juega un papel indirecto en este leve síndrome fronto-parietal. Por otra parte, tendría un papel directo en el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento. Sin embargo, estos resultados no pudieron replicarlos en estudios posteriores de pacientes con isquemias cerebelosas crónicas unilaterales, exceptuando el hallazgo de enlentecimiento y un bajo rendimiento en razonamiento visoespacial y restringido a los casos agudos (Botez et al., 1985; Botez-Marquard & Botez, 1997).

La existencia de una afectación parietal-frontal también se ha puesto de manifiesto en las dificultades para la realización de operaciones espaciales mentales, tales como conjunción de partes en un todo, rotaciones, etc (Molinari, Petrosini, Misciagna & Leggio, 2004; Wallesch & Horn, 1990). Sin embargo, el juicio sobre la orientación de líneas o la reproducción de figuras relativamente complejas se ejecutan con normalidad (Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006; Molinari et al., 2004). Para otras tareas visoconstructivas, como el subtest de construcción de Cubos Diseño del WAIS, los resultados son inconsistentes, con resultados que indican la existencia de dificultades (Gottwald et al., 2004; Neau et al., 2000) junto a otros en los que la capacidad visoconstructiva aparece conservada (Molinari et al., 2004).

En cuanto al dominio del lenguaje, el “síndrome de mutismo cerebeloso”, observable tras extirpaciones de tumores en fosa posterior, y la frecuente presencia de disartria en pacientes con afectación cerebelosa son claras evidencias de la implicación del cerebelo en el output motor del habla. Este déficit articulatorio se debe a la afectación de la región vermal y paravermal del cerebelo anterior y se asocia especialmente a lesiones cerebelosas izquierdas (Fiez & Raichle, 1997; Gilman, Bloedel, & Lechtenberg, 1981).

Los resultados del estudio de neuroimagen funcional de Petersen y colaboradores antes comentado fueron la base del estudio de caso único realizado por el grupo de Fiez (Fiez, Petersen, Cheeny & Raichle, 1992). Administraron varias tareas de generación asociativa de palabras a un paciente que había sufrido un infarto cerebeloso en el territorio de la arteria cerebelosa posterior inferior derecha. Se observó un déficit

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

generalizado para producir respuestas correctas y típicas, así como una ausencia de mejoría con la práctica. Los errores consistían, mayoritariamente, en responder con una palabra semánticamente asociada, pero que no correspondía a la instrucción recibida. Por ejemplo, si se le pedía un verbo asociado a “perro”, respondía “gato”, en vez de “ladrar”.

El estudio posterior de Helmuth, Ivry y Shimizu (1997), con una muestra mayor de pacientes, no pudo confirmar estos resultados observándose una ejecución normal de los pacientes en una tarea de generación de verbos. Por otro lado, Gebhart y colaboradores objetivaron un mayor número de errores y perseveraciones en una tarea de generación de antónimos en los sujetos con lesión en el hemisferio cerebeloso derecho frente a los que presentaban lesión izquierda (Gebhart, Petersen & Thach, 2002). Respecto a los aspectos gramaticales, diversos estudios han descrito la presencia de déficits gramaticales tras lesiones cerebelosas (Fabbro, Moretti & Bava, 2000; Justus, 2004; Mariën et al., 1996; Mariën, Engelborghs, Fabbro, & De Deyn, 2001; Silveri, Leggio, & Molinari, 1998). El variado conjunto de déficits que pueden observarse en pacientes con daño cerebeloso ha llevado a algunos autores a proponer la idea de una afasia inducida por lesión cerebelosa (Mariën & Beaton, 2014).

Pese a los datos disponibles en la actualidad sobre la presencia de alteraciones tras la lesión del cerebelo en diversos procesos cognitivos, la función del cerebelo en estos procesos está aún lejos de ser comprendida. De hecho, algunos autores mantienen una postura escéptica, debida, al menos en parte, al hecho de que los trabajos no están exentos de críticas: la activación del cerebelo en determinadas tareas en los estudios de imagen funcional no permite concluir directamente que tenga un papel fundamental en el proceso en cuestión, los resultados de los estudios clínicos presentan inconsistencias o contradicciones, y muchos resultados son de difícil interpretación por la falta de control de los problemas motores y/o del entecimiento cognitivo. Por ello, el rol del cerebelo en las funciones cognitivas continúa siendo objeto de intenso debate.

El estudio de las ataxias cerebelosas heredodegenerativas puede ser una importante fuente de datos sobre las consecuencias de la degeneración del cerebelo sobre el funcionamiento cognitivo. Se trata de un conjunto heterogéneo de trastornos que presentan como síntoma principal una ataxia y son debidos a afectación cerebelosa. Nuestro interés se centra en la más frecuente de las ataxias hereditarias, la Ataxia de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Friedreich (FA). Varios estudios, entre los que se encuentran los realizados por el grupo de investigación de la Dra. Nieto y colaboradores, han aportado evidencias sobre la existencia de alteraciones cognitivas en la AF. Sin embargo, no se ha realizado, según nuestra revisión, ningún estudio sobre la evolución de estas alteraciones. El presente trabajo supone una continuación de la mencionada línea de investigación y pretende aportar datos para esclarecer cuál es la evolución del estado cognitivo en la AF.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2. ATAXIA DE FRIEDREICH

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS

Nicholaus Friedreich, profesor de medicina de Heidelberg, Alemania, describió una serie de casos clínicos similares en nueve miembros de tres familias, que publicó en cinco trabajos desde 1863 a 1877. El trastorno descrito se caracterizaba clínicamente por un inicio anterior a los 20 años, ataxia de la marcha, debilidad en los miembros inferiores, disartria, síntomas cardíacos, cifoescoliosis, y deformidades en los pies. Patológicamente, se observaron graves lesiones en la médula espinal en los análisis post mortem. En el tercero de sus escritos añadió el término hereditario en el título de su artículo (Koeppen & Mazurkiewicz, 2013). En sus inicios, el trastorno descrito fue aceptado como un subtipo de Charcot-Marie-Tooth, por lo que el término Ataxia de Friedreich (AF) no fue acuñado hasta 1882 por Brousse. Sin embargo, el diagnóstico muchas veces era dudoso o incompleto, por lo que en la literatura científica aparecieron numerosos casos de Ataxia de Friedreich denominados como raros. No fue hasta 1981 cuando Harding estableció los criterios diagnósticos clínicos de la Ataxia de Friedreich en un artículo sobre 90 familias con el diagnóstico.

Se trata de la más común de las ataxias autosómicas recesivas de inicio precoz en Europa, y representa el 50% de los pacientes con ataxia. Ocurre mayoritariamente en población caucásica, con datos globales de prevalencia de 2-4:100.000. Sin embargo, se producen importantes variaciones regionales, con las prevalencias más altas en el norte de España, sur de Francia e Irlanda (p.ej., 4,7 casos por 100.000 habitantes en España) y las menores en países escandinavos (1:750.000 en Finlandia o 1:420.000 en Suecia) (Vankan, 2013). Una persona de cada cien es portadora de la enfermedad. Aparentemente, la enfermedad está ausente en poblaciones chinas, japonesas y subsaharianas (De Michele, Coppola, Coccozza y Filla, 2004).

Su curso es inevitablemente progresivo. La presentación usual es la inseguridad de la marcha (Berciano, Infante, Mateo y Combarros, 2002). En su forma clásica lleva a la silla de ruedas tras una duración sintomática media de 15 años. La esperanza de vida media es de 36,5 años, aunque la media disminuye si se tienen en cuenta solo los pacientes con miocardiopatía (26 años) (Tsou et al., 2011). La duración estimada de la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

enfermedad es de 26 +/- 14 años (Koeppen, 2011). En los primeros informes basados en diagnósticos clínicos, la edad media de inicio se estableció en los 10,5 +/-7,4 años. Sin embargo, tras el descubrimiento de la mutación genética subyacente y el consiguiente desarrollo de los exámenes genéticos, se incluyeron pacientes de edades superiores, modificándose así la edad de comienzo que ha pasado a ser de 15,5+/-8 años. No hay diferencias entre la incidencia en hombres y mujeres.

El defecto genético de la AF radica en locus 9q21.11 que contiene el gen FXN que codifica la frataxina (Campuzano et al, 1996; Chamberlain et al., 1988). Las alteraciones genéticas de este gen (FRDA1) justifican la mayor parte de los casos de AF. Un segundo gen (FRDA2) que produce un cuadro fenotípico similar ha sido descrito en una familia consanguínea de origen turco (Christodoulou et al., 2001).

En el 96% de los casos de FRDA1, se observa una hiperexpansión anormal del trinucleótido guanina-adenina-adenina (GAA) homocigota en el primer intrón del gen. En el 4% restante la alteración genética consiste en un alelo expandido y una mutación puntual en el otro alelo (Bidichandani, Ashizawa & Patel, 1997; Campuzano et al., 1996; Cossée et al., 1999; Forrest et al., 1998; Galea et al., 2016). Se ha demostrado que los modelos murinos de mutaciones puntuales homocigotas de AF no son viables, por lo que se postula que la ausencia de descripciones en la literatura científica de mutaciones puntuales homocigotas en pacientes con AF se debe a su letalidad durante el periodo embrionario (Pandolfo, 1999). La mutación expandida produce una silenciación del gen. La pérdida completa de la función de la frataxina en las mutaciones puntuales está asociada a un fenotipo más severo.

Se encuentran incoherencias a lo largo de la literatura científica en relación al rango patológico de los alelos ya que su tamaño no ha sido claramente definido. Sin embargo, se acepta que, en condiciones normales, los alelos están interrumpidos por la secuencia (GAGGAA) y el número de repeticiones del triplete GAA oscila entre 5 y 33. El rango en condiciones patológicas oscila entre 66 hasta más de 1700, sin embargo, lo más habitual es encontrar entre 600 y 900 repeticiones (Noreau, Dupré, Bouchard, Dion & Rouleau, 2013). Entre 33 y 44 repeticiones se habla de una premutación de los alelos, sin embargo, su frecuencia suele ser de menos del 1%. Sharma et al. (2004) establecieron un rango *borderline* para pacientes con repeticiones entre 44 y 66, que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

estaba asociado con un inicio de la enfermedad más tardío y con una sintomatología menos florida.

A la identificación del gen le siguió la demostración de que las repeticiones del triplete GAA generan una conformación anormal del ADN, con su consecuente disminución en la transcripción del gen FXN que se encarga de la transcripción de la frataxina (Campuzano et al., 1996). La frataxina es una proteína pequeña (de 100 a 220 aminoácidos) de distribución ubicua, que se encuentra localizada en la matriz mitocondrial.

El esclarecimiento de los mecanismos de regulación de la frataxina aún es un punto crítico en las investigaciones. Hoy por hoy no existe una demostración fehaciente de qué factores de transcripción pueden estar directamente implicados con la promoción de la frataxina y/o su regulación en humanos. Se han postulado numerosas hipótesis en modelos animales y celulares. Sin embargo, debido a las dificultades en la traslación de esos modelos a los humanos, aún sigue en estudio (Marmolino, 2011). Lo que sí se sugiere es que la frataxina está implicada en la homeostasis del hierro, en su almacenamiento y transporte, y en la resistencia al estrés oxidativo. El papel que desempeña en la homeostasis del hierro es sugerido por los depósitos de hierro que se encuentran en diversos tejidos con alta tasa metabólica como por ejemplo el corazón, el hígado, músculo esquelético y páncreas. Su relación con el estrés oxidativo ha sido sugerida por la similitud entre el fenotipo de la AF y el de la ataxia por deficiencia de vitamina E (AVED) (Rötig et al., 1997). Sin embargo, otros estudios no encuentran esta relación (Di Prospero et al., 2007).

La expresión de la frataxina en la Ataxia de Friedreich se conserva a un nivel bajo, pero nunca llega a ser nula. De hecho, se postula que la ausencia total de frataxina es letal, como ocurre en los modelos murinos de la AF. Los niveles de expresión de la frataxina son altos en el sistema nervioso, sin embargo, estos niveles se reducen de forma gradual observándose mayores niveles de expresión en el sistema nervioso periférico y menores en el sistema nervioso central. Mientras que la frataxina tiene altos niveles de expresión en los ganglios de las raíces dorsales, seguidos por la médula espinal, en el cerebelo y el cerebro se detectan menores niveles de expresión (Campuzano et al., 1996).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

En resumen, el déficit de frataxina puede ocasionar graves consecuencias relacionadas con la disfunción mitocondrial que causa un estrés oxidativo, un fallo en el suministro energético para la célula y, particularmente, la alteración del equilibrio de los iones de calcio intracelulares. Todo ello afecta en varios aspectos de la vida celular, desde los cambios conformacionales de proteínas hasta diversos procesos celulares como el crecimiento y guía axonal, la regeneración axonal, la autofagia, y la apoptosis, entre otros.

Tras los estudios de genética molecular, se sabe que la cuarta parte de los enfermos con una mutación homocigota expandida del gen FRDA tienen un cuadro atípico (Dürr et al., 1996). Se han encontrado varios fenotipos de la propia enfermedad: un 12% de los pacientes presentan inicio tardío de la enfermedad, desde los 25 a los 60 años (LOFA, *Late Onset Friedreich's Ataxia*; o VLOFA, *Very Late Onset Friedreich's Ataxia*) (De Michele et al., 1994), un 13% de los pacientes AF presentan reflejos retenidos (FARR, *Friedreich's Ataxia with Retained Reflexes*) (Palau et al., 1995). La diferenciación entre LOFA y VLOFA es arbitraria y se ha demostrado que no existen diferencias en su fenotipo (Lecocq et al., 2016). Estos pacientes tienen mejor pronóstico que los pacientes con el fenotipo clásico y están relacionados con un número significativamente menor de expansiones de GAA en el alelo corto. Generalmente, los pacientes LOFA suelen mostrar menos de 500 repeticiones GAA y menos de 300 en el caso de los VLOFA (Bhidayasari, Perlman, Pulst, & Geschwind, 2005; Bidichandani, García, Patel, & Dimachkie, 2000). Además, se ha reportado un fenotipo llamado "Acadian" (descrito por Barbeau A. en el año 1980), procedente de las colonias de Nueva Francia en Canadá, que tras la Guerra de los Siete años fueron exiliados a Estados Unidos, donde en la actualidad reside una comunidad pequeña en el estado de Luisiana. Este fenotipo se caracteriza, principalmente, por un progreso más lento de la enfermedad, y ausencia de diabetes y miocardiopatía (Alper & Narayanan, 2003; Richter et al., 1996).

Todos estos diferentes fenotipos de la enfermedad se han mapeado en el mismo locus de la AF clásica.

El cuadro clínico establecido incluye semiología neurológica, esquelética, cardíaca y endocrinológica (Harding, 1984). La enfermedad se caracteriza por ataxia de la marcha estática y apendicular, disartria escándida, debilidad por déficit piramidal que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

predomina en las piernas, ausencia de reflejos miotáticos (excepto el mandibular), signo de Babinski y neuropatología de los axones sensoriales periféricos. La AF se caracteriza por presentar velocidades de conducción motora dentro de los valores normales. Otro hallazgo constante es la hipopalestesia de predominio distal y en las extremidades inferiores, que a menudo se manifiesta por una marcha tabética o signo de Romberg positivo. En algunos casos se puede encontrar atrofia óptica (25%) e hipoacusia (20%) (Pandolfo & Montermini, 1998). La semiología oculomotora incluye una combinación de los siguientes signos: ondas cuadradas, disminución del nistagmo optocinético, nistagmo de la mirada conjugada y de rebote, motilidad oculosacádica dismétricas y fijación defectuosa del reflejo vestíbulo-ocular. Entre las manifestaciones raras o inconstantes se cuentan: amiotrofia, urgencia urinaria y acroeritrocianosis (Berciano et al., 2002). En cuanto a los síntomas cardíacos, es frecuente la disnea de esfuerzo y palpitaciones. Los estudios ecocardiográficos y electrocardiográficos revelan inversión de la onda T, hipertrofia ventricular concéntrica, hipertrofia septal asimétrica, hipocinesia global o arritmias. En estadios tardíos de la enfermedad, alrededor de un 10% de los casos sufre diabetes mellitus, como causa de un efecto combinado entre la deficiencia de insulina y su resistencia. Un 20% de los casos genera intolerancia a los carbohidratos (Finocchiaro, Baio, Micossi, Pozza, & Di Donato, 1988). También se encuentran deformidades esqueléticas como cifoescoliosis y pies cavos (Berciano et al., 2002). El síndrome de las piernas inquietas afecta entre un 32-50% de los enfermos de Ataxia de Friedreich (Frauscher et al., 2011) y la apnea del sueño ocurre en un 21% de los casos (Corben, Ho, Copland, Tai, & Delatycki, 2013).

Se han investigado un gran número de fármacos para la AF (por ejemplo, con idebenona, coenzima Q10 o deferiprone, entre otros) sin resultados satisfactorios en la progresión de la enfermedad, aunque algunos, como la idebenona, mostraban una mejora a nivel de patología cardíaca. Aún hoy no se conoce tratamiento específico para la AF. Las estrategias terapéuticas de la Ataxia de Friedreich se centran en la actualidad en tres principales aproximaciones: la primera de ellas va dirigida a mejorar la función mitocondrial; la segunda hacia el incremento de la expresión de la frataxina; y la tercera se centra en terapias génicas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.2. RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

La deficiencia de frataxina es directamente proporcional al número de repeticiones GAA (Moseley et al., 1998; Pianese et al., 2004; Wedding et al., 2015). De hecho, en su estudio, Campuzano y colaboradores (1997) concluyen que las presentaciones menos severas observadas en individuos con menores repeticiones GAA en el alelo corto se debe a mayores niveles residuales de frataxina.

En la literatura científica existe un consenso bastante aceptado en relación a la existencia de una correlación directa entre el número de repeticiones y la presencia o momento de aparición de diferentes síntomas de la enfermedad.

Un hallazgo constante es la existencia de una correlación inversa entre el número de repeticiones GAA y la edad de comienzo de la enfermedad (Dürr et al., 1996; Filla et al. 1996; Koeppen et al., 1998; Lamont, Davis & Wood, 1997; Lecocq et al., 2016; McCabe et al., 2000; Schöls et al., 1997), incluso en el caso de pacientes con mutaciones puntuales (De Castro et al., 1999; Galea et al., 2016).

Otras correlaciones han sido informadas, por ejemplo, la edad de confinamiento en la silla de ruedas, deformaciones esqueléticas, debilidad y emaciación de los músculos de las extremidades inferiores, la severidad de la disartria y de la disfagia, arreflexia de las extremidades superiores, respuesta plantar extensora, atrofia óptica y pérdida auditiva, o incluso, la edad de fallecimiento, correlacionan directamente con el tamaño de las expansiones GAA (De Michele et al., 1998; Dürr et al., 1996; Filla et al. 1996; Montermini et al., 1997; Palau et al., 1995; Santoro et al., 1999; Schöls et al., 1997; Tsou et al, 2011). En 1998, Koeppen y colaboradores encontró una correlación directa entre el número de repeticiones y la severidad de la lesión de la médula espinal. La severidad de la neuropatía periférica y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda correlaciona con el tamaño de la expansión del alelo más corto (De Michele, Coppola, Coccozza, & Filla, 2004). En un estudio con 44 pacientes, Isnard et al. (1997) demostraron que existía una relación entre la cifra de repeticiones GAA en el alelo más corto y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo y su masa. Además, la pérdida de fibras mielinizadas correlaciona con la duración de la enfermedad e inversamente con las repeticiones de GAA (Castaldo et al., 2008).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Por otro lado, mientras que la diabetes no correlaciona con el número de repeticiones, la sensibilidad a la insulina si correlaciona inversamente (McCabe et al, 2000; Coppola et al., 2009). Además, existen varios estudios en los que se ha demostrado que en aquellos pacientes con cardiopatía el número de repeticiones GAA era mayor (Dürr et al., 1996; Filla et al. 1996; Monrós et al., 1997; Schöls et al., 1997).

En el caso del alelo más corto (GAA1), el número de repeticiones explica entre un 37% y un 62,9% del inicio de la enfermedad (Dürr et al., 1996; Lecocq et al., 2016; Schöls et al., 1997) y se ha encontrado que cada 100 repeticiones, la enfermedad se inicia de 2 a 3 años antes (Reetz et al., 2015). Sin embargo, el tamaño de la expansión de GAA2 es un mal predictor de la variación clínica, aportando solo el 20% de la variabilidad en la edad de comienzo (Dürr et al., 1996; Lecocq et al, 2016; Mateo et al., 2004; Montermini et al., 1997). De hecho, algunos autores afirman que GAA2 podría ser considerado como un simple modificador de GAA1 (Lecocq et al., 2016)

Sin embargo, Dürr et al. (1996) estima que aproximadamente el 30% de la varianza debe ser explicada por otros factores ajenos a los datos genéticos, ya que existen pacientes con fenotipos diferentes y tamaño similar de las repeticiones. La Pean, Jeffries, Grow, Ravina y Di Prospero (2008) encontraron que la edad en el momento de diagnóstico era un mejor predictor de la severidad, incluyendo la progresión, escoliosis y cardiomiopatía. Esto sugiere que otros factores parecen jugar un rol más importante que el tamaño de las repeticiones (p.e. factores epigenéticos, variables ambientales...).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.3. NEUROPATOLOGÍA

La neuropatología de la Ataxia de Friedreich es una consecuencia parcial de la deficiencia de frataxina. Al igual que en otras enfermedades neurológicas, aún no se sabe por qué afecta de forma selectiva a unas neuronas más que a otras (Lynch, Deutsch, Wilson, & Tennekoon, 2012).

La siguiente tabla (Tabla 1) resume los principales hitos en el descubrimiento y caracterización de la neuropatología de la Ataxia de Friedreich (Koeppen, 2011)

Tabla 1. *Hitos en el descubrimiento de la neuropatología de la Ataxia de Friedreich*

1863-1877	Friedreich publica varios artículos con una extensa descripción de la enfermedad.
1907	Mott aporta una descripción extensa sobre la neuropatología en un caso único con FA, incluyendo la lesión del núcleo dentado.
1957	Urich, Norman, y Lloyd hacen hincapié en la existencia de una lesión suprasegmental de la FA también en un estudio de caso único.
1984	Lamarche, Lemieux y Lieu, descubren acúmulos de gránulos de hierro en los cardiomiocitos de los pacientes con FA.
1996	Campuzano y colaboradores, identifican la mutación de FA, señalan la falta de frataxina y reconoce su rol en el metabolismo del hierro.
1997	Rötig y colaboradores, descubren la deficiencia de proteínas hierro-azufre (complejos I, II y III en las cadenas de transporte mitocondrial de electrones) y acónito en biopsias endomiocárdicas de los pacientes con FA.

2002	Mühlenhoff, Richardt, Ristow, Kispal, y Lill reconocen la importancia de la biogénesis de los clúster de hierro-azufre en la frataxina, y la proponen como un factor crítico en la patogénesis de la FA.
-------------	--

Nota: Recuperado de “*Friedreich’s ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics.*” de Koeppen (2011) *Neurol. Sci.*, 303 (1-2), 1–12.

Los estudios histológicos revelan un estrechamiento a lo largo de la médula espinal (Koeppen, 2011), haciéndose evidente la atrofia en el sistema de columnas dorsales ascendentes, los tractos espinocerebelosos y los tractos corticoespinales descendentes. Los nervios sensoriales periféricos también están afectados, produciendo neuropatía sensorial (Delatycki & Corben, 2012; Koeppen, Ramirez, Becker & Mazurkiewicz, 2016). A continuación, profundizamos en la afectación de las áreas más importantes:

2.2.1. Ganglios de las raíces dorsales, raíces dorsales espinales y núcleo de la columna dorsal

Los afectos de Ataxia de Friedreich presentan una neuropatía axonal sensitiva caracterizada por una degeneración en los ganglios de las raíces dorsales (DRG) con la pérdida selectiva de las neuronas propioceptivas. Dos características básicas de las DRG en la AF son la reducción en el tamaño de las neuronas y la presencia de nódulos residuales. En las raíces dorsales se produce una importante reducción de axones largos y fibras gruesas mielinizadas (Koeppen et al., 2009). A medida que la enfermedad progresa, la destrucción neuronal empieza a manifestarse a través de células satélite y la proliferación de nódulos residuales. Tanto las neuronas de los DRG como las células satélite muestran un cambio en la ferritina, indicando un metabolismo anormal del hierro (Koeppen, 2011).

Existen evidencias que demuestran que en la AF las fibras funcionales que surgen de las DRG continúan haciendo sinapsis con la sustancia gris espinal. Sin embargo, sus conexiones con los núcleos dorsales de la columna de Clarke se pierden. La reducción de los núcleos dorsales de Clarke y la severa pérdida neuronal son explicadas por una atrofia transináptica causada por fallos en los inputs de las DRG durante un periodo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

largo de tiempo, que presumiblemente comienza durante la vida intrauterina. La ausencia de neuronas en los núcleos dorsales de Clarke explica la degeneración transneuronal ascendente de los tractos espinocerebelosos dorsales (Koeppen & Mazurkiewicz, 2013).

En el bulbo raquídeo, se observa también un adelgazamiento debido a la atrofia en los núcleos gracilis y cuneatus, indicando una degeneración transináptica anterógrada (Koeppen & Mazurkiewicz, 2013).

2.2.2. Nervios Sensoriales Periféricos.

Los nervios sensoriales periféricos también están afectados, produciendo neuropatía sensorial (Delatycki & Corben, 2012; Koeppen et al., 2016). La neuropatía sensorial periférica es más severa en las piernas, y se encuentra una disminución del diámetro de los axones, falta de vainas de mielina y reducción del número de células de Schwann. De hecho, la falta de mielina en el nervio sural llega a casi el 50%, y la reducción de las fibras mielinizadas al 64,9% (Morral, Davis, Qian, Gelman & Koeppen, 2010).

2.2.3. Tractos corticoespinales.

La afectación de los tractos corticoespinales produce la debilidad muscular y la respuesta anormal extensora que caracteriza a la AF (Pandolfo, 2009). La degeneración de las fibras es difícilmente detectable en los niveles pontinos, pero la falta de células de Betz en la capa V del córtex motor es invariable (Oppenheimer, 1979). Además, existe un adelgazamiento de la decusación corticoespinal en las pirámides (Koeppen & Mazurkiewicz, 2013), así como escasez de fibras mielinizadas y una marcada atrofia de los tractos corticoespinales en el nivel espinal dorsal torácico. Los tractos corticoespinales en la AF se parecen a la lesión de la motoneurona superior en la esclerosis lateral amiotrófica, afectando a las porciones más distales, lo que sugiere una degeneración tipo *dying back* (Alper y Narayanan, 2003).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.2.4. El Núcleo Dentado (ND) y sus conexiones.

La principal lesión del SNC en la AF está localizada en el ND. La atrofia del ND y sus fibras eferentes mielinizadas es visibles en cortes sagitales de los hemisferios cerebelosos (Koeppen, 2011). La atrofia de los pedúnculos cerebelosos superiores puede observarse también a nivel del puente y en cortes de la parte inferior del mesencéfalo. Varios estudios han señalado la vulnerabilidad selectiva de las neuronas del ND en la AF (Koeppen et al., 2007, 2011, 2012). Un ND normal contiene neuronas largas y pequeñas, pero en la AF, las células nerviosas largas desaparecen a medida que la enfermedad progresa. El núcleo dentado está probablemente intacto antes de la edad de inicio aunque las evidencias directas son limitadas.

Se esperaría que la pérdida de neuronas en el ND produjera la degeneración transináptica del núcleo olivar inferior contralatera. Sin embargo, las células nerviosas de la oliva inferior permanecen intactas. Este fenómeno puede explicarse por la resistencia de la mayor parte de las neuronas pequeñas del ND, las cuales son el origen de las conexiones dentado-olivares gabaérgicas (Koeppen & Mazurkiewicz, 2013).

Peculiarmente, la atrofia neuronal en el ND no genera una reacción retrógrada en las células de Purkinje, y el córtex cerebeloso en AF se encuentra, generalmente, intacto. La resistencia de las células de Purkinje a la atrofia retrógrada puede ser causada por la persistencia de las conexiones corticonucleares gracias a la supervivencia de las neuronas pequeñas del ND o los brotes colaterales axonales y las conexiones sinápticas con otras neuronas del córtex cerebelar (Rossi, Gianola y Corveti, 2006).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.3. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Los trabajos pioneros sobre el perfil neuropsicológico de la Ataxia de Friedreich surgen a raíz de los estudios que resaltaban la afectación a nivel cerebeloso en esta patología y, por otro lado, los que implicaban al cerebelo en las funciones cognitivas superiores. Estos estudios se producen antes de que Campuzano mapeara el gen perteneciente a la enfermedad. Por tanto, los primeros grupos de pacientes estudiados contaban únicamente con diagnósticos clínicos (p.e. Ayuso Mateos, Bayón, Santo-Domingo, Calvo, & Anciones, 1997; Fehrenbach et al., 1984; Botez-Maquard & Botez, 1993; White, Lalonde, & Botez-Marquard, 2000; Wollmann, Barroso, Montón, & Nieto, 2002). Consecuentemente, estos estudios podían incluir pacientes que no presentaba la mutación genética y, por tanto, no eran realmente pacientes con Ataxia de Friedreich y, por otra parte, podían no incluir pacientes que presentaban cuadros clínicos atípicos. Debido a esta heterogeneidad en la muestra, centraremos nuestra exposición en las investigaciones realizadas con pacientes con diagnóstico genético.

Según la revisión realizada, en las pasadas décadas sólo se han publicado alrededor una quincena artículos sobre las funciones cognitivas en pacientes con diagnóstico genético de la AF. A continuación, expondremos los resultados de estos estudios agrupándolos según función cognitiva:

2.3.1. Capacidad intelectual general y Estado cognitivo global

No parece que exista un consenso en la literatura científica con respecto a la capacidad intelectual general en los pacientes con Ataxia de Friedreich. Por ejemplo, el grupo de Corben (Corben et al., 2011a; Corben, Delatycki, Bradshaw, Churchyard, & Georgiou-Karistianis, 2011b; Corben, et al., 2017) hallaron diferencias con respecto al grupo control en el National Adult Reading Test (NART) que proporciona una medida premórbida de CI. En un estudio posterior, el mismo grupo de investigación encontraron resultados similares (Georgiou-Karistianis et al., 2012). Mantovan et al. (2006) encuentran que, en general, los pacientes AF mostraban un CI inferior a los controles, aunque solo dos de los trece pacientes evaluados mostraban un cociente intelectual por debajo del rango de normalidad. La muestra perteneciente al estudio de Nieto et al. (2012) no mostraba diferencias con respecto a los controles en la capacidad intelectual general estimada a través del subtest de Información del WAIS-III. Tampoco hallaron

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

diferencias en una muestra exclusiva de pacientes LOFA (Nieto, Correia, De Nóbrega, Montón, & Barroso, 2013). En la misma línea, Dogan et al. (2016) y Nachbauer et al. (2014) no encontraron diferencias con respecto a los controles en una prueba de vocabulario para población alemana comúnmente utilizada para estimar la inteligencia cristalizada. Administrando la prueba de matrices progresivas de Raven, Sayah et al. (2018) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en factor g.

Por otro lado, el estado cognitivo global de los pacientes con Ataxia de Friedreich, valorado a partir de pruebas screening, suele estar preservado como confirman algunos estudios que han utilizado pruebas como el MiniMental State Examination (MMSE) (Corben et al., 2010, 2011b; De Nóbrega et al., 2007; Nieto et al., 2012, 2013) o el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Dogan et al., 2016).

2.3.2. Velocidad de procesamiento, funciones atencionales y memoria de trabajo

El hallazgo más consistente con respecto al perfil neuropsicológico de la Ataxia de Friedreich es el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento cognitivo. El grupo de investigación de Nieto y colaboradores, utilizando un procedimiento de examen que permite diferenciar entre el tiempo de reacción cognitivo (decisión) y el motor, observaron un enlentecimiento en los tiempos de reacción de decisión, tanto en tareas simples como con interferencia, en una muestra de pacientes AF (Nieto et al., 2012) y en una submuestra de pacientes LOFA (Nieto et al., 2013).

El grupo de Corben y colaboradores ha estudiado el enlentecimiento en varios paradigmas que valoran la capacidad de reprogramación motora. Así, por ejemplo, en uno de sus estudios, el participante debía presionar botones que se iban iluminando rápidamente. Se utilizó un paradigma oddball, presentando ocasionalmente estímulos que exigían una reprogramación del movimiento al iluminarse un botón diferente al esperado. Los autores diferenciaron entre el tiempo de preparación (el que se tarda en iniciar el movimiento) y el tiempo motor o de ejecución. Observaron un enlentecimiento generalizado en el tiempo de preparación de los pacientes, siendo mayor cuando era necesario hacer una reprogramación compleja (Corben et al., 2010). Resultados similares fueron reportados por el mismo grupo de investigación en diferentes tareas de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

reprogramación y planificación motora (Corben et al., 2011b, c; Hocking et al., 2010, 2014).

Las funciones atencionales son las que han recibido más atención en el estudio del perfil neuropsicológico de la Ataxia de Friedreich, quizás porque existe gran controversia con respecto a si existe una verdadera alteración de estas funciones en la ataxia de Friedreich.

La atención sostenida se ha estudiado a través de la administración de diferentes pruebas. Por ejemplo, Nachbauer et al. (2014), en una tarea de alerta atencional, señalaron que los pacientes AF mostraban alteración en el número de omisiones cuando la tarea no presentaba señal de advertencia previa, y en el número de respuestas anticipatorias cuando la tarea si presentaba señal de advertencia previa. En un estudio en el que se dividió la prueba Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) en tres secciones se encontraron más errores en los pacientes AF que en controles en la tercera parte de la prueba, aunque no en las anteriores (Sayah et al., 2018). Los autores concluyen que se debe a una disminución en la capacidad de mantenimiento atencional a lo largo de la prueba.

Otra de las pruebas utilizadas ha sido el Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP). Nieto et al., (2012) estudiaron a treinta y seis pacientes AF y no encontraron diferencias con respecto a los controles en aciertos y omisiones del CPT-IP. Los autores concluyeron que la alteración de las funciones atencionales no es una de las características del perfil cognitivo de AF. Posteriormente, el mismo grupo de investigación, comparó a un grupo de pacientes LOFA y a un grupo de pacientes de inicio clásico (con la misma duración de la enfermedad y daño neurológico similar) utilizando también el CPT-IP. Estos autores no encontraron diferencias significativas en aciertos y concluyeron que la atención está preservada en pacientes AF tanto de inicio clásico como de inicio tardío (Nieto et al., 2013).

En relación a la atención selectiva, varios autores han utilizado la tarea de Matrices Atencionales, hallando diferencias significativas entre pacientes AF y controles (Mantovan et al., 2006; Saccà et al., 2017). Resultados similares fueron señalados por Saccà et al. (2017) administrando la prueba Symbol Digit Modalities Test. Los autores concluyen que los pacientes AF presentan un déficit atencional. Sin embargo, no

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

controlan el posible efecto del enlentecimiento cognitivo, por lo que su conclusión es cuestionable.

En cuanto a la atención alternante, Mantovan et al. (2006) observaron diferencias con respecto a un grupo control tanto en la parte A como en la B y en el ratio entre ambas en el Trail Making Test (TMT). Saccà et al (2017) habiendo utilizado una fórmula de corrección para el control de los déficits motores, encontró diferencias entre pacientes y controles tanto en la parte A como en la parte B. Sin embargo, en la misma prueba, el grupo de Corben y colaboradores encontraron un rendimiento similar entre pacientes y controles en la diferencia entre la parte B y la parte A en varios de sus trabajos (Corben et al., 2010; Corben et al., 2011b; Corben et al., 2017), aunque en otro de sus estudios se observan peor rendimiento en el grupo de pacientes (Corben et al., 2011a). Por otro lado, Nachbauer et al. (2014) encontraron diferencias entre el grupo control y pacientes AF en una tarea de atención alternante diseñada por los autores.

La memoria de trabajo también ha sido estudiada en diferentes trabajos sin encontrar resultados consistentes. Por un lado, varios autores señalan que no existen diferencias entre los pacientes y los participantes controles en los span del test de dígitos (Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012). En cuanto al span visual, tampoco se han encontrado diferencias con respecto a los controles (Nieto et al., 2012, 2013). Harding et al. (2016a), utilizando el paradigma de tarea n-back, no encontraron alteración ni en la precisión ni en la velocidad de realización de la tarea.

Por otro lado, algunos estudios muestran una afectación de la memoria de trabajo. Por ejemplo, Mantovan et al. (2006) describieron diferencias que alcanzaban significación estadística en el span verbal directo e inverso. En esta misma línea, Klopper et al. (2011) señalaron un rendimiento peor que los controles en una muestra de pacientes con la enfermedad en todos los subtest del Test of Everyday Attention (TEA), excepto en el subtest *Elevator counting* en el que se encontró un efecto techo. Estas tareas de caracterizan, principalmente, por un elevado componente de memoria de trabajo.

2.3.3. Funciones Mnésicas

Varios estudios evidencian que no existen diferencias entre pacientes y controles en tareas de aprendizaje de lista de palabras. Por ejemplo, en un estudio reciente no se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

halló un rendimiento peor en 50 pacientes con AF administrando el Hopkins Verbal Learning Test (Sayah et al., 2018). Estos mismos resultados fueron encontrados por Nauchbauer et al. (2014) utilizando la Verbal Learning and Memory Test. En esta misma línea, los pacientes AF no rindieron peor que su correspondiente muestra control en un estudio que utilizaba el California Verbal Learning Test (Dogan et al., 2016). El grupo de Nieto y colaboradores (2012) tampoco encontraron diferencias con respecto al grupo control en la versión española del California Verbal Learning Test. Únicamente presentaba diferencias en la evocación con claves a corto plazo, sin embargo, los autores lo atribuyen a dificultades en el uso de las estrategias semánticas (Nieto et al., 2012, 2013).

Respecto a la memoria verbal contextualizada, se han descrito déficits en el recuerdo inmediato administrando el subtest de Memoria Lógica de la WMS (Nieto et al., 2012).

La memoria visoespacial ha sido estudiada a través del test 10/36 por el grupo de investigación de Nieto y colaboradores (Nieto et al., 2012). En este estudio, los autores observaron un rendimiento normalizado en los pacientes AF. Mantovan y colaboradores (2006) utilizaron el subtest de Reproducción visual de la WMS e informaron de un rendimiento deficitario en pacientes AF con respecto a sus controles.

2.3.4. Funciones Ejecutivas

En relación a la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, algunos estudios evidencian déficits en el Test de Stroop o tareas de tipo Stroop. Por ejemplo, Mantovan et al. (2006) utilizando una tarea computerizada tipo Stroop en la que el participante debía responder si el color y la palabra leída era congruente o incongruente, encuentran diferencias tanto en el número de errores como en los tiempos de reacción de la tarea (Mantovan et al. 2006). En esta línea, Nachbauer et al., (2014) encontraron diferencias con respecto a los controles en el índice de interferencia. Sin embargo, la mayoría de estudios no evidencian alteración en el índice de interferencia del Test de Stroop (Corben et al., 2010; Corben et al., 2011a, b, c; Corben et al., 2017; Dogan et al., 2016; Nieto et al., 2012, 2013; Sayah et al., 2018).

El efecto Simon es otro de los paradigmas utilizados para medir la inhibición de respuestas automáticas inapropiadas. Este paradigma ha sido utilizado por el grupo de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Corben y colaboradores en varios estudios con pacientes con Ataxia de Friedreich. Controlando el componente motor de la tarea, observaron en los pacientes un enlentecimiento desproporcionado en la condición de incongruencia con respecto a la condición congruente. Los autores concluyen que, a pesar de que los pacientes AF pueden realizar la tarea satisfactoriamente, presentan una mayor sensibilidad al efecto Simon lo que indicaría una dificultad para inhibir respuestas prepotentes (Akhlaghi et al., 2014; Corben et al., 2011a; Georgiou-Karistianis et al., 2012).

Recientemente, el grupo de Corben, en un estudio con 43 pacientes, utilizó el Hayling Sentence Completion Test (HSCT) para medir el control inhibitorio. La prueba consiste en la compleción de frases mediante una palabra que, en la primera parte de la prueba debe ser una palabra coherente con la frase, y en la segunda debe ser incoherente. Para rendir correctamente en esta prueba, los sujetos dependen de su capacidad de control inhibitorio y de su flexibilidad (inhibir la respuesta automática y producir una alternativa). Efectivamente, el grupo de pacientes con AF mostraba un rendimiento por debajo de lo esperado con respecto a su grupo control en la segunda parte de la prueba (Corben et al., 2017).

Una de las tareas más ampliamente utilizadas para el examen de las funciones ejecutivas frontales son las tareas de fluidez verbal ante consignas. Por un lado, hay estudios que han obtenido resultados indicativos de normalidad en fluidez fonética en pacientes AF (Sayah et al., 2018) o restringida al caso de los LOFA (Nieto et al., 2013). Mantovan et al. (2006) no encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control en una tarea de fluidez verbal, aunque no especifican la consigna. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran alteración en fluidez fonética (De Nóbrega et al., 2007; Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012; Saccà et al., 2017), así como en fluidez ante consigna semántica (Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012, 2013; Saccà et al., 2017) o de acciones (De Nóbrega et al., 2007; Nieto et al., 2012, 2013).

Respecto a la formación de conceptos, se ha informado de un rendimiento significativamente inferior al grupo control en el subtest de Semejanzas del WAIS (Nieto et al., 2012, 2013). En cálculo y razonamiento numérico, Mantovan et al. (2006) mostraron resultados indicativos de normalidad en una muestra de pacientes AF.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Se ha descrito que en tareas como el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST), que evalúan la capacidad para establecer categorías, flexibilidad y autorregulación, los pacientes AF rinden dentro de la normalidad en pacientes AF (Nieto et al., 2012, 2013). En tareas de planificación y de resolución de problemas complejos, como en la Torre de Londres, los pacientes AF mostraban un rendimiento deficitario en el tiempo de ejecución motora y de planificación, pero no en el número de errores (Mantovan et al., 2006). En esta línea, en una versión computerizada de la misma prueba y, por tanto, con menor influencia de los déficits motores de la enfermedad, Nachbauer et al. (2014) no evidenciaron un rendimiento estadísticamente significativo en el número de movimientos o de problemas resueltos.

2.3.5. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas

Existen pocos estudios sobre las funciones visoperceptivas en la Ataxia de Friedreich. En concreto, el grupo de investigación Nieto y colaboradores (2012) encontró un rendimiento deficitario en el Facial Recognition Test (FRT) en una muestra de pacientes de AF. Sin embargo, en la misma prueba y con una muestra de pacientes de inicio tardío encontró un rendimiento similar al de los controles (Nieto et al., 2013). Nachbauer y colaboradores (2014) tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en el subtest de percepción visual de la batería Visual Object and Space Perception (VOSP).

Por otro lado, según nuestra revisión, no se han descrito alteraciones en las funciones visoespaciales medidas a través del test Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) o del Test de Minnesota (Nieto et al., 2012, 2013) o a través del subtest de percepción espacial de la VOSP (Nachbauer et al., 2014).

Respecto a las funciones visoconstructivas, Nieto et al., (2012) utilizaron el subtest de Cubos del WAIS, controlando los déficits motores a través de una tarea control que requería las mismas demandas motoras y las mínimas demandas visoperceptivas. Además, clasificaron la tarea según las demandas de organización visoespacial sugerida por Lezak, Howieson & Loring (2012). Los autores indicaron que los pacientes AF mostraban un rendimiento significativamente inferior en aquellos cubos con mayor complejidad. El mismo grupo de investigación, en el caso de una submuestra de pacientes LOFA, no encontraron diferencias entre pacientes y controles

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

en la misma prueba, independientemente de la complejidad (Nieto et al., 2013). Otros autores, utilizando la clasificación clásica de la prueba, indicaron un rendimiento alterado en el subtest de Cubos y en el subtest de Rompecabezas (Mantovan et al., 2006). Sin embargo, los autores no llevan a cabo una explicación en profundidad del procedimiento que utilizan para el control de los déficits motores de la enfermedad, por lo que hay que interpretar con prudencia estos resultados.

2.3.6. Lenguaje

El lenguaje es también una función poco estudiada en la Ataxia de Friedreich. En lo que respecta la denominación ante confrontación visual, Mantovan et al. (2006) reportaron déficits en el Test de Denominación de Boston (BNT) en pacientes AF. En una prueba de vocabulario, Sayah et al. (2018) encontraron diferencias significativas respecto a los controles en una muestra de pacientes AF. Estos resultados son consistentes por los encontrados por el grupo de Nieto y colaboradores. Este grupo ha sido el que más atención ha prestado al ámbito de la comprensión lingüística en la AF. Este grupo ha utilizado tareas de comprensión de anáforas ambiguas y no ambiguas en dos estudios. Los autores concluyen que la comprensión del lenguaje en la Ataxia de Friedreich está preservada tanto en una muestra de inicio clásico de la enfermedad como en una submuestra de inicio tardío (Nieto et al., 2012, 2013).

2.3.7. Características clínicas y de personalidad.

Han sido varios los estudios que han estudiado la sintomatología depresiva en los pacientes con AF. El grupo de investigación de Corben, informan de medias cercanas al rango de normalidad en los pacientes AF (Akhlaghi et al., 2014; Corben et al., 2010, 2011a, b, c; Georgiou-Karistianis et al., 2012). Puntuaciones medias similares han sido reportadas en otros estudios (Da Silva et al., 2013; Sayah et al., 2018). Dogan et al., (2016) indicaron que los pacientes mostraban mayor sintomatología que los controles usando la escala HADS, tanto en la subescala de depresión, como en la subescala de ansiedad.

El grupo de Nieto y colaboradores quisieron estudiar la sintomatología depresiva en la AF con mayor profundidad. En general, la puntuación media en el Cuestionario de Depresión de Beck era superior a lo esperado en población normal, aunque se encontraba en el rango de depresión leve (Nieto et al., 2012, 2013). Haciendo un análisis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

de los ítems del cuestionario BDI-II los autores observan que las puntuaciones por encima de la normalidad en pacientes AF se encuentran en los ítems que evalúan los síntomas de: tristeza, pesimismo, pérdida de placer, sentimientos de culpabilidad, pensamientos suicidas, agitación, sentimientos de inutilidad, falta de energía, irritabilidad y fatiga. Los autores concluyen que la sintomatología depresiva se observa tanto en la dimensión somática-motivacional como en la cognitiva-afectiva. Por tanto, esta sintomatología no podría ser atribuida o confundida con otros aspectos propios de la enfermedad (Nieto et al., 2018).

Estudios recientes han mostrado interés por las características propias de la personalidad en los pacientes con AF. Por ejemplo, Sayah y colaboradores (2018) administraron el Temperament and Character Inventory (TCI) y concluyeron que los sujetos mostraban una mayor tendencia a mostrar ideas espirituales, así como mayor persistencia, entendida como una tendencia a perseverar en un particular patrón de conducta a pesar de la frustración o la fatiga. Mantovan et al., (2006) describieron un patrón de personalidad caracterizado por irritabilidad, impulsividad y embotamiento afectivo, a través de la administración del cuestionario de personalidad MMPI.

2.3.8. Cognición Social

Recientemente, han sido publicados algunos estudios sobre cognición social en pacientes AF. Sayah et al., (2018) indican normalidad en paciente AF en algunos test utilizados para medir la cognición social, el reconocimiento emocional facial y la capacidad de los pacientes de reconocer “meteduras de pata”. Sin embargo, Dogan y colaboradores (2016) utilizando también el Faux-Pas Recognition Test, encontró dificultades en el reconocimiento de “meteduras de pata”, en concreto en el ámbito de la empatía y la evaluación de intenciones.

2.3.9. Relación del perfil neuropsicológico con las variables clínicas y genéticas de la enfermedad.

En algunos de los trabajos citados, se ha estudiado la relación entre diferentes variables neuropsicológicas y las propias variables clínicas de la enfermedad (edad de comienzo de la enfermedad, duración, etc.) así como la relación con el número de repeticiones en los alelos del gen, es decir, con GAA1 y con GAA2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

La edad de comienzo de la enfermedad ha sido la variable clínica que más relaciones ha mostrado. Así, por ejemplo, el grupo de Corben, en varios estudios, ha señalado correlaciones significativas inversas entre la edad de comienzo y los tiempos de decisión de la tarea o la velocidad de procesamiento de la información en tareas experimentales o tareas con efecto Simon (Corben et al., 2010; 2011a, b). En esta línea, Nachbauer et al. (2014) encontraron relación entre un factor que englobaba funciones ejecutivas y atencionales con la edad de comienzo. Otros estudios han señalado que una mayor edad de comienzo de la enfermedad estaba asociada con un nivel de vocabulario más rico (Sayah et al., 2018). El efecto de la edad de inicio de inicio se aborda en el estudio de Nieto y colaboradores (2013) contrastando pacientes de inicio clásico y pacientes con inicio a los 25 años y posterior. Los resultados indicaron la presencia de una alteración cognitiva más leve en los pacientes LOFA,

Por otro lado, varios estudios muestran relaciones entre la duración de la enfermedad y algunas tareas ejecutivas. Por ejemplo, Sayah et al. (2018) hallaron relaciones que señalaban que una menor duración de la enfermedad se asociaba a un mejor rendimiento en el Test de Stroop. En esta línea, Mantovan et al. (2006) concluyeron que una duración mayor de la enfermedad estaba relacionada con una mayor sensibilidad al efecto Stroop, así como un peor rendimiento en la Torre de Londres. Además, Dogan et al., (2016) señalaron una correlación significativa inversa entre la duración de la enfermedad y el rendimiento en tareas de fluidez fonética. También se ha encontrado relación entre la duración de la enfermedad y funciones atencionales (Sayah et al., 2018), o con la velocidad de procesamiento de la información (Corben et al., 2010). Otros estudios no han encontrado relación entre la duración de la enfermedad y varias variables neuropsicológicas (Corben et al., 2011c, b, 2017; Nachbauer et al., 2014).

Por lo que se refiere a la gravedad de la enfermedad, se ha informado de relaciones significativas entre la gravedad neurológica y funciones atencionales y ejecutivas (Nachbauer et al., 2014; Sayah et al., 2018), memoria de trabajo (Klopper et al., 2011) y velocidad de procesamiento de la información (Corben et al., 2011a).

Por último, se ha estudiado la relación entre el número de repeticiones del alelo corto del gen (GAA1) y, en algunas ocasiones, del alelo largo (GAA2). Se han hallado correlaciones significativas entre GAA1 y funciones atencionales, ejecutivas y memoria

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

de trabajo (Klopper et al., 2011; Nachbauer et al., 2014; Sayah et al., 2018). Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se han mostrado relación entre los datos genéticos y las variables neuropsicológicas (Corben et al., 2011a, b, c, 2017; Mantovan et al., 2006).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Además de los estudios macroscópicos e histológicos de la Ataxia de Friedreich, en la actualidad, podemos tener un acercamiento in vivo de la patología cerebral y cerebelosa de la enfermedad. En los siguientes apartados revisaremos los principales trabajos de neuroimagen en la Ataxia de Friedreich.

2.5.1. Estudios Estructurales

2.5.1.1. Hallazgos en el Cerebelo

En cuanto al córtex cerebeloso, en general, los estudios de morfometría han encontrado una disminución en el vermis rostral y hemisferios infero-medial y lateral (Akhlaghi et al., 2014; Della Nave et al., 2008a; França et al., 2009; Selvadurai et al., 2016; Solbach et al., 2014; Stefanescu et al., 2015; Villanueva-Haba, Garcés-Sánchez, Bataller, Palau, & Vílchez, 2001). Esta disminución del volumen ha sido asociada a una duración de la enfermedad mayor, así como a un número de repeticiones mayor en el GAA1 y a un rendimiento motor más pobre (Della Nave et al., 2008a; Franca et al., 2009; Selvadurai et al., 2016).

Por otro lado, recientes estudios de neuroimagen confirman que el tamaño del núcleo dentado se reduce notablemente (Harding et al., 2016b; Rezende et al., 2016; Solbach et al., 2014; Stefanescu et al., 2015). La disminución del volumen del núcleo dentado también ha sido asociada con una mayor severidad de la ataxia y con el número de repeticiones GAA en ambos alelos (Da Silva et al., 2014; Harding et al., 2016b).

Los trabajos publicados sobre sustancia blanca mediante tensor de difusión han utilizado varios índices, que incluyen anisotropía fraccional (FA), difusividad media (MD), axial (AD) y radial (RD). Estos estudios han evidenciado anomalías en la sustancia blanca cerebelosa que, además, se asocian a un incremento de la severidad clínica de la enfermedad (Della Nave et al., 2008b; Pagani et al., 2010; Rizzo et al., 2011). En general, se han hallado alteraciones en sustancia blanca en conexiones cerebelo-tálamo-cerebro y en conexiones cerebro-espinales.

El pedúnculo cerebeloso superior es la vía eferente más grande del cerebelo. Es la vía en la que más consistentemente se han encontrado cambios microestructurales, sobre todo en RD y MD de los tractos dentado-talámico y dentado-rubral (Akhlaghi et al.,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2014). El pedúnculo cerebeloso superior es un 60% más pequeño en pacientes AF mostrando un volumen disminuido y una mielinización menor (Akhlaghi et al., 2011; Corben, Lynch, Pandolfo, Schulz & Delatycki et al., 2014; Dogan et al., 2016; Pagani et al., 2010; Rezende et al., 2016). Estas anomalías correlacionan con la severidad de la enfermedad (Akhlaghi et al., 2011; Clemm von Hohenberg et al., 2013; Della Nave et al., 2008b; Pagani et al., 2010; Rezende et al., 2016), con la duración, la edad de inicio (Akhlaghi et al., 2011) y con el número de repeticiones del alelo más largo (Corben et al., 2014).

En cuanto a las vías aferentes, hay evidencias de la reducción de la sustancia blanca de los tractos fronto-pontinos (Pagani et al., 2010).

2.5.1.2. Hallazgos a nivel supratentorial

Existen escasos trabajos que hayan estudiado el córtex cerebral en individuos con AF. En algunas ocasiones, no se han encontrado diferencias en volumen cortical con respecto a los controles (Della Nave et al., 2008a; Franca et al., 2009). Sin embargo, estudios más recientes y con muestras mayores han encontrado una reducción del volumen cortical y/o del grosor cortical en varias áreas (Rezende et al., 2016, 2017; Selvadurai et al., 2016).

Por ejemplo, Rezende y colaboradores (2016) encontraron atrofia en áreas supratentoriales, que incluía los giros precentrales bilaterales. En un estudio posterior, los mismos autores hallaron atrofia de la sustancia gris en el giro precentral izquierdo, el giro subcentral izquierdo y áreas asociativas parieto-occipitales que, según los autores, se asocian a fallos en funciones cognitivas específicas descritas por el grupo de investigación de Nieto y colaboradores (Rezende et al., 2017). Por su parte, Selvadurai y colaboradores (2016), encuentran anomalías tanto en zonas motoras como no motoras. En concreto, mediante el estudio de ROI (regiones de interés), encuentran disminuciones en el volumen y/o grosor cortical en área motora suplementaria, premotora ventral y dorsal, así como en la ínsula y el córtex temporal.

El fascículo longitudinal inferior, que conecta el occipital con los lóbulos temporales anteriores, y el fascículo fronto-occipital inferior, que conecta el occipital con los lóbulos frontales, muestran reducción de FA e incremento de RD (Della Nave et al., 2008b, 2011; Dogan et al., 2016; Vieira Karuta et al., 2015). Además, se han

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

encontrado alteraciones en el cuerpo caloso (Dogan et al., 2016; Rezende et al., 2016; Vieira Karuta et al., 2015), y reducida FA en el fórceps (Dogan et al., 2016; Vieira Karuta et al., 2015). Un estudio de tractografía mostró un decremento de FA en los tractos tálamo-corticales y un incremento de la RD y la MD (Akhlaghi et al., 2014). Otros estudios han mostrado reducción de la conectividad de la sustancia blanca entre el cerebelo y distintas partes del córtex cerebral (frontal, medial temporal y regiones occipitales) y estructuras subcorticales (tálamo, ganglios basales) (Zalesky et al., 2014).

Se han publicado algunos estudios longitudinales sobre sustancia blanca. Mascalchi y colaboradores (2016) estudiaron a una muestra pequeña de 8 pacientes AF durante 4 años. Encontraron un mayor descenso, con respecto a los controles, en difusión axial en el cuerpo caloso y en la sustancia blanca profunda del lóbulo parietal derecho. Otro estudio encontró un incremento de AD y un decremento de anisotropía fraccional en el cuerpo caloso. No se encontró relación entre estos cambios a lo largo del tiempo con la severidad de la enfermedad o el número de repeticiones GAA (Rezende et al. 2016).

Por otro lado, se han revelado anomalías en núcleos subcorticales. Específicamente, se ha informado de atrofia y reducción del volumen del tálamo (Harding et al., 2016b; Rezende et al., 2017) y una reducción del volumen del globo pálido (Harding et al., 2016b).

2.5.2. Estudios Funcionales

Se ha observado hipoactivación cerebelosa, especialmente en los hemisferios cerebelosos (lóbulos V y VI), durante tareas motoras (Akhlaghi et al., 2012; Ginestroni et al., 2012; Harding et al., 2017; Stefanescu et al., 2015), el paradigma Simon (Georgiou-Karistianis et al., 2012) o tareas de n-back (Harding et al., 2016a). Por ejemplo, Akhlaghi y colaboradores (2012) mostraron que en los sujetos sanos se producía un incremento de la activación cerebelosa, en concreto del lóbulo VI, a medida que la tarea de finger-tapping se iba complejizando. Sin embargo, los pacientes AF no mostraban ese incremento de la activación en función de la complejidad, lo que sugiere una falta de adaptación mediante mecanismos compensatorios.

Por otro lado, también se ha observado hiperactivación en regiones cerebelosas durante tareas de finger-tapping (Akhlaghi et al., 2012; Harding et al., 2017) o de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

fluencia verbal fonética (Dogan et al., 2016), que han sido interpretadas como resultado de una reorganización funcional y mecanismos compensatorios. En concreto, Dogan y colaboradores (2016), controlando las demandas motoras de la tarea de fluidez mediante una tarea control de producción oral, encontraron un incremento de la activación en el lóbulo VI derecho y bilateralmente en Crus I. Utilizando una tarea n-back, Harding y colaboradores (2016a) encontraron hipoactivación en áreas que previamente habían sido implicadas en la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas, y que incluían el lóbulo VI bilateral y lóbulo VIIb derecho.

A nivel supratentorial, los estudios de neuroimagen funcional han aportado resultados también heterogéneos, observándose hipoactivación, hiperactivación y una combinación de ambas en diferentes regiones corticales (Selvadurai et al., 2018). Así, por ejemplo, Georgiou-Karistianis et al. (2012) observaron, utilizando el paradigma Simon, una activación reducida en los pacientes AF en relación a los controles en el córtex prefrontal, giro temporal superior, córtex occipital lateral, parietal inferior e ínsula. En ningún área se produjo una mayor activación en los pacientes. En el estudio de Akhlaghi et al. (2012), por el contrario, se observó en los pacientes hipoactivación en múltiples regiones, pero también una activación incrementada en otras, mientras realizaban tareas de finger-tapping. Dogan y colaboradores (2016) encontraron hiperactivación durante tareas de fluidez verbal fonética en regiones corticales, que incluían áreas prefrontales izquierdas, BA44 e ínsula, así como reducida actividad en córtex cingulado posterior ventral. En la tarea de fluidez verbal semántica no se obtuvieron hallazgos a nivel supratentorial.

A nivel subcortical, los resultados muestran tanto hipoactivación como hiperactivación en los núcleos caudado y putamen en tareas motoras o de programación motora (Akhlaghi et al., 2012; Georgiou-Karistianis et al., 2012; Ginestroni et al., 2012). Así, por ejemplo, Akhlaghi y colaboradores (2012) encontraron activación bilateral del putamen, mientras que los controles sólo mostraban activación en el putamen contralateral. Por su parte, Ginestroni y colaboradores (2012) encontraron actividad anormal del putamen derecho que, además, correlacionaba con la severidad de la enfermedad en tareas de coordinación motora fina. Por otro lado, Harding et al. (2016a) observaron una hipoactivación talámica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

La presencia de hiperactivaciones ha sido interpretada como un reflejo de procesos de compensación neural. El incremento de la activación en determinadas regiones cerebrales podría permitir al enfermo de AF compensar las disfunciones producidas por la patología subyacente.

En resumen, las evidencias aportadas por los estudios de neuroimagen muestran claramente afectación cerebelosa en la AF y, además, confirman la afectación del núcleo dentado y de los pedúnculos cerebelosos superiores informada por los estudios de post-mortem. Las alteraciones encontradas a nivel supratentorial se muestran en una amplia cantidad de áreas cerebrales y no conforman un patrón consistente. Aún no está claro si estas anomalías son una consecuencia de la afectación de las vías cerebro-tálamo-cortico-ponto-cerebeloso o se debe a una patología cerebral primaria debido a la propia deficiencia de frataxina en el cerebro. Por otro lado, los resultados de los estudios funcionales han mostrado diversas anomalías en la actividad cerebelosa y cerebral aunque la interpretación de las mismas es aún poco clara.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.5. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Según nuestra revisión de la literatura científica existen escasos trabajos que estudien la progresión en la Ataxia de Friedreich. Además, la mayoría de los estudios que presentan datos sobre varias medidas a lo largo del tiempo, están relacionados con el estudio de la sensibilidad a la progresión de diferentes escalas neurológicas, más que con la propia progresión de la enfermedad en sí. Por ejemplo, el grupo de Corben y colaboradores estudió la sensibilidad de varias escalas clínicas de síntomas neurológicos en dos momentos de la enfermedad, con un periodo de doce meses entre uno y otro. Los autores mostraron un aumento significativo en la sintomatología neurológica en diferentes escalas, excepto en la escala de Barthel modificada (Fahey, Corben, Collins, Churchyard & Delatycki, 2007). Otros estudios similares sobre la sensibilidad en la captación de la progresión de la enfermedad de diferentes escalas son el de Friedman y colaboradores (2010) o el de Regner et al. (2012). En otras ocasiones, los estudios de varias medidas a lo largo del tiempo se centran en la efectividad de tratamientos farmacológicos o tratan de identificar el tiempo mínimo y el tipo de estratificación de la muestra necesario para un ensayo clínico (Patel et al., 2016).

Klockgether y colaboradores realizaron un estudio sobre la progresión de las ataxias degenerativas incluyendo pacientes AF que, en su mayoría, cumplían con el diagnóstico genético (Klockgether et al., 1998). En él, se puso de relieve como la progresión de la AF era más rápida que la de otras ataxias cerebelosas, y que las mujeres solían confinarse en la silla de ruedas antes que los hombres, lo que corroboraron posteriormente Friedman y colaboradores (Friedman et al., 2010). Además, mostraron que un inicio de la enfermedad temprano estaba asociado a una progresión más rápida y una dependencia de la silla de ruedas más temprana. Por otro lado, advierten que el pronóstico de la AF no ha mejorado con el paso de los años.

Metz y colaboradores (2013) publicaron un estudio trasversal sobre 603 pacientes AF procedentes de diferentes países. En los primeros 20 años de enfermedad, se observaba una tendencia al empeoramiento, tras los cuales se muestra una relativa estabilización. Para estudiar el efecto de la edad de comienzo de la enfermedad, dividieron la muestra en dos rangos: antes de los 14 años y posterior a los 14. Los pacientes pertenecientes a una edad de comienzo más temprana mostraron un declive anual mayor que los pertenecientes a una edad de comienzo tardía. Además, éste ratio

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

de cambio se debía, principalmente a cambios en la postura y la marcha. En un estudio de cohorte longitudinal y transversal, Patel et al. (2016) mostraron que el porcentaje de pacientes con cardiopatía, diabetes y escoliosis aumentaba progresivamente cada año. Además, encontraron que la edad predecía el cambio: los sujetos jóvenes progresaban cuatro veces más rápidamente que los sujetos de mayor edad.

Entre los escasos trabajos que estudian la progresión de la AF, destacan los publicados por el European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS), un estudio multicentro en el que participan 11 centros de 7 países europeos (Reetz et al., 2015, 2016). En su primera publicación, presentan un estudio transversal en el que dividen la muestra en tres grupos según edad de comienzo de la enfermedad. Los autores presentan estimaciones anuales de empeoramiento en diferentes escalas neurológicas clínicas. Además, incluyen una medida de fluidez verbal, informando que la fluidez empeoraba -0,34 palabras por año. Concluyen que una edad de comienzo más temprana y un número de repeticiones del triplete GAA mayor estaba asociado a una progresión más rápida. Un año más tarde, publican el estudio longitudinal de la misma muestra. En este trabajo, los autores estudian a los sujetos al cabo de uno y dos años tras la primera evaluación, dividiendo la muestra entre presentación típica y presentación tardía. Al igual que en el estudio anterior, presentan el ratio de empeoramiento anual en cada una de las escalas clínicas neurológicas aplicadas, según grupo. Los resultados y sus conclusiones fueron similares. En el caso de la fluidez verbal, observaron una mejoría con respecto a la primera evaluación, lo que fue atribuido a un efecto de familiaridad con la tarea.

Más allá de los datos publicados por EFACTS sobre fluidez verbal, no tenemos constancia de ningún estudio sobre la progresión del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

II. APARTADO EXPERIMENTAL

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación del cerebelo con la cognición es un tema de interés para la neuropsicología, con aspectos aún controvertidos. El estudio de la Ataxia de Friedreich, la más frecuente de las ataxias cerebelosas heredodegenerativas, ha aportado valiosa información sobre las consecuencias de la degeneración del cerebelo sobre el funcionamiento cognitivo.

La Ataxia de Friedreich permaneció durante mucho tiempo al margen de la investigación neuropsicológica. Se caracteriza por la atrofia del núcleo dentado, implicando así una afectación de las conexiones cerebelo-tálamo-corticales. En recientes estudios de neuroimagen se ha observado, además, una disminución del volumen de sustancia gris, de sustancia blanca y del grosor cortical en diversas áreas cerebrales. Los estudios de tensor de difusión han informado también de anomalías en la integridad de la sustancia blanca cerebelosa y de los hemisferios cerebrales.

Los estudios cognitivos de la AF son escasos, más aún los estudios realizados con pacientes con diagnóstico genético. Aunque existen algunos resultados contradictorios, los resultados que hemos revisado en los anteriores apartados permiten concluir que el perfil cognitivo de estos pacientes se caracteriza por una disminución de la velocidad de procesamiento y la presencia de déficits ejecutivos (p.e. Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012, 2013; Saccà et al., 2017). La memoria declarativa se ha observado afectada en ocasiones y se han detectado alteraciones visoperceptivas y visoconstructivas (Nieto et al., 2012, 2013).

La Ataxia de Friedreich es una patología degenerativa. A pesar de ello, existen escasos trabajos que estudien su progresión. En general, se ha encontrado que la progresión en la Ataxia era más rápida que la de otras ataxias cerebelosas y que un inicio de la enfermedad temprano y un mayor número de repeticiones del triplete GAA estaba asociado a una progresión más rápida (Klockgether et al., 1998; Metz et al., 2013; Patel et al., 2016; Reetz et al., 2015, 2016). Según la revisión realizada, no se ha realizado ningún estudio sobre la evolución del estado cognitivo de los pacientes con AF. Actualmente, por tanto, se desconoce si se produce también una progresión de deterioro cognitivo y qué variables estarían asociadas al mismo. En este contexto se sitúa la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

presente investigación. Nuestro objetivo es estudiar el curso de la afectación cognitiva en la Ataxia de Friedreich y las variables relacionadas con este curso.

En primer lugar, realizaremos un estudio de seguimiento del estado de las diferentes funciones cognitivas en la AF. Para ello, tomaremos como línea base los resultados obtenidos en el estudio neuropsicológico realizado a los pacientes AF en el marco de anteriores investigaciones. Se estudiarán variables demográficas y clínicas como posibles factores relacionados con la progresión del estado cognitivo. Nuestra hipótesis es que las manifestaciones cognitivas de la AF tienen un curso progresivo. Más específicamente, esperamos encontrar que las funciones más afectadas sean la velocidad de procesamiento cognitivo y las funciones ejecutivas.

En un segundo estudio, adoptaremos un acercamiento transversal. Esto nos permitirá contrastar y completar los resultados obtenidos en el estudio de seguimiento. Para ello, contaremos con una muestra amplia de pacientes con diferentes años de duración de la enfermedad.

El presente trabajo puede ser una aportación significativa al conocimiento de la Ataxia de Friedreich ya que el conocimiento del curso de los déficits cognitivos permitiría completar la caracterización clínica de estas patologías. Tendría, además, un indudable valor para orientar a los pacientes sobre su pronóstico y para valorar la necesidad de una intervención psicológica. Finalmente, esta investigación, pretende contribuir al conocimiento de la implicación del cerebelo y sus conexiones en los procesos cognitivos superiores.

En resumen, los objetivos de la presente investigación son:

1. Estudiar los cambios en el estado cognitivo de pacientes con diagnóstico genético de Ataxia de Friedreich tras un periodo de 8 años de promedio.
2. Estudiar las diferencias en afectación cognitiva entre pacientes con Ataxia de Friedreich con diferentes niveles de duración de la enfermedad: corta, media o larga duración.
3. Estudiar la relación entre el curso cognitivo y las variables clínicas y demográficas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

2. ESTUDIO 1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1. MÉTODO

2.1.1. PARTICIPANTES

En el estudio han participado tres grupos de sujetos: un grupo de pacientes y dos grupos de controles. Todos los pacientes y sujetos control firmaron voluntariamente el pertinente consentimiento de participación en el estudio tras ser informados de los objetivos y procedimientos, así como de sus riesgos y beneficios. El procedimiento llevado a cabo cumplía con la Declaración de Helsinki para la investigación humana y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de La Laguna.

El grupo de pacientes está constituido por sujetos afectados de ataxia cerebelosa degenerativa, en concreto, con la mutación genética correspondiente a la enfermedad de Ataxia de Friedreich. Los pacientes habían sido sometidos a un examen neuropsicológico como participantes en una anterior investigación de nuestro grupo y que constituye la línea base de la presente investigación (De Nóbrega, et al., 2007; De Nóbrega, 2010; Nieto et al. 2012, 2013). La recogida de datos se había realizado entre 2004 y 2005. Para la presente investigación contamos con la participación de 29 pacientes de la muestra inicial (80.5%). A estos pacientes se les realizó un estudio de seguimiento con el mismo protocolo utilizado en la línea base (a excepción de algunas pruebas que fueron eliminadas debido a que no aportaban información relevante para la investigación). Esta última recogida de datos se realizó durante los años 2013 y 2014. El tiempo medio transcurrido entre ambas valoraciones es de 8.24 años, y el rango va desde los 7 años y 6 meses, hasta los 9 años y 10 meses. En algunos casos carecemos de datos de algunas pruebas debido a varias razones: 1) algunos pacientes presentan déficits motores o alteraciones visuales limitantes para la ejecución de determinadas tareas y 2) pacientes que residían en lugares alejados al hospital de referencia y a los que les fue administrado un protocolo reducido

Los pacientes fueron reclutados de tres diferentes hospitales de España debido a la baja frecuencia de la enfermedad en la población: el Hospital de Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife), el Hospital Marqués de Valdecilla (Santander), y el Hospital de la Paz (Madrid). Estos tres hospitales son centros de referencia en el tratamiento de las ataxias por lo que los pacientes reclutados pertenecían a diferentes comunidades autónomas (Canarias, Madrid, Cantabria, Asturias, Extremadura, Andalucía,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Galicia...). Los neurólogos de referencia en cada caso fueron el Dr. Montón para los pacientes de Tenerife, El Dr. Arpa para los pacientes atendidos en el Hospital de La Paz y el Dr. Berciano en el caso del Hospital Marqués de Valdecilla.

Para el estudio de línea base se formó un grupo control de 31 sujetos. Ante la imposibilidad de realizar una evaluación de seguimiento a los sujetos controles participantes en el estudio inicial, se formó un segundo grupo que actuaría como grupo de control en la fase de seguimiento. Este grupo estaba formado por 29 participantes voluntarios neurológicamente sanos, sin antecedentes de enfermedad o daño neurológico, abuso de alcohol y otras drogas, trastornos psiquiátricos o enfermedades sistémicas que conlleven afectación del funcionamiento cognitivo. Ambos grupos de controles estaban emparejados con su correspondiente grupo de pacientes en a) edad; b) nivel educativo, operativizado como número de años de escolarización; c) la distribución de los sexos; d) capacidad intelectual, estimada a partir del subtest de Información WAIS (Weschler, 1997a); e) el estado cognitivo general según MMSE (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). Se recurrió a la prueba no paramétrica de Chi-cuadrado con el objetivo de asegurar que las muestras son equiparables en la distribución del sexo.

A continuación, se presenta las principales características demográficas de cada grupo (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes en la primera evaluación y de su grupo control

	Pacientes Momento 1 (n = 29)	Grupo Control II (n = 29)	F/ χ^2	P
Edad	34.52 (12.73)	34,38 (12,90)	.00	N.S.
Nivel educativo	12.59 (4.19)	12,79 (3,30)	.04	N.S.
Sexo	14 / 15	20 / 9	2.55	N.S.
Información (WAIS)	15.52 (6.16)	18,03 (3.80)	3.50	N.S.
MMSE	28.76 (1.4)	29.28 (.84)	2.89	N.S.

Sexo: razón hombres/mujeres. Nivel educativo: años de estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tabla 3. *Características demográficas de los pacientes en la segunda evaluación y de su grupo control*

	Pacientes Momento 2 (n=29)	Grupo Control 2 (n = 29)	F/ χ^2	p
Edad	43.28 (12.90)	42.45 (12.03)	.02	N.S.
Nivel educativo	12.66 (4.30)	12.76 (3.20)	0.15	N.S.
Sexo	14 / 15	20 / 9	2.24	N.S.
Información (WAIS)	16.20 (5.12)	18.10 (4.58)	3.93	N.S.
MMSE	28.14 (1.70)	28.66 (1.30)	1.97	N.S.

Sexo: razón hombres/mujeres. Nivel educativo: años de estudio.

A todos los pacientes se les realizó un extenso examen neurológico, incluyendo las siguientes escalas: a) *Escala modificada de Rankin de Incapacidad* (Van Swieten, Koudstaal, Visser, Schouten & Van Gijn, 1988); b) *Escala clínica de Ataxia Cerebelosa* modificada de Apollonio, Grafman, Schwartz, Massaquoi & Hallett, 1993). (Véase apartado de Instrumentos).

El rango de aparición de los primeros síntomas oscila desde los 3 años de edad hasta los 37. El número de repeticiones de GAA1 va desde las 66 repeticiones hasta las 933 y, en el caso del GAA2, desde 66 a 1167 repeticiones. Con respecto a los pacientes en el primer momento de evaluación, la duración de la enfermedad media es de 15.21 años, siendo el mínimo de 3 años y el máximo de 32. El 41.4% se encuentran confinados a la silla de ruedas. En cuanto al segundo momento de evaluación, la duración de la enfermedad media de 23.55 años, con un mínimo de 11 y un máximo de 40 años de enfermedad. El 55.6% de los pacientes se encuentran confinados a la silla de ruedas (Tabla 4)

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Tabla 4. *Características clínicas de los pacientes en los dos periodos de evaluación*

	Pacientes Momento 1 (n = 29)	Pacientes Momento 2 (n = 29)
Edad inicio	19.31 (9.90)	
GAA1 / GAA2	512 (256.53) / 704 (315.48)	
Duración enfermedad	15.21 (8.50)	23.55 (8.40)
No conservación de ambulación	41.4%	55.6%
Síntomas depresivos (BDI)	12.86 (9.50)	10.86 (7.60)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2. INSTRUMENTOS

En este apartado describiremos el protocolo de investigación utilizado en nuestro estudio. Este protocolo fue seleccionado para cubrir el mayor número de funciones neuropsicológicas posible y teniendo en cuenta los déficits de coordinación motora y disartria que conlleva la Ataxia Cerebelosa. Además, en algunos casos se realizaron adaptaciones del procedimiento de algunas pruebas para controlar la posible influencia del déficit motor o se diseñaron tareas control. En otros casos, se utilizaron procedimientos de control estadístico con el fin de diferenciar y aislar el componente motor de la tarea.

A continuación, presentamos las pruebas seleccionadas según el objetivo principal para el que fueron escogidas.

2.1.2.1. ESTADO COGNITIVO GLOBAL

2.1.2.1.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)

Se trata de un screening del estado cognitivo general, con un tiempo de administración medio de 10 minutos, que mide cinco dominios cognitivos: orientación espacial/temporal, atención/concentración, memoria, lenguaje y praxias.

Hemos utilizado la traducción al castellano de la propuesta original de Folstein et al. en 1975, con el procedimiento de puntuación sugerido por el autor (puntuación máxima de 30 puntos), considerándose una puntuación inferior a 24 como indicativa de deterioro cognitivo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

2.1.2.2. ESTIMACIÓN DE LA CAPACIDAD INTELECTUAL

2.1.2.2.1. Subtest de Información (WAIS-III)

Pertenece a la Escala de Inteligencia de Wechsler III para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale) (WAIS-III; Wechsler, 1997a) en su adaptación al castellano publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004). Se trata de un subtest de tipo verbal que mide la adquisición de conocimientos generales. Consta de 28 preguntas sobre aspectos de carácter general (acontecimientos, objetos, lugares y personajes históricos) dispuestas en dificultad creciente. Se siguieron las pautas del manual para la aplicación y corrección, siendo la puntuación máxima de 28.

El Subtest de Información refleja la educación formal recibida y la motivación hacia los logros académicos. Se ha demostrado que es uno de los menos afectados tras daño cerebral leve, por ello, se toma como un buen estimador de las capacidades previas a las lesiones cerebrales. Además, presenta altas correlaciones con otros test de capacidades mentales, por lo que se ha concluido que se puede utilizar por si solo como medida de habilidades cognitivas generales (Lezak et al., 2012).

2.1.2.3. ESTADO DE ÁNIMO

2.1.2.3.1. Beck Depression Inventory – BDI

El Inventario de Depresión de Beck es uno de los test más frecuentemente utilizados en el ámbito de la psicología y de la neuropsicología clínica (Lezak et al., 2012). Se ha demostrado su sensibilidad a la hora de discriminar entre personas con o sin diagnóstico de estado de ánimo depresivo (Beck, Steer, & Brown 1996).

Se ha utilizado la versión en lengua española adaptada y validada por Vázquez y Sanz (1997) de la propuesta de Beck (Beck, Steer, Ball & Emery, 1979). Es un inventario de 21 ítems, en los que se indaga en síntomas característicos de la depresión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

(humor, sentimiento de fracaso, indecisión, inhibición de la actividad y del apetito, etc). Cada ítem se responde según una escala tipo Likert con cuatro posibles alternativas que representan, en orden creciente, el grado en el que la persona pudiera sentir o pensar sobre el aspecto en concreto. El sujeto debe responder según su estado de ánimo en la última semana. La puntuación total se calcula mediante la suma de la puntuación de los ítems, de tal forma que una puntuación mayor es indicativa de un mayor grado de depresión. Una puntuación superior a 9 es sugestiva de posible estado depresivo leve, y a partir de los 17 puntos se considera depresión moderada (Beck & Steer, 1993).

2.1.2.4. ESCALAS NEUROLÓGICAS

2.1.2.4.1. Escala modificada de Rankin de Incapacidad

La escala modificada de Rankin de Incapacidad (Notermans et al, 1994; Van Swieten et al, 1988) valora el nivel de incapacidad producido por los síntomas. Se puntúa de 0 a 5, siendo 0 asintomático y 5 la máxima incapacidad (Gran incapacidad, requiere atención constante)

2.1.2.4.2. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa

La Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa modificada (Appollonio et al, 1993) valora la presencia y gravedad de síntomas cerebelosos, es decir, la disfunción neurológica. Los síntomas asociados son los siguientes: disartria, temblor postural, disimetría de miembros superiores, disimetría de miembros inferiores, estacion erecta, ataxia de la marcha y cuatro indicadores de trastornos oculomotores (disimetría ocular, nistagmo, persecución ocular y movimientos sacádicos). Cada síntoma es valorado de 0 a 4, siendo 0 ausencia de síntoma y 4 pérdida de la función, excepto el apartado de trastornos oculomotores que se valoran según presencia o ausencia. Las puntuaciones oscilan entre 0-32 y mayores puntuaciones indican mayor afectación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2.5. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, FUNCIONES ATENCIONALES Y MEMORIA DE TRABAJO

2.1.2.5.1. PC-Vienna System

Se utilizaron dos tareas de tiempos de reacción pertenecientes al equipo de Unidad de Reacción del Pc-Vienna System (Schuhfried, 1992). Se trata de un programa computarizado de presentación de estímulos visuales y auditivos. El programa diferencia dos componentes en el registro de las respuestas: el componente motor y el componente cognitivo. La unidad de medida es en milisegundos.

2.1.2.5.1.1. Tiempos de reacción simples

En esta prueba, se presentan 50 estímulos visuales (círculo amarillo con dos segundos de duración) a intervalos irregulares (entre dos y cinco segundos). La tarea del sujeto consiste en mantener apoyado su dedo índice de la mano dominante sobre un sensor localizado en un panel periférico hasta que aparezca el círculo amarillo, entonces deberá levantar el dedo con la mayor rapidez posible y presionar el botón diana situado a unos centímetros del anterior, y volver a la posición de reposo.

De esta forma obtenemos, por un lado, el tiempo de decisión, que representa una medida de procesamiento cognitivo: tiempo que tarda el sujeto en levantar el dedo índice del sensor desde la presentación del estímulo, y, por otro lado, el tiempo de velocidad de procesamiento motor: tiempo que tarda desde que levanta el dedo del sensor hasta que presiona la tecla diana. La suma de estos dos componentes nos indica el tiempo de reacción total.

2.1.2.5.1.2. Tiempos de reacción con interferencia

En esta tarea se presentan tres estímulos distintos que pueden aparecer de forma combinada (círculo rojo, círculo amarillo y un tono) durante 1500 milisegundos. En ningún caso aparecen los tres estímulos de forma simultánea. La tarea del sujeto es similar a la tarea de tiempos de reacción simple con la salvedad de que el sujeto sólo debe responder cuando aparezca el círculo rojo y amarillo de forma combinada. El

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

número total de estímulos presentados es de 48 y las respuestas requeridas son 16. Los estímulos diana se presentan aleatoriamente, con intervalos temporales entre uno y otro de 4 a 14 segundos. Durante este tiempo pueden aparecer los otros estímulos distractores (círculo amarillo con o sin tono, círculo rojo con o sin tono). En este caso la tarea cognitiva es más compleja, puesto que requiere atención selectiva e inhibición de respuesta ante los estímulos distractores.

2.1.2.5.2. Continuous Performance Test (CPT)

Administramos la versión computarizada del paradigma CPT denominada “pares idénticos” (Continuous Performance Test- Identical Pairs; CPT-IP) desarrollada por Erlenmayer-Kimling y Cornblatt (1987, 1992). Para la presentación de esta tarea se utilizó el sistema informático E-prime v 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., 2002).

Debido a que se trata de un test relativamente largo y de una tarea monótona, este paradigma se utiliza para valorar la atención sostenida (Lezak et al., 2012). La prueba consiste en la presentación de una serie de estímulos de manera rápida, rítmica y constante, teniendo los estímulos diana una baja probabilidad de ocurrencia.

La versión utilizada en este estudio consiste en la presentación auditiva de 150 dígitos con un intervalo de 1000 milisegundos entre estímulos. El sujeto debe responder presionando un botón únicamente cuando aparece un estímulo que es idéntico al que se ha presentado justo en el momento anterior. Esto ocurre solo en el 15% de los casos. Se registra el tiempo de respuesta, así como aciertos, errores de omisión y comisión.

2.1.2.5.3. Subtest de Dígitos (WMS-III)

El subtest de Dígitos pertenece a la batería de pruebas Wechsler Memory Scale-III (WMS-III; Wechsler, 1997b) en su adaptación al castellano publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004). La primera parte de la prueba (Dígitos Directos) es una medida de la amplitud de la memoria de trabajo, mientras que la segunda parte (Dígitos inversos) valora la capacidad de manipulación de la información (Lezak et al., 2012).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

La tarea consiste en la presentación oral por parte del examinador de ocho secuencias numéricas de longitud creciente que el sujeto ha de repetir en el mismo orden (Dígitos Directos) o en orden inverso (Dígitos Inversos). Las instrucciones de administración y corrección son las que se describen en el manual de la batería de pruebas. La puntuación máxima en orden directo es de 16 y, en orden inverso, de 14. Asimismo, tenemos en cuenta el span, tanto directo como inverso, es decir el número de dígitos de la secuencia más larga que el sujeto es capaz de reproducir en el orden exacto.

Estudios en sujetos sanos han mostrado que la corteza prefrontal derecha dorsolateral está asociada a la repetición inversa de dígitos. Además, el lóbulo parietal inferior bilateral, el cíngulo anterior, y el córtex occipital medial se activan durante la realización tanto directa como inversa de la prueba (Lezak et al., 2012).

2.1.2.5.4. Subtest de Localización espacial (WMS-III)

Se trata de la versión visoespacial del test de Dígitos, que también forma parte de la batería de pruebas WMS-III (Wechsler, 1997b). Hemos utilizado la adaptación al castellano publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004). Al igual que Dígitos, está relacionado con la capacidad de manipulación de la información en la memoria de trabajo, en este caso, de tipo visoespacial. Se trata de un tablero en el que hay 10 cubos azules con números del 1 al 10. Estos números sólo son visibles para el examinador quien deberá tocar los cubos en una secuencia predeterminada. El examinado deberá reproducir la secuencia en orden directo e inverso. Se tienen en cuenta la puntuación de para cada orden, así como el span. La puntuación total máxima en cada caso es de 16. Las instrucciones de administración y corrección son las que se describen en el manual de la batería de pruebas.

Se ha demostrado que los pacientes con daño cerebral derecho rinden peor que aquellos que tienen lesiones en el hemisferio izquierdo (Lezak et al., 2012).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2.6. FUNCIONES EJECUTIVAS

2.1.2.6.1. Test de Stroop

Administramos el Stroop Color and Word Test (Golden, 1978) en su versión al castellano. La administración, la puntuación y corrección de la prueba se lleva a cabo tal como se detalla en el manual original.

La prueba está compuesta de tres láminas, cada una con 100 estímulos, presentados en cinco columnas. El sujeto dispone de 45 segundos para cada una de ellas. En la primera lámina, el sujeto debe leer los nombres de tres colores (ROJO, VERDE o AZUL) impresos en tinta negra; en la segunda, debe nombrar el color de la tinta con la que están impresas secuencias de cuatro "x" (XXXX) en los tres mismos colores que debía leer en la anterior lámina. En la tercera lámina, en la que se produce el efecto Stroop, o condición de interferencia, el participante debe nombrar el color de la tinta con la que están impresas las palabras que no coincide, en ningún caso, con los nombres de los colores.

Se contabilizan el número de aciertos, los errores corregidos por orden del examinador, los autocorregidos y los que no son corregidos. Además, se ha llevado a cabo el cálculo del índice de interferencia propuesto por Golden (1978), obtenido a partir de las siguientes fórmulas:

$$\text{Puntuación esperada (PE)} = \frac{\text{aciertos lámina 1} \times \text{aciertos lámina 2}}{\text{aciertos lámina 1} + \text{aciertos lámina 2}}$$

$$\text{Índice de interferencia} = \text{aciertos lámina 3} - \text{PE}$$

Se trata de una medida de control cognitivo que valora la facilidad con la que una persona puede mantener una meta en mente y suprimir la respuesta habitual en favor de una mucho menos habitual, es decir, la sensibilidad al efecto tipo Stroop (Stroop, 1935). Es una medida, por tanto, de flexibilidad cognitiva y de atención selectiva. Una alta sensibilidad al efecto Stroop ha sido considerada como una medida de disfunción del lóbulo frontal (Lezak et al., 2012).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2.6.2. Fluidez verbal ante consignas

La fluidez verbal ante consignas es una tarea de producción oral ante diferentes consignas. En nuestro caso hemos utilizado tres tipos diferentes de consignas: fonética, semántica y de acciones.

2.1.2.6.2.1. Fluidez verbal ante consignas fonéticas

Para la consigna fonética hemos administrado el Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (Benton y Hamsher, 1989). En esta tarea se solicita al sujeto que, durante un minuto, evoque todas aquellas palabras que se le ocurran que empiecen por una letra dada y, además, se le instruye en que no están permitidos los nombres propios, los números y los diminutivos o aumentativos. En el caso de que el sujeto produzca alguna de estas respuestas, serán consideradas como intrusiones. Se contabiliza el número de palabras correctas emitidas para cada una de las letras y se calcula la suma total para las tres consignas fonéticas. Asimismo, se registran las perseveraciones (palabras repetidas). Las letras utilizadas fueron la F, la A y la S.

2.1.2.6.2.2. Fluidez verbal ante consigna semántica

En este caso, la consigna se circunscribe a un campo semántico, en concreto la tarea consiste en decir nombres de animales durante un minuto (Benton y Hamsher, 1989). Se registran aciertos, perseveraciones e intrusiones (aquellas palabras que no pertenezcan a la categoría semántica “animal”).

2.1.2.6.2.3. Fluidez verbal de acciones

En el caso de la fluidez de acciones se recurrió a la propuesta de Piatt et al. (1999). El sujeto debe evocar durante un minuto todos aquellos verbos que se le ocurran, y se le instruye en que los “verbos o acciones” deben ser en infinitivo (por ejemplo, bailar o pensar). La utilización de otros tiempos verbales o la construcción de frases son consideradas como intrusiones (por ejemplo, bailando, bailarías, bailar una salsa, va a bailar...). Se contabilizan las emisiones correctas totales, las intrusiones y las perseveraciones.

Se considera que un buen rendimiento en las tareas de fluidez verbal depende, en parte, de la habilidad de organizar su propio pensamiento y de las búsquedas de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

estrategias resolutorias para llevar a cabo grupos de palabras relacionadas. Por ello este tipo de tarea ha sido ampliamente utilizada como medida de las funciones ejecutivas y parece ser especialmente sensible a daños en las regiones frontales, especialmente izquierdas. Además, los estudios de resonancia magnética funcional en adultos sanos muestran que las tareas de fluencia verbal activaban zonas frontales izquierdas (Lezak et al., 2012).

2.1.2.6.3. Subtest de Semejanzas

Este subtest forma parte de la batería de pruebas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III; Wechsler, 1997a) en su adaptación al castellano publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004). Se trata de 14 parejas de palabras y se pide al participante que diga en qué se parecen o qué tienen en común. El nivel de abstracción va aumentando a lo largo de la prueba. Se administra y puntúa según las pautas originales del manual. La puntuación máxima es de 33.

Este subtest valora la capacidad de formación de conceptos verbales. Las lesiones frontales bilaterales han sido asociadas con un bajo rendimiento en esta prueba (Lezak et al., 2012).

2.1.2.6.4. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Se utilizó la versión computarizada del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Heaton, 2005; Psychological Assessment Resources, Inc.). Se trata de un test desarrollado por Grant y Berg (1948) que valora la capacidad de abstracción y la habilidad de modificar las estrategias cognitivas utilizadas en base a cambios en las contingencias del medio. Se puede considerar una medida de las funciones ejecutivas ya que requiere de planificación de estrategias, búsqueda organizada, la habilidad de utilizar el feedback, así como la autorregulación de la conducta que estaría dirigida a la consecución de la meta y, por tanto, la habilidad de modular la respuesta impulsiva (Strauss et al., 2006).

La tarea consiste en clasificar una serie de tarjetas que aparecen en la parte inferior de la pantalla según las cuatro tarjetas estímulo que se encuentran en la parte superior

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

de la pantalla: la primera con un triángulo rojo, la segunda con dos estrellas verdes, la tercera con tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules (Figura 1). Las tarjetas a clasificar son similares a las tarjetas estímulo, variando en color, forma y número. Los criterios de clasificación siguen un orden establecido: “color”, “forma” y “número”. Se cambia de un criterio a otro cuando el sujeto produce diez respuestas correctas consecutivas. Este orden se repite una vez más y el test finaliza cuando el participante haya realizado seis categorías completas de forma correcta, o bien cuando haya utilizado las 168 tarjetas.

La instrucción dada al sujeto es que el programa informático le irá comunicando si cada tarjeta ha sido bien o mal clasificada y se le instruye para que intente colocarlas correctamente el mayor número de veces posibles.

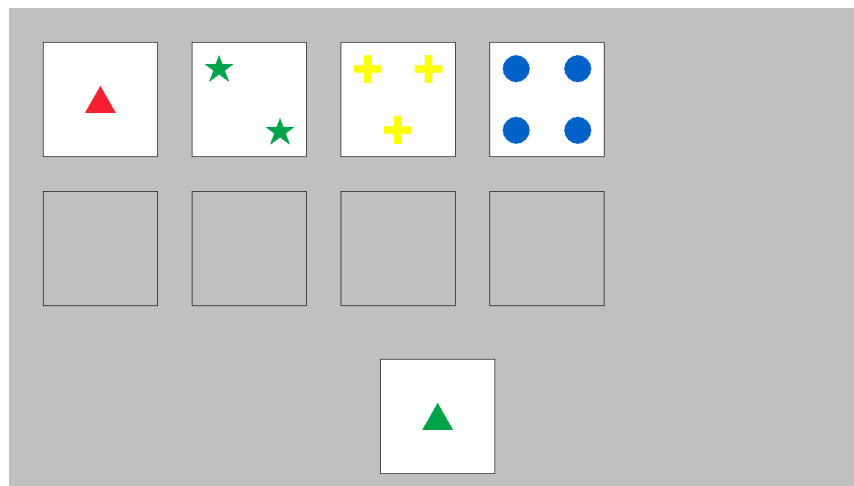


Figura 1. Wisconsin Card Sorting Test versión computerizada

Se contabiliza el número de tarjetas utilizadas, el nivel de respuestas conceptuales (número de veces que se producen 3 aciertos consecutivos), número de categorías completas y el índice de perseveración cuya fórmula es la siguiente:

$$\text{Índice de perseveración} = \frac{\text{errores perseverativos}}{\text{nº de tarjetas utilizadas}} \times 100$$

2.1.2.7. MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE

2.1.2.7.1. Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC)

Se trata de la adaptación al castellano del California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al., 1987) llevada a cabo por Benedet y Alejandre (1998). Es uno de los test de memoria más comúnmente utilizados (Lezak et al., 2012).

En esta prueba, en primer lugar, el examinador lee una lista de palabras que se presenta como una “lista de la compra” (lista A), formada por 16 palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas (frutas, especias, herramientas y prendas de vestir). En la lista nunca aparecen contiguas dos palabras pertenecientes a la misma categoría en el orden de presentación. La tarea del participante es reproducir la lista, independientemente del orden. Esto se repite durante 5 ensayos de aprendizaje.

A continuación, se le presenta la lista de interferencia (Lista B) que tiene la misma estructura que la lista A, pero dos de las categorías son diferentes (frutas, especias, pescados y utensilios de cocina). Así, las listas A y B comparten dos de las categorías semánticas, y las otras dos son privativas de cada lista. En el caso de la Lista B se sigue el mismo procedimiento que con la lista A, a excepción de que solo se lee una única vez.

Posteriormente se solicita, de nuevo, y sin lectura previa, el recuerdo de la lista A (recuerdo a corto plazo), primero de forma espontánea y luego con la ayuda de la clave categorial. Una vez transcurridos 20 minutos, se pide de nuevo su evocación espontánea y ante consignas categoriales (recuerdo tras demora).

Por último, se presenta la lista de reconocimiento de 44 palabras entre las cuales están incluidas los 16 elementos de la lista A y los 16 elementos de la lista B. Las 12 palabras restantes son elementos distractores que pueden pertenecer a categorías semánticas incluidas en la lista A, pueden estar relacionadas sólo fonéticamente con las palabras diana o pueden no tener ninguna relación con ninguna lista, excepto por el hecho de que se trata de cosas que se pueden comprar. La tarea del sujeto consiste en reconocer las 16 palabras pertenecientes a la lista A.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Se contabiliza el número de elementos recordados en cada uno de los ensayos de aprendizaje (lista A), el total de los 5 ensayos, los elementos recordados de la lista B y los recordados en los ensayos a corto plazo y tras demora tanto espontáneo como con claves semánticas. Asimismo, se registran las intrusiones y perseveraciones. En la lista de reconocimiento, se registra el número de aciertos, de omisiones y de falsos positivos.

2.1.2.7.2. Memoria Lógica (WMS-III)

El Subtest de Memoria Lógica forma parte de la batería Wechsler Memory Scale – III (WMS-III) (Wechsler, 1997). Utilizamos la versión en español publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004).

Se trata de una prueba de memoria de textos supra-span que nos facilita puntuaciones de recuerdo inmediato y demorado. El examinador lee los textos A y B en voz alta, las cuales contienen 25 elementos o ideas principales. Inmediatamente después de oír cada historia, el participante debe reproducirla de memoria, de la forma más literal posible. La lectura de la segunda historia se realiza dos veces, y el examinado debe, a su vez, reproducirla dos veces. Una vez transcurridos entre 25 y 35 minutos, se solicita nuevamente la evocación espontánea de ambas historias. Por último, se administran 15 ítems de reconocimiento por cada historia, en los que se le pide al sujeto que conteste “sí” o “no”.

La puntuación depende de la precisión con que el sujeto es capaz de repetir la historia. Se contabiliza el número de elementos recordados (ideas principales) de forma inmediata y tras el intervalo de demora. La puntuación máxima es de 75 en el recuerdo inmediato y 50 en el recuerdo demorado. Además, se valora la pendiente de aprendizaje que se obtiene al restar la puntuación lograda en el segundo recuerdo del texto B a la puntuación obtenida en el primer recuerdo del texto B y, por tanto, estará comprendida entre -25 y +25. La puntuación máxima de la prueba de reconocimiento es de 30. Asimismo, se calcula el porcentaje de retención, que es el resultante de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Retención} = \frac{\text{puntuación total del recuerdo tras demora}}{\text{puntuación de los recuerdos inmediatos del texto A + segundo recuerdo B}} \times 100$$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2.7.3. 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SRT)

Debido al escaso componente de coordinación motora fina de la prueba, para la valoración de la memoria visual se utilizó el 10/36 Spatial Recall Test. Se trata de la versión compleja del 7/24 SRT, propuesta por Rao et al. (1991), y que busca solventar el efecto techo de la versión más simple.

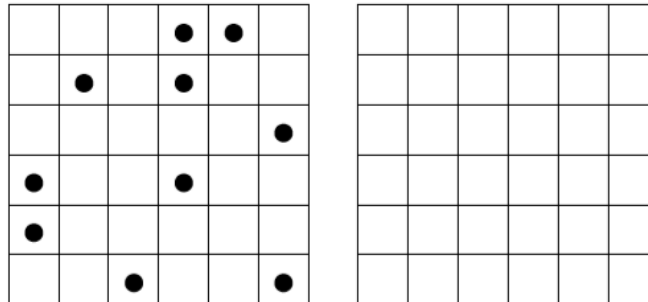


Figura 2. 10/36 Spatial Recall Test

Se trata de una prueba de memoria visoespacial con curva de aprendizaje. La prueba se compone de dos láminas con una cuadrícula de 6 x 6 (Figura 2). Una de ellas se presenta en blanco y la otra muestra 10 círculos negros impresos y dispuestos según un diseño visoespacial. Esta lámina se presenta durante 10 segundos al sujeto y durante un total de 5 ensayos de aprendizaje. Tras cada ensayo, el sujeto debe colocar 10 fichas negras en la lámina con la matriz en blanco para reproducir el modelo presentado. En el caso de que el sujeto sea capaz de reproducir dos veces consecutivas la lámina sin errores, la curva de aprendizaje se interrumpe. Después de 30 minutos, se solicita el recuerdo a largo plazo de la lámina presentada. Se contabiliza el número de fichas colocadas correctamente en cada uno de los ensayos. Finalmente, se realiza una tarea de reconocimiento, que sigue el procedimiento de elección forzada descrito por Deluca y col. (1998). En la tarea de reconocimiento, el sujeto debe identificar la lámina presentada de entre otras tres láminas más que coinciden en mayor o menor medida con el diseño original (40%, 50% y 80% de coincidencia). Esta tarea se realiza dos veces, con las láminas dispuestas en diferente orden para controlar el acierto por azar.

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

El procedimiento que se llevó a cabo en parte de la muestra perteneciente a la primera recogida de datos (Momento 1) consistía en la presentación de únicamente tres ensayos de aprendizaje para, posteriormente, solicitar su recuerdo. Estos datos no fueron incluidos en el presente estudio.

2.1.2.8. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

2.1.2.8.1. Test de Orientación de Líneas (JLOT)

Hemos utilizado la forma H del JLOT de Benton et al (1983). Este test examina las capacidades de procesamiento visoespacial del sujeto, en concreto, la habilidad de estimar las relaciones angulares entre dos líneas que han de ser visualmente emparejadas con 11 líneas angulares dispuestas en semicírculo.

Consta de 30 ítems, los cuales se presentan en láminas. En la parte superior de la lámina, se presentan dos líneas dispuestas de forma angular. En la parte inferior, se encuentran once líneas angulares dispuestas en semicírculo (Figura 3). Los primeros cinco ítems constituyen la fase de entrenamiento. La tarea del sujeto es determinar la orientación espacial de las líneas tomando como referencia las once líneas numeradas dispuestas en semicírculo. Se contabiliza como respuesta correcta aquella en la que el sujeto ha sido capaz de emparejar correctamente ambas líneas del correspondiente ítem.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

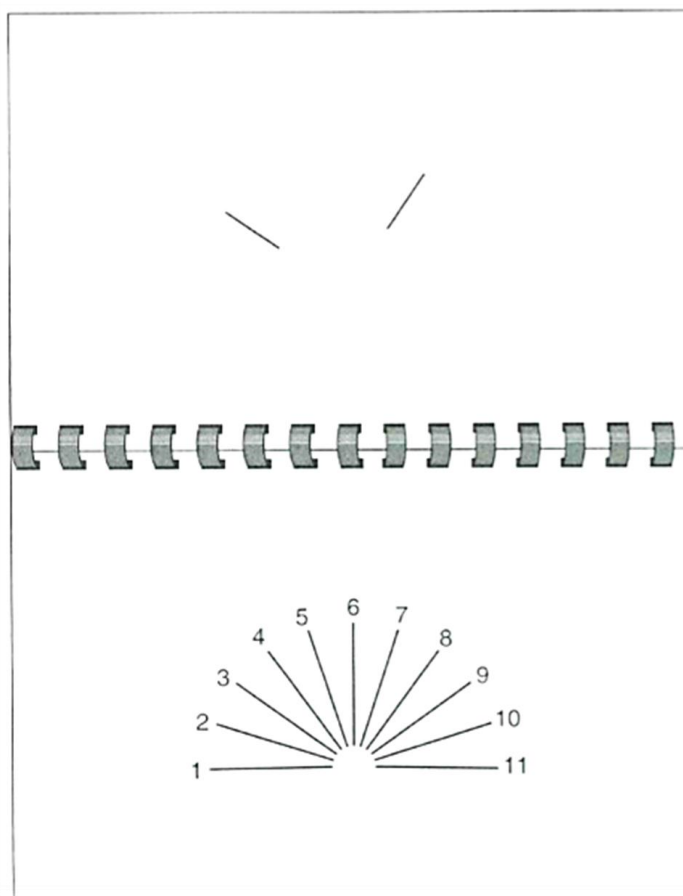


Imagen tomada de Strauss et al., 2006.

Figura 3. Ejemplo de ítem de JLOT

Los estudios de Benton han demostrado que los pacientes con daño posterior derecho rinden peor que aquellos con daño izquierdo en esta tarea (Benton et al., 1994). De hecho, mientras se lleva a cabo esta tarea, el flujo sanguíneo cerebral se concentra en las regiones temporo-occipitales, sobre todo del hemisferio derecho (Lezak et al., 2012).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2.8.2. Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

El Test de Reconocimiento de Caras (Benton et al., 1983) fue desarrollado para examinar la habilidad de reconocimiento de caras sin componentes mnésicos (Lezak et al., 2012). Consta de 22 ítems (Figura 4). En cada ítem, se presenta una fotografía modelo con expresión neutra que aparece en la parte superior del cuadernillo, y otras seis fotografías situadas debajo, en dos filas, que constituyen las posibles alternativas de respuesta. La tarea consiste en emparejar la fotografía modelo con una de las siete alternativas de respuesta. En los seis primeros ítems, el modelo y la única posible alternativa correcta de respuesta son idénticos. En ítems posteriores, se instruye al sujeto a seleccionar tres de las seis alternativas de respuesta. En este caso, las alternativas pueden variar en iluminación y ángulo de toma de la fotografía. Se concede un punto por cada emparejamiento correcto, por lo que la puntuación máxima del test es de 54.

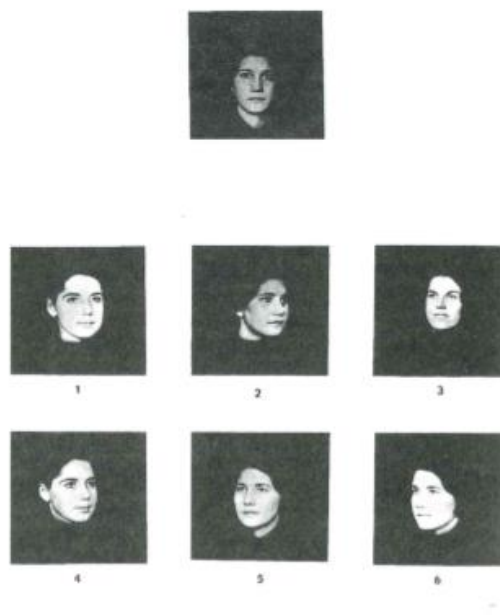


Figura 4. Ejemplo de ítem de FRT (Imagen tomada de Strauss et al., 2006)

Debido a que nuestro protocolo de valoración era bastante extenso, optamos por administrar la versión reducida del mismo test, es decir, los trece primeros ítems. Posteriormente estimamos las puntuaciones de la versión larga tal y como indica el manual de la prueba.

Los pacientes con lesiones derechas posteriores tienen más errores en esta tarea que aquellos con lesiones temporales izquierdas, lo que refleja un componente de procesamiento visoespacial en la tarea. Los pacientes con lesiones parietales como occipitales del hemisferio derecho presentan un rendimiento deficitario en esta tarea (Lezak et al., 2012).

2.1.2.8.3. Subtest de Construcción de Cubos

El Subtest de Construcción de Cubos forma parte del WAIS-III (Wechsler, 1997). Hemos utilizado la versión al español publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004). Este test valora capacidades visoconstructivas y visoespaciales (Lezak et al., 2012).

La prueba consiste en la reproducción de diez diseños a partir de modelos bidimensionales presentados en un cuadernillo. La tarea del sujeto consiste en la reproducción de estos modelos a través de una serie de cubos de madera de color rojo y blanco (dos caras rojas, dos caras blancas, y dos caras divididas diagonalmente en blanco y rojo). Para la construcción de los cinco primeros modelos son necesarios cuatro cubos, y los otros cinco se construyen con nueve cubos.

En cuanto a la administración de la prueba, se siguen las pautas del manual, excepto en el tiempo permitido para la ejecución de la tarea. Debido a las dificultades motoras de la muestra experimental, hemos utilizado las modificaciones propuestas por Peyser et al. (1990), que consisten en la prolongación del tiempo límite un minuto más para realizar los diseños. Además, añadimos otro minuto extra. No se aplicaron bonificaciones de tiempo.

En cuanto a la corrección de la prueba, hemos contabilizado el número de cubos colocados correctamente en el tiempo estándar (60 segundos en los ítems de cuatro cubos y 120 segundos en los ítems de nueve cubos), en el tiempo extenso (120 segundos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

y 180 segundos, respectivamente) y en el tiempo prolongado (180 segundos y 240 segundos, respectivamente).

Además de la división clásica entre diseños de 4 (cubos-4) y 9 cubos (cubos-9), realizamos una agrupación adicional de los ítems en función de sus demandas de organización visoespacial (Lezak et al., 2012). Por un lado, tendríamos los diseños de baja complejidad visoespacial, o diseños simples. Los diseños simples se caracterizan por distinguirse fácilmente las caras de los cubos que componen el diseño, y están constituidos por los diseños 1, 4 y 6. Por otro lado, tendríamos los diseños de alta complejidad visoespacial, o diseños complejos. Los diseños complejos requieren de una mayor capacidad de integración visoperceptiva, es decir, los límites de los cubos que constituyen el modelo se confunden, y están constituidos por los diseños 2, 3, 5, 7, 8, 9 y 10.

Por último, y al tratarse de una prueba con gran demanda de ejecución motora, se administró a los sujetos dos tareas “control”. Estas tareas tienen el mismo componente motor pero una complejidad visoperceptiva y visoespacial mínima (todos los cubos con las caras rojas hacia arriba). El objetivo de estas tareas control es controlar un posible efecto motor sobre la ejecución de la tarea.

2.1.2.9. FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

A continuación, describiremos las pruebas administradas para valorar la producción y comprensión lingüística.

2.1.2.9.1. Denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual

2.1.2.9.1.1. Denominación de sustantivos

Se trata de una tarea computarizada que consiste en la denominación de los estímulos presentados. Para la presentación de los estímulos utilizamos el software informático E-prime v2.0 (Psychology Software Tools, Inc, 2012), el cual contabiliza, con la precisión de milisegundos, el tiempo de respuesta de los sujetos. Se contabilizan

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

aciertos (dentro de los primeros 20 segundos posteriores a la presentación del estímulo), la ausencia de respuesta y los errores.

Los 40 estímulos presentados han sido tomados del trabajo de Cuetos y cols. (1999) que estudia diferentes aspectos sobre 140 estímulos pictóricos extraídos de la publicación de Snodgrass y Vanderwart (1980), así como de la base cedida por “*International Picture Naming Project*”. Todos son dibujos lineales de objetos en blanco y negro, pertenecientes a las categorías semánticas: animales, personajes, elementos de la naturaleza, grandes construcciones, medios de transporte, herramientas, útiles e instrumentos musicales. En el caso de la “*International Picture Naming Project*”, se carecía de datos acerca del acuerdo nominal en castellano para estos últimos dibujos, por lo que se procedió a realizar un estudio normativo. En todos los casos se obtuvo un alto acuerdo nominal (De Nóbrega, 2010).

2.1.2.9.1.2. Denominación de acciones

Al igual que la tarea anterior, se presenta de forma computerizada 20 estímulos pictóricos en los que se ilustran escenas que representan acciones, que fueron tomados de Druks y Masterson (2000). Estos estímulos están emparejados en frecuencia léxica con los sustantivos descritos en la tarea anterior (Alameda y Cuetos, 1995). Se instruye a los sujetos a responder sobre la acción representada en el dibujo siempre en infinitivo, sin construir frases.

2.1.2.9.2. Test de Resolución de Anáforas (TRA)

Se trata de una tarea de comprensión de frases con anáforas, presentadas en formato auditivo de forma computerizada. Se utilizó al mismo software que en las pruebas anteriores. El objetivo de esta prueba es estudiar la comprensión del lenguaje, en concreto la capacidad para realizar las inferencias necesarias para la comprensión de frases que incluyen anáforas.

La prueba consta de 20 oraciones con expresiones anafóricas, diez no-ambiguas y diez ambiguas. Las oraciones con anáforas no ambiguas son aquellas que se resuelven

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

más fácilmente gracias a la concordancia del género, por ejemplo: “*Eduardo invitó al teatro a Alba pues él sabía que le gustaba.*” (Carreiras y Alonso, 1999). Por otro lado, las oraciones con anáforas ambiguas no pueden ser resueltas mediante la concordancia con el género, por ejemplo: “*Carmina robó dinero a Mercedes pues ella tenía muy malos hábitos.*” Son, por tanto, más complejas ya que es necesaria la interpretación de la oración en su conjunto. En diez ocasiones, la expresión anafórica hace referencia al sujeto (cinco no-ambiguas y cinco ambiguas), y en las diez frases restantes, se refiere al objeto directo (cinco no-ambiguas y cinco ambiguas).

El procedimiento es el siguiente: mientras el sujeto escucha las frases con anáforas ambiguas o no ambiguas, verá en la pantalla del ordenador dos palabras que se corresponden con los posibles antecedentes. Cada palabra está asociada a un botón de respuesta según esté dispuesta a la derecha o a la izquierda. La tarea del sujeto consiste en responder, presionando el correspondiente botón, a una pregunta cuyas opciones de respuesta se corresponden con los personajes de la frase. Por ejemplo, tendrían que responder “Carmina” o “Mercedes” ante la pregunta “¿*Quién tenía muy malos hábitos?*”. Sólo una de las respuestas es la correcta.

En los casos en los que los pacientes presentaban una mayor afectación motora que imposibilitaba la respuesta de forma autónoma, se permitía la respuesta verbal mientras que el examinador se encargaba de presionar el botón correspondiente.

2.1.2.9.3. Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (TCOR)

Al igual que la tarea anterior, el objetivo de esta prueba es valorar la comprensión lingüística, en este caso a través de la comprensión de oraciones de relativo. Está basada en los trabajos de Grossman et al. (1992) y Skeel et al. (2001).

El procedimiento de presentación y las instrucciones suministradas son similares a los empleados en el Test de Resolución de Anáforas. Se le presentan 30 oraciones. Todas las frases están formadas por dos elementos animados, sujeto y objeto de la oración, y un complemento circunstancial. Diez frases son oraciones simples (sin cláusula subordinada), por ejemplo, “*El botones saludó al recepcionista delgado.*” Otras

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

diez frases son oraciones de relativo de sujeto, por ejemplo “*La niña que pellizcó a la prima era traviesa*”. Las últimas diez son oraciones de relativo de objeto, por ejemplo “*El albañil que gritó al pintor estaba sucio*”. A continuación, se presenta la pregunta, por ejemplo, en el caso de la frase del albañil y el pintor, la pregunta es “¿*Quién gritó?*”, y el sujeto debe responder cuál de las dos opciones de respuesta es la correcta, 15 de ellas hacen referencia al sujeto y 15 al objeto de la oración.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.3. PROCEDIMIENTO

La evaluación cognitiva de los pacientes residentes en Tenerife y los controles se realizó en las dependencias de la consulta externa de la Unidad de Neuropsicología Clínica, de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. Los pacientes residentes en otras comunidades autónomas fueron evaluados en las consultas de Neurología del Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) y Hospital La Paz (Madrid). Tal como señalamos anteriormente, el tiempo promedio entre la evaluación inicial y la de seguimiento fue de 8,24 años.

El protocolo de evaluación siguió un orden predeterminado de administración que mostramos en la tabla 5. Se administró siguiendo dos órdenes alternativos (forma A y B), con el objetivo de contrabalancear la administración de las tareas. La forma A comenzaba con la sesión número uno, y la forma B comenzaba con la sesión número dos. Se llevó a cabo en dos días, en períodos de aproximadamente tres horas, con un descanso una vez transcurrida la primera hora y media.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Tabla 5. Orden de administración de las pruebas

SESIÓN 1	SESIÓN 2
ENTREVISTA INICIAL	TAVEC (aprendizaje)
MMSE	Subtest de Span Visual (WMS-III)
10/36 SRT	Subtest de Información (WAIS-III)
Subtest de Dígitos (WMS-III)	Test de Stroop (3 láminas)
COWAT	TAVEC (recuerdo LP y reconocimiento)
Facial Recognition Test	JLOT
10/36 SRT (LP y reconocimiento)	Subtest de Semejanzas (WAIS -III)
<i>Descanso</i>	<i>Descanso</i>
Memoria Lógica I (WMS-III)	PC-Vienna Simple/Interferencia
Subtest de Cubos (WAIS-III)	Anáforas
Fluidez de verbos	Asociación Semántica
CPT-auditivo	Denominación de Sustantivos
Memoria Lógica II (WMS-III)	Denominación de acciones
Oraciones de Relativo	
Wisconsin Card Sorting Test	
Denominación de acciones	
	Escala Rankin de Incapacidad*
Inventario de Depresión de Beck	Escala Clínica Cerebelosa*

Nota: * Solo administrado a sujetos del grupo de pacientes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS REALIZADOS

Se llevaron a cabo análisis de la varianza de medidas repetidas (univariados y multivariados) para comparar los resultados de los dos momentos de evaluación de los pacientes. En las tablas de datos recogemos las medias y desviaciones estándar, la F y el nivel de significación de los MANOVA y ANOVA realizados. En el caso de varianzas no homogéneas, utilizamos la F asintótica y su correspondiente nivel de significación obtenido mediante la prueba robusta de igualdad de medias de Welch (Camacho-Rosales, 2002). Cuando el resultado del análisis no es significativo lo expresamos con las siglas N.S. (no significativo) omitiendo la probabilidad asociada correspondiente. Para el análisis a posteriori de comparaciones múltiples se eligió el índice de Bonferroni. Para la valoración de los tamaños de efecto de los ANOVA y ANCOVA se utilizó el índice eta cuadrado parcial (η_p^2). Para su interpretación se siguieron los rangos establecidos por Cohen (1978): (< 0,24 pequeño; 0,25-0,39 mediano; > 0,40 grande).

En algunos casos, se han completado los análisis con correlaciones de Pearson y análisis de covarianza (ANCOVA), para precisar la naturaleza de la relación entre diferentes variables. Para determinado análisis creamos una variable que representaba el cambio o progresión entre la línea base y el seguimiento. En el caso de las escalas neurológicas y los tiempos de reacción, el cambio se obtuvo a partir de la diferencia Momento 2 – Momento 1. En el caso de las variables de aciertos, se calculó como la diferencia Momento 1 – Momento 2. De esta forma, para todas las medidas, una puntuación más alta en la variable cambio indica una mayor pérdida o deterioro

Con el fin de identificar si las pérdidas significativas que se encuentren son debidas al envejecimiento y no a la progresión de la enfermedad, se realizó un segundo grupo de análisis. Tal como señalamos anteriormente, debido a la imposibilidad de contar con el mismo grupo control que en el Momento I de la evaluación, se incluyó en el estudio un nuevo grupo control (Grupo Control II). Cada participante control estaba emparejado en variables sociodemográficas con su correspondiente paciente. Se utilizaron análisis de la varianza para comprobar si existían diferencias entre el Grupo Control I y el Grupo Control II, con ajuste de la probabilidad asociada con el fin de controlar la inflación de la probabilidad del error Tipo I (Bonferroni).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Todos los contrastes realizados se basaron en la significación bilateral de la prueba, fijándose el nivel de confianza en el 95%. Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 24.0 para Windows (SPSS, S.L.) utilizando $p \leq .05$ como nivel de significación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.2. RESULTADOS

A continuación, presentamos los hallazgos obtenidos en el estudio.

Expondremos, en primer lugar, los resultados de los análisis realizados para determinar la evolución de la sintomatología clínica, neurológica y depresiva, así como la evolución del estado de las diferentes funciones cognitivas. Para ello, contrastaremos los resultados observados en el primer momento de evaluación con los obtenidos en la evaluación realizada en el segundo momento.

El deterioro que se observe entre la primera y la segunda evaluación podría deberse, al menos parcialmente, a los años transcurridos entre las dos valoraciones. Para comprobar si este deterioro podía atribuirse al envejecimiento, se realizaron un segundo grupo de análisis en los que se contrasta los cambios que se producen en los pacientes con los que se producen en una muestra control sin daño neurológico.

Finalmente, se realizó un tercer grupo de análisis cuyo objetivo era estudiar si existía relación entre la progresión del deterioro de la enfermedad y las variables clínicas.

2.2.1. ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES CON ATAXIA DE FRIEDREICH

2.2.1.1. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y DEPRESIVA

En primer lugar, llevamos a cabo diferentes ANOVA contrastando los dos momentos de evaluación en las diferentes escalas neurológicas con el objetivo de estudiar la progresión de la sintomatología clínica de la enfermedad. En todos los casos se encontraron diferencias significativas entre el Momento 1 y 2, tanto en la escala Rankin de Incapacidad ($F_{(1,28)} = 19.538$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .41$), como en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa ($F_{(1,28)} = 8.629$; $p = .006$; $\eta_p^2 = .24$).

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas de las escalas (Tabla 6), así como las gráficas pertinentes (Grafica 1 y 2):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

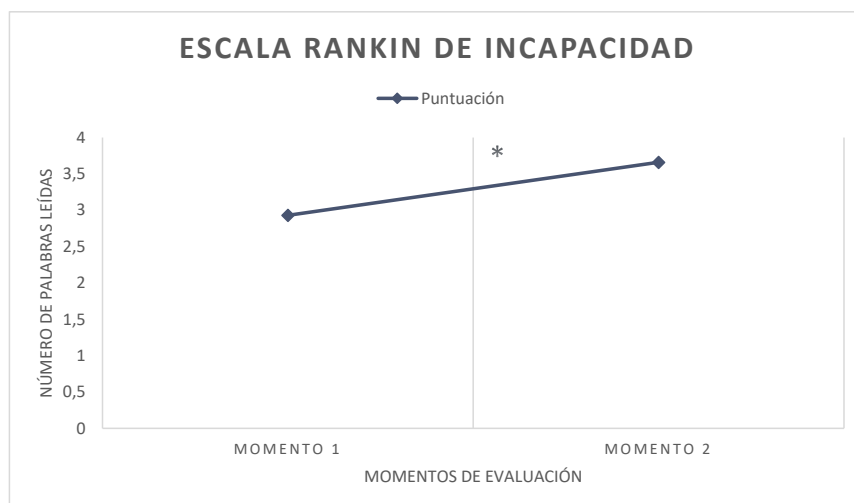
María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Tabla 6. Escalas de síntomas neurológicos

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	P	η_p^2
Escala Rankin de Incapacidad	2.93 (0.92)	3.66 (0.86)	<.001	.41
Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa	16.00 (6.03)	18.38 (5.45)	.006	.24



Gráfica 1. Escala Rankin de Incapacidad: primer y segundo momento de evaluación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

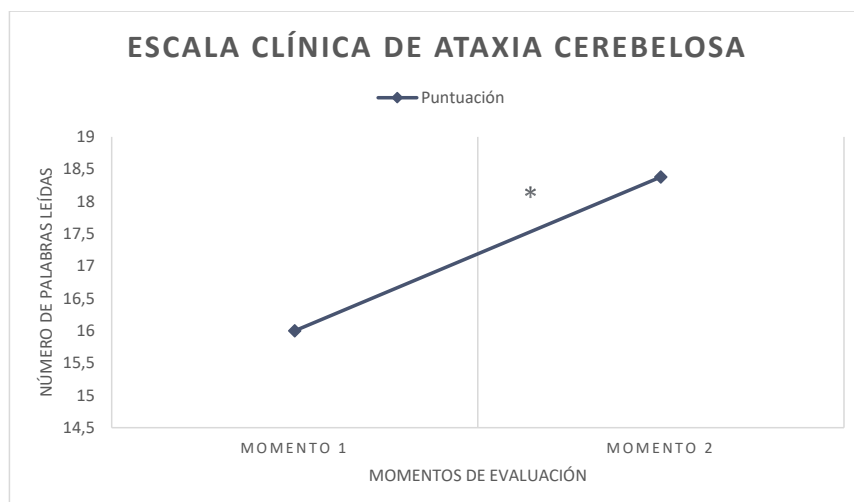
Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.



Gráfica 2. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: primer y segundo momento de evaluación.

En segundo lugar, llevamos a cabo un ANOVA para contrastar la progresión de la sintomatología depresiva desde el Momento 1 al Momento 2. No se hallaron diferencias significativas entre los dos momentos de evaluación en la puntuación global del Inventario de Depresión de Beck ($F_{(1,27)} = 1.961$; $p = .173$; $\eta_p^2 = .07$).

Por otro lado, estudiamos la relación entre la progresión de la enfermedad desde el punto de vista neurológico con otras variables clínicas de la enfermedad: Duración y Edad de inicio. Encontramos una correlación inversa significativa entre la puntuación de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa con la Edad de inicio de la enfermedad. En la tabla que se presenta a continuación (Tabla 7) se pueden observar el valor de la correlación de Pearson así como el valor de la probabilidad asociada:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tabla 7. *Correlaciones significativas entre las escalas de síntomas neurológicos con las variables clínicas de la enfermedad*

	Variable Clínica	r	p
Escala clínica de Ataxia Cerebelosa	Edad de Inicio	-.42	.02

Por último, quisimos estudiar la relación entre el número de repeticiones de los alelos con la Edad de inicio y las puntuaciones en las escalas neurológicas. La Edad de comienzo de la enfermedad correlacionó inversamente con el número de repeticiones en ambos alelos (corto y largo), sin embargo, la magnitud de la correlación es mayor en el caso de GAA1 (GAA1: $r = -.787 > \text{GAA 2: } r = -.536$). El resto de correlaciones no alcanzaron significación estadística.

En relación a los cambios producidos en las escalas neurológicas entre los dos momentos de valoración de la enfermedad, no se encontraron correlaciones con el número de repeticiones GAA que alcanzaran significación estadística.

En el apéndice 1, pueden consultarse los resultados de todos los análisis de correlación realizados entre la progresión de la enfermedad desde el punto de vista neurológico con otras variables clínicas y genéticas de la enfermedad.

Tabla 8. *Correlaciones significativas entre el número de repeticiones GAA con las variables clínicas y las escalas de síntomas neurológicos*

		r	p
Edad de Inicio	GAA1	-.787	<.001
	GAA2	-.536	.006

2.2.1.2. ESTADO COGNITIVO

2.2.1.2.1. Velocidad de Procesamiento, Funciones Atencionales y Memoria de Trabajo

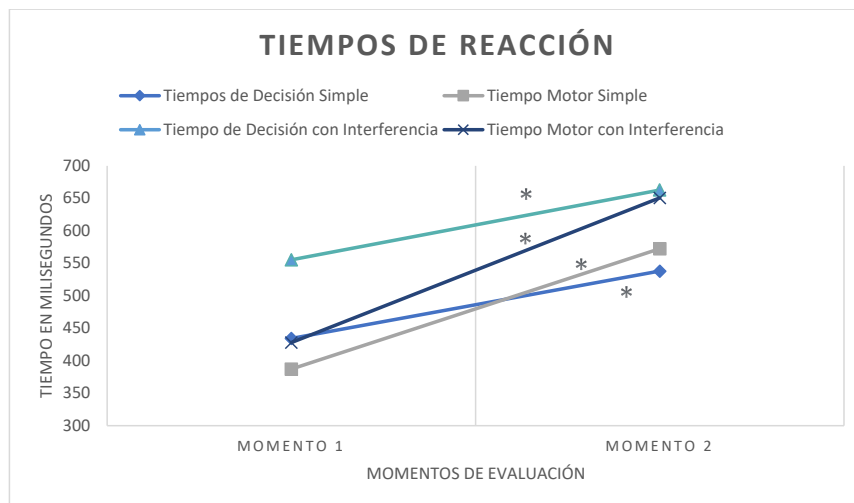
Para conocer los cambios producidos en las tareas de Tiempos de Reacción se llevó a cabo un MANOVA en el que resultó significativo el factor Momento ($F_{(1,22)} = 12.584$; $p = .002$; $\eta_p^2 = .36$). En la tabla 9 y en la gráfica 3, presentamos el tiempo en milisegundos obtenido en la tarea de Tiempos de Reacción Simples y con interferencia de PC-Vienna, tanto en su componente de decisión como en su componente motor.

Tabla 9. *Tiempos de reacción.*

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	F	p	η_p^2
TDS	434.30 (109.19)	538.09 (202.24)	7.116	.014	.24
TMS	387.17 (148.17)	572.48 (334.08)	8.959	.007	.29
TDI	555.39 (105.76)	662.78 (234.97)	5.343	.031	.20
TMI	428.00 (157.79)	650.74 (396.14)	9.757	.005	.31

TDS: Tiempo de decisión simple. TMS: Tiempo motor simple.
 TDI: Tiempo de decisión con interferencia. TMI: Tiempo motor con interferencia

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.



Gráfica 3. Tiempos de reacción: primer y segundo momento de evaluación

A pesar de que no encontramos cambios significativos con respecto a la sintomatología depresiva, quisimos valorar su posible relación sobre la disminución de la velocidad de procesamiento. Para ello, se llevaron a cabo análisis correlacionales. Ninguno de los análisis mostró significación estadística (Tiempo de decisión simple: $r = .084$, $p = .703$; Tiempo motor simple: $r = .178$, $p = .415$; Tiempo de decisión con interferencia: $r = .107$, $p = .635$; Tiempo motor con interferencia: $r = .186$, $p = .407$)

En relación a la tarea Continuous Performance Test, como medida de las funciones atencionales, se llevó a cabo un ANOVA para los aciertos en la tarea. No se hallaron diferencias significativas entre el primer momento de evaluación y el segundo ($F_{(1,14)} = 0.010$; $p = .922$; $\eta_p^2 = .001$).

El CPT aporta también información sobre la velocidad de procesamiento. Llevamos a cabo un ANOVA con el promedio de los tiempos en los aciertos con el fin de comprobar si en esta tarea también se mostraba un descenso en la velocidad de procesamiento. Se observaron diferencias significativas en los tiempos entre los dos momentos de evaluación ($F_{(1,14)} = 0.010$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .71$) (Tabla 10).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tabla 10. CPT.

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	P	η_p^2
Aciertos	21.07 (1.90)	21.13 (1.50)	N.S.	.001
Tiempo	927.23 (335.44)	1386.04 (167.98)	<.001	.712

Tiempo: Tiempo Medio de Aciertos.

En lo que respecta a la memoria de trabajo verbal, en el MANOVA para el Test de Dígitos, el factor Momento no resultó significativo ($F_{(1,27)} = 0.004$; $p = .947$; $\eta_p^2 = .000$), ni su interacción con la Tarea ($F_{(1,27)} = 0.902$; $p = .351$; $\eta_p^2 = .032$).

En cuanto a la memoria de trabajo visual, en los análisis para el Test de Localización Espacial no se halló significación para el factor Momento ($F_{(1,14)} = 0.236$; $p = .635$; $\eta_p^2 = .017$), pero la interacción Momento x Tarea resultó significativa ($F_{(1,14)} = 8.151$; $p = .013$; $\eta_p^2 = .368$). Sin embargo, una vez estudiada la interacción, no se hallaron diferencias significativas entre los Momentos 1 y 2 en Localización Espacial Directa ($F_{(1,14)} = 0.236$; $p = .635$; $\eta_p^2 = .017$), ni en Localización Espacial Inversa ($F_{(1,14)} = 0.236$; $p = .635$; $\eta_p^2 = .017$).

A continuación, se muestran las medias y desviaciones típicas de los componentes de ambas pruebas (directos o inversos; puntuación o span) (Tabla 11):

Tabla 11. Test de Dígitos y Test de Localización Espacial.

Subtest de Dígitos (WMS-III)		
	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)
Puntuación Directa	7.357 (2.18)	7.607 (2.11)
Span Directo	5.214 (1.23)	5.286 (1.21)
Puntuación Inversa	5.536 (1.73)	5.321 (1.88)
Span Inverso	4.179 (1.06)	4.000 (1.22)

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Subtest de Localización Espacial (WMS-III)		
	Momento 1	Momento 2
	Media (SD)	Media (SD)
Puntuación Directa	7.400 (2.13)	8.200 (2.17)
Span Directo	5.467 (1.06)	5.733 (1.10)
Puntuación Inversa	7.467 (1.92)	6.533 (2.47)
Span Inverso	5.467 (1.18)	4.600.05)

2.2.1.2.2. Memoria declarativa y Aprendizaje

En relación a las funciones mnésicas verbales, se llevó a cabo un MANOVA para la prueba TAVEC con las puntuaciones de los principales componentes de la tarea: adquisición o suma Total de los 5 Ensayos, Recuerdo Libre a corto plazo y con claves semánticas, Recuerdo libre a largo plazo y con claves semánticas y Reconocimiento. No se halló un efecto significativo del factor Momento ($F_{(1,15)} = 0.917$; $p = .353$; $\eta_p^2 = .058$), ni de su interacción con la Tarea ($F_{(5,11)} = 0.191$; $p = .960$; $\eta_p^2 = .080$).

Se llevó a cabo el mismo procedimiento para la tarea de Memoria Lógica (WMS-III), para las puntuaciones totales de los componentes Aprendizaje, Recuerdo inmediato, Recuerdo a largo plazo y Reconocimiento. Al igual que en la prueba de memoria verbal anteriormente comentada, no se halló un efecto del factor Momento ($F_{(1,19)} = 3.898$; $p = .063$; $\eta_p^2 = .17$), ni de la interacción Momento x Tarea ($F_{(3,17)} = 0.798$; $p = .512$; $\eta_p^2 = .123$).

En cuanto a las funciones mnésicas visuales, se realizó un MANOVA para los aciertos en los principales componentes de la prueba 10/36 (puntuación total de los 5 ensayos y puntuación en largo plazo). El factor Momento no resultó significativo ($F_{(1,13)} = 2.525$; $p = .136$; $\eta_p^2 = .16$), ni la interacción Momento x Tarea ($F_{(1,13)} = 1.840$; $p = .198$; $\eta_p^2 = .12$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

A continuación, se muestra la media y desviación típica de las puntuaciones de los componentes de las pruebas de funciones mnésicas (Tabla 12):

Tabla 12. TAVEC, Memoria Lógica y 10/36 STR.

TAVEC		
	Momento 1	Momento 2
	Media (SD)	Media (SD)
Total 5 ensayos	57.06 (9.38)	59.13 (6.9)
Corto Plazo Libre	11.88 (3.70)	12.25 (2.62)
Corto Plazo Claves	12.44 (2.75)	13.38 (2.94)
Largo Plazo Libre	12.63 (4.04)	13.38 (2.94)
Largo Plazo Claves	13.13 (3.38)	13.81 (2.97)
Reconocimiento	15.38 (1.08)	15.75 (0.45)
Subtest de Memoria Lógica (WMS-III)		
	Momento 1	Momento 2
	Media (SD)	Media (SD)
Aprendizaje	4.60 (1.66)	4.20 (2.48)
Recuerdo Inmediato	38.25 (12.58)	34.35 (10.19)
Recuerdo a Largo Plazo	24.30 (9.13)	20.60 (8.01)
Reconocimiento	24.90 (5.29)	24.10 (3.41)
10/36 STR		
	Momento 1	Momento 2
	Media (SD)	Media (SD)
Total 5 ensayos	36.64 (7.65)	32.29 (8.68)
Largo Plazo	8.36 (1.86)	7.07(2.16)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

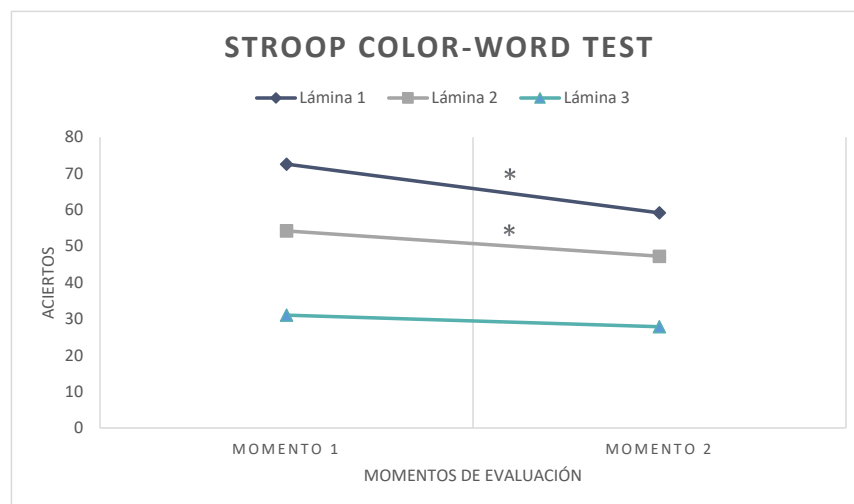
2.2.1.2.3. Funciones Ejecutivas

Para la prueba *Stroop Color Word Test* se llevó a cabo un MANOVA con la puntuación de las tres láminas. Se halló un efecto del factor Momento ($F_{(1,23)} = 56.416$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .71$) y de su interacción con la Tarea ($F_{(1,22)} = 12.212$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .55$).

Una vez analizada la interacción, las diferencias significativas entre los dos momentos de evaluación se encuentran en la lámina 1 y 2 del Test de Stroop que son aquellas láminas que miden la velocidad de procesamiento en lectura y en denominación de colores, respectivamente (Tabla 13, Gráfica 4).

Tabla 13. Láminas. Test de Stroop.

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	F	p	η_p^2
Lámina 1	72.58 (17.37)	59.17 (17.12)	56.080	<.001	.71
Lámina 2	54.21 (11.12)	47.25 (11.96)	41.569	<.001	.64
Lámina 3	31.04 (8.03)	27.85 (6.01)	3.699	N.S.	.14



Gráfica 4. Test de Stroop: primer y segundo momento de evaluación.

Los cambios en la ejecución en el Test de Stroop podrían estar asociados a un empeoramiento en la disartria que presentan estos pacientes. Por ello, se realizó un ANCOVA utilizando como covariable el cambio en las puntuaciones del ítem de afectación de la articulación de la Escala Clínica Cerebelosa. La covariable no resultó significativa ($F_{(1,22)} = 2.230$; $p = .150$; $\eta_p^2 = .09$).

Por otro lado, a pesar de que no se alcanzó la significación estadística en los cambios de la sintomatología depresiva, quisimos valorar su posible relación con los cambios en la puntuación en las diferentes láminas del Test de Stroop. Ninguno de los análisis correlaciones mostró significación estadística (Lámina 1: $r = -.143$, $p = .516$; Lámina 2: $r = .17$, $p = .439$; Lámina 3: $r = .078$, $p = .723$)

Aunque en la tercera lámina no se obtuvieron diferencias significativas, confirmamos este resultado analizando el Índice de Interferencia. Se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas, en el que no se encontró una diferencia significativa entre la primera medida y la segunda medida ($F_{(1,22)} = 12.212$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .546$). En la tabla 14, se muestran las medias y desviaciones típicas de los índices de interferencia del Test de Stroop en los dos momentos de evaluación:

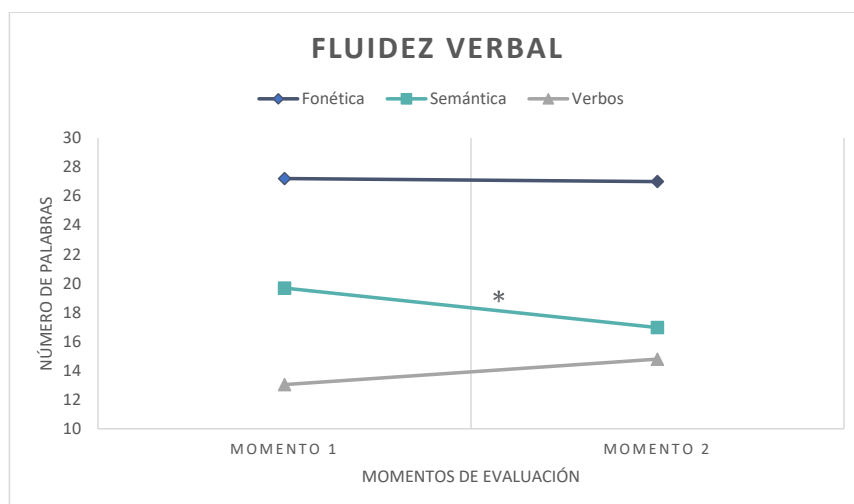
Tabla 14. Índice de Interferencia. Test de Stroop.

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)
Índice de interferencia	0.311 (6.74)	1.728 (6.72)

En la tarea de Fluidez Verbal, no se obtuvo significación para el factor Momento ($F_{(1,27)} = 0.114$; $p = .738$; $\eta_p^2 = .004$), sin embargo, la interacción Momento x Tarea resultó significativa ($F_{(1,27)} = 5.498$; $p = .010$; $\eta_p^2 = .30$). Una vez analizada esta interacción, observamos que las diferencias significativas se encuentran en la tarea de Fluidez Semántica (Tabla 15, Gráfica 5).

Tabla 15. *Fluidez verbal.*

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	F	p	η_p^2
Fonética	27.21 (9.35)	27.00 (9.00)	0.013	N.S.	.00
Semántica	19.68 (4.41)	16.96 (4.36)	10.970	.003	.30
Verbos	13.04 (5.51)	14.79 (7.19)	1.361	N.S.	.05



Gráfica 5. *Fluidez verbal Semántica: primer y segundo momento de evaluación.*

El cambio observado podría ser debido a un empeoramiento en el nivel de afectación de la articulación oral o a un mayor enlentecimiento. Por ello, se llevaron a cabo los ANCOVA correspondientes. La covariable cambio en la disartria no resultó significativa ($F_{(1,26)} = 0,068$; $p = .796$; $\eta_p^2 = .003$). Tampoco resultó significativa la covariable progresión en la velocidad de procesamiento ($F_{(1,21)} = 0,088$; $p = .770$; $\eta_p^2 = .004$).

El ANOVA realizado para contrastar la puntuación total de la prueba Semejanzas entre la primera y segunda valoración tampoco resultó significativo ($F_{(1,15)} = 0.118$; $p = .736$; $\eta_p^2 = .008$).

Los análisis realizados para la prueba *Wisconsin Card Sorting Test* consistieron en un MANOVA de medidas repetidas. Las variables contrastadas fueron aciertos, número de tarjetas utilizadas, nivel de respuestas conceptuales, número de categorías completas y el índice de perseveración. No se obtuvo efecto del factor Momento ($F_{(1,10)} = 0.772$; $p = .400$; $\eta_p^2 = .072$), ni de su interacción con la tarea ($F_{(4,7)} = 1.029$; $p = .455$; $\eta_p^2 = .370$).

En la tabla 16, se muestran las medias y desviaciones típicas de los diferentes índices del WCST y de la puntuación de Semejanzas en los dos momentos de evaluación:

Tabla 16. *Semejanzas y WCST*.

Semejanzas		
	Momento 1	Momento 2
	Media (SD)	Media (SD)
Puntuación total	15.69 (5.27)	15.25 (4.89)
WCST		
	Momento 1	Momento 2
	Media (SD)	Media (SD)
Nº tarjetas utilizadas	104.45 (16.31)	103.91 (20.96)
Aciertos	68.82 (8.56)	69.09 (11.35)
Nivel Resp. Conceptual	58.54 (17.17)	52.72 (24.55)
Categorías completas	4.91 (1.92)	4.55 (2.11)
Índice de perseveración	14.29 (6.31)	11.92 (5.77)

2.1.1.2.3. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas

Por lo que respecta a las funciones visoespaciales, el ANOVA realizado para estudiar las diferencias entre la puntuación total del test JLOT en la primera y la segunda evaluación no resultó significativo ($F_{(1,14)} = 2.484$; $p = .137$; $\eta_p^2 = .15$).

Se llevó a cabo el mismo procedimiento para las funciones visoperceptivas. El ANOVA realizado con la puntuación total de la prueba FRT en la primera y segunda valoración tampoco resultó significativo ($F_{(1,14)} = 1.853$; $p = .195$; $\eta_p^2 = .18$).

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas de los dos momentos de evaluación para las pruebas JLOT y FRT (Tabla 17):

Tabla 17. JLOT y FRT

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)
Juicio de Orientación de Líneas	22.47 (4.42)	25.07 (4.52)
Facial Recognition Test	47.07 (3.75)	43.60 (4.76)

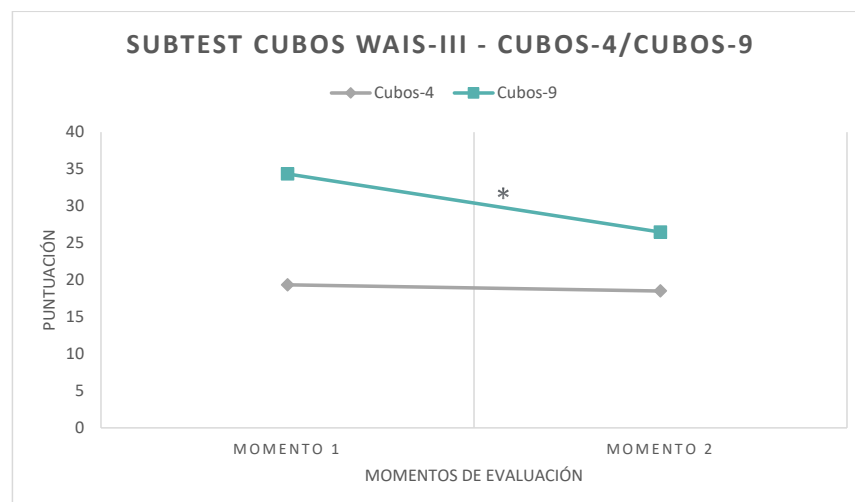
En cuanto a las capacidades visoconstructivas, en primer lugar, se analizaron las puntuaciones del subtest de Cubos diferenciando las puntuaciones de los diseños de Cubos-4 y Cubos-9 y teniendo en cuenta los tiempos de ejecución permitidos (estándar, extenso y prolongado). En el MANOVA realizado el factor Momento resultó significativo ($F_{(1,12)} = 8.347$; $p = .014$; $\eta_p^2 = .41$) al igual que su interacción con la tarea ($F_{(1,12)} = 10.827$; $p = .006$; $\eta_p^2 = .47$). La interacción Momento x Tarea x Tiempos no resultó significativa ($F_{(2,11)} = 1.989$; $p = .183$; $\eta_p^2 = .26$).

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Una vez estudiada la interacción Momento x Tarea, las diferencias significativas sólo se encuentran en aquellos diseños con mayor número de cubos (Tabla 18 y Gráfica 6).

Tabla 18. *Subtest de Cubos (Cubos-4 y Cubos-9)*

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	F	P	η_p^2
Cubos-4	19.35 (0.35)	18.51 (0.53)	2.693	N.S.	.183
Cubos-9	34.35 (1.49)	26.48 (2.49)	10.970	.010	.440



Gráfica 6. *Cubos-4 y Cubos-9: primer y segundo momento de evaluación.*

En segundo lugar, se analizaron los tiempos invertidos en la Tarea de Control. Tal como se describió en el apartado de Método, esta tarea requiere la manipulación de los cubos sin implicar la elaboración de un diseño. Se observó un aumento significativo de los tiempos ($F_{(1,16)} = 8.724$; $p = .009$; $\eta_p^2 = .35$), por lo tanto, se hizo necesario considerar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

esta variable como covariable para controlar el efecto de la progresión de la enfermedad en los aspectos motores de la prueba. En el MANCOVA pertinente se observó que el cambio en la Tarea Control no era significativo como covariable ($F_{(1,10)} = 0,569$; $p = .841$; $\eta_p^2 = .004$).

Asimismo, quisimos valorar el posible efecto de la velocidad de procesamiento motora sobre esta tarea utilizando la progresión en el tiempo de reacción en la tarea simple del PC-Vienna System como covariable. De nuevo, se observó que la covariable no resultó significativa ($F_{(1,8)} = 0,431$; $p = .530$; $\eta_p^2 = .05$).

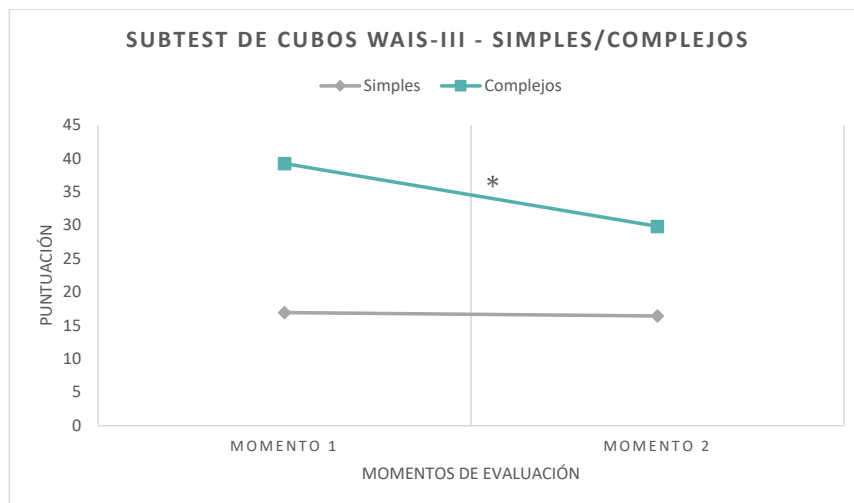
En tercer lugar, llevamos a cabo un MANOVA para analizar el rendimiento en Cubos en función del punto de vista de complejidad visoperceptiva y la integración visual que demandan los diferentes diseños. El factor Momento resultó significativo ($F_{(1,10)} = 7.313$; $p = .022$; $\eta_p^2 = .42$) al igual que la interacción Momento x Tarea ($F_{(1,10)} = 7.299$; $p = .022$; $\eta_p^2 = .42$). La interacción Momento x Tarea x Tiempos ($F_{(2,9)} = 1.017$; $p = .400$; $\eta_p^2 = .184$) no resultó significativa.

Una vez estudiada la interacción Momento x Tarea, las diferencias significativas sólo se encuentran en aquellos diseños con una mayor complejidad visoperceptiva (Tabla 19, Gráfica 7).

Tabla 19. *Subtest de Cubos (cubos simples y cubos complejos)*

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)	F	p	η_p^2
SIMPLES	16.93 (0.06)	16.42 (0.26)	6.488	N.S.	.250
COMPLEJOS	39.24 (1.68)	29.84 (3.09)	9.516	.022	.423

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.



Gráfica 7. Cubos Siples y Complejos: primer y segundo momento de evaluación.

Seguimos el procedimiento descrito anteriormente para controlar el posible efecto de la progresión de la enfermedad en los aspectos motores de la prueba, utilizando los cambios en los tiempos de las Tareas Control como covariable. Las covariables no resultaron significativas ($F_{(1,10)} = 0.062$; $p = .809$; $\eta_p^2 = .006$; $F_{(1,10)} = 0,038$; $p = .849$; $\eta_p^2 = .004$). Tampoco resultó significativa la velocidad de procesamiento motora medida a través de los Tiempos de Reacción Siples del Pc-Vienna System ($F_{(1,8)} = 0,127$; $p = .731$; $\eta_p^2 = .016$).

2.1.1.2.4. Lenguaje

Se llevaron a cabo diferentes ANOVA con los aciertos en el primer momento de evaluación y el segundo en aquellas tareas pertenecientes a la batería de pruebas de lenguaje. En el caso de las tareas de denominación, en tarea de Denominación de Sustantivos no se encontraron diferencias significativas entre la primera evaluación y la segunda ($F_{(1,23)} = 1.735$; $p = .201$; $\eta_p^2 = .070$), al igual que en la tarea de Denominación de Acciones ($F_{(1,23)} = 2.556$; $p = .124$; $\eta_p^2 = .100$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

En cuanto a la prueba Anáforas, no se observaron diferencias entre el primer momento de evaluación y el segundo ($F_{(1,23)} = 0.119$; $p = .734$; $\eta_p^2 = .005$). Este mismo resultado se encontró en la prueba Oraciones de Relativo ($F_{(1,15)} = 0.439$; $p = .518$; $\eta_p^2 = .028$).

A continuación, se muestra el promedio de los aciertos de las tareas pertenecientes a la batería de lenguaje (Tabla 20):

Tabla 20. *Pruebas pertenecientes a la batería de Lenguaje*

	Momento 1 Media (SD)	Momento 2 Media (SD)
Denominación de sustantivos	38.63 (1.80)	36.45 (7.68)
Denominación de acciones	18.63 (2.10)	19.12 (1.07)
Anáforas	18.50 (1.66)	18.62 (1.55)
Oraciones de Relativo	23.94 (2.90)	23.62(3.48)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.1.2. ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL DETERIORO OBSERVADO EN LOS PACIENTES CON EL ENVEJECIMIENTO

Las diferencias observadas entre el primer momento de evaluación y el seguimiento podrían ser atribuidas al envejecimiento natural de los pacientes. Para responder a esta cuestión se formaron dos grupos de control emparejados con los pacientes en cada momento de evaluación en edad y otras variables demográficas. Se realizaron los correspondientes análisis paramétricos para comprobar si las diferencias entre las dos evaluaciones de los pacientes se observaban también entre los dos grupos de control.

En relación a la velocidad de procesamiento, no se observaron diferencias entre los grupos control para ninguna de las tareas y variables analizadas: Tiempo de Decisión Simple ($F_{(1,100)} = 0.023$; $p = .879$; $\eta_p^2 = .000$), Tiempo Motor Simple ($F_{(1,100)} = 0.174$; $p = .677$; $\eta_p^2 = .002$), Tiempo de Decisión con interferencia ($F_{(1,100)} = 6.996$; $p = .009$; $\eta_p^2 = .065$) y Tiempo Motor con interferencia ($F_{(1,100)} = 13.482$; $p = .002$; $\eta_p^2 = .119$). (Tabla 21)

Tabla 21. *Tiempos de Reacción en controles.*

	Controles			
	Grupo 1 Media (SD)	Grupo 2 Media (SD)	p	η_p^2
TDS	326.10 (59.00)	330.75 (57.47)	N.S.	< .001
TMS	167.37 (54.25)	186.76 (60.02)	N.S.	.002
TDI	473.13 (85.56)	471.62 (90.65)	N.S.	< .001
TMI	184.37 (61.13)	206.00 (67.33)	N.S.	.002

TDS: Tiempo de decisión simple. TMS: Tiempo motor simple.
 TDI: Tiempo de decisión con interferencia. TMI: Tiempo motor con interferencia

El mismo procedimiento fue llevado a cabo para el Test de Stroop. En el caso de la Lámina 1 y de la Lámina 2, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos control en ambas láminas: Lámina 1 ($F_{(1,102)} = 2.135$; $p = .147$; $\eta_p^2 = .021$) y Lámina 2 ($F_{(1,102)} = 1.242$; $p = .268$; $\eta_p^2 = .012$). (Tabla 22)

Tabla 22. *Test de Stroop en controles*

	Controles			
	Grupo 1 Media (SD)	Grupo 2 Media (SD)	p	η_p^2
Lámina 1	106.00 (12.80)	76.48 (14.10)	N.S.	.021
Lámina 2	100.76 (24.07)	71.66 (13.88)	N.S.	.012

Lámina 1 y 2 del Test de Stroop.

En cuanto a la Fluidez Semántica, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos control ($F_{(1,8)} = 0.292$; $p = .590$; $\eta_p^2 = .003$). (Tabla 23)

Tabla 23. *Fluidez semántica en controles*

	Controles			
	Grupo 1 Media (SD)	Grupo 2 Media (SD)	p	η_p^2
Semántica	22.21 (5.5)	22.90 (4.8)	N.S.	.003

Se llevaron a cabo los análisis para los componentes de las capacidades visoconstructivas que habían resultado significativos en el apartado anterior (Cubos-9 y Cubos Complejos).

Como podemos observar en la siguiente tabla, no se encuentran diferencias significativas entre los grupos de controles en Cubos-9 en ninguno los tiempos: estándar ($F_{(1,80)} = 3.400$; $p = .069$; $\eta_p^2 = .041$), extenso ($F_{(1,80)} = 3.990$; $p = .049$; $\eta_p^2 = .048$) y prolongado ($F_{(1,80)} = 3.326$; $p = .072$; $\eta_p^2 = .040$). (Tabla 24)

Tabla 24. *Cubos-9 en controles*

	Controles			
	Grupo 1 Media (SD)	Grupo 2 Media (SD)	p	η_p^2
Estándar	37.90 (8.80)	33.62 (9.50)	N.S.	.041
Extenso	39.79 (8.20)	35.38 (9.20)	N.S.	.048
Prolongado	40.52 (8.30)	36.52 (8.90)	N.S.	.040

En el caso de los cubos de mayor complejidad, ningún contraste obtuvo resultados significativos entre los grupos control: tiempo estándar ($F_{(1,89)} = 3.393$; $p = .068$; $\eta_p^2 = .037$), extenso ($F_{(1,89)} = 2.639$; $p = .108$; $\eta_p^2 = .029$) y prolongado ($F_{(1,89)} = 1.168$; $p = .283$; $\eta_p^2 = .013$). (Tabla 25)

Tabla 25. *Cubos Complejos en controles*

	Controles			
	Grupo 1 Media (SD)	Grupo 2 Media (SD)	p	η_p^2
C. Estándar	30.82 (2.15)	36.46 (2.19)	N.S.	.037
C. Extenso	42.34 (1.69)	38,57 (1,69)	N.S.	.028
C. Prolongado	42.27 (1.65)	39,78 (1,68)	N.S.	.012

Cubos Complejos Estándar. Cubos Complejos Extenso. Cubos Complejos Prolongado.

2.1.3. RELACIÓN ENTRE LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS Y GENÉTICAS

Uno de los objetivos de la presente investigación es estudiar la relación entre la progresión de la enfermedad desde el punto de vista neuropsicológico con la progresión desde el punto de vista neurológico y otras variables clínicas (Edad de Inicio y Duración). Para ello, llevamos a cabo un conjunto de análisis correlacionales para cada variable cognitiva en la que se habían observado diferencias entre los dos momentos de evaluación. Tal como señalamos anteriormente, calculamos el valor de la diferencia Momento 1 – Momento 2 cuando los indicadores del rendimiento son aciertos o respuestas correctas. Para el caso de las escalas neurológicas y los tiempos, se calculó la diferencia Momento 2 - Momento 1. En todas las medidas, por tanto, un valor mayor de la variable “cambio” indica un mayor empeoramiento.

En cuanto a los Tiempos de Reacción, encontramos significación estadística para la correlación entre el cambio en los Tiempos de Decisión Simple y el cambio en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa ($r = .533$, $p = .007$), lo que indica que el mayor enlentecimiento cognitivo se asocia a una mayor progresión de la enfermedad. La progresión en el Tiempo Motor Simple correlacionó inversamente con la Edad de inicio de la enfermedad ($r = -.531$, $p = .008$), indicando que el enlentecimiento era mayor en los pacientes en los que habían iniciado la enfermedad a menor edad. El resto de las correlaciones no resultaron significativas.

Por otro lado, también encontramos que la disminución del rendimiento en Cubos Complejos en tiempo estándar correlacionó con la progresión en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa ($r = .62$, $p = .024$). Esto nos indica que aquellos pacientes con un mayor deterioro en el rendimiento en Cubos Complejos son aquellos que han sufrido un empeoramiento neurológico.

Además, encontramos una correlación significativa entre el número de repeticiones GAA en el alelo corto y el cambio en la puntuación en la lámina I del Test de Stroop, indicando que los pacientes con mayor número de repeticiones en este alelo son los que más cambio han sufrido en su rendimiento en la lámina I del Test de Stroop ($r = .516$, $p = .017$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

No alcanzaron significación estadística el resto de correlaciones entre las variables clínicas y genéticas con el cambio en las tareas de Fluidez verbal Semántica y en las restantes láminas del Test de Stroop. En el apéndice 2 y 3 se exponen todos los resultados pertenecientes a las correlaciones llevadas a cabo para este apartado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

2.3. DISCUSIÓN

Tal y como hemos señalado en el apartado Planteamiento del problema, el objetivo general de este trabajo es estudiar los cambios en el estado cognitivo de pacientes con diagnóstico genético de Ataxia de Friedreich. Para lograr este objetivo, se ha realizado un primer estudio dirigido al seguimiento del estado cognitivo de los pacientes con Ataxia de Friedreich, tomando como línea base los datos de la investigación realizada por la Dra. de Nóbrega (2010). Para comprobar que las diferencias obtenidas entre el primer momento de evaluación y el seguimiento no podían ser atribuidas al envejecimiento natural de los pacientes, se formaron dos grupos de controles emparejados con los pacientes. De esta forma, comprobamos si las diferencias entre las dos evaluaciones de los pacientes se observaban también entre los dos grupos de control. Si esto fuera así, el efecto observado en pacientes se debería al propio envejecimiento, más que a la progresión de la enfermedad en sí.

Con el objetivo de llevar a cabo la discusión de nuestros resultados, es relevante tener en cuenta que, si los estudios neuropsicológicos sobre la Ataxia de Friedreich son muy escasos, aquellos que contemplan la progresión de la enfermedad desde el punto de vista neuropsicológico son en la actualidad, según nuestra revisión de la literatura científica, inexistentes. En este apartado, por tanto, nos centraremos en la interpretación de los resultados obtenidos.

Respecto a las variables clínicas, los resultados muestran, tal como esperábamos, que hay una progresión de la enfermedad desde el punto de vista neurológico. Esto se ha visto reflejado en un aumento de la sintomatología en todas las escalas neurológicas utilizadas en nuestra valoración. Estos resultados van en la línea de los datos disponibles sobre la evolución de la Ataxia de Friedreich. En las descripciones clínicas de la Ataxia de Friedreich se señala de forma unánime el curso progresivo de la enfermedad (p.ej., Berciano et al. 2002; Bürk, 2017; Pandolfo, 2009) aunque no son muchos los trabajos que operativizan esta progresión. Cuando ésta se ha objetivado a través del uso de escalas y amplias muestras, las conclusiones apoyan también el curso progresivo (p. ej., Metz et al, 2013; Reetz et al., 2015, 2016)

Los análisis correlacionales realizados para estudiar las variables demográficas, clínicas y genéticas mostraron que existe una relación inversa entre el cambio en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa y la edad de comienzo de la enfermedad. En cuanto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

a las variables genéticas de la enfermedad, encontramos que el número de repeticiones GAA en ambos alelos correlacionaban, también negativamente, con la edad de comienzo de la enfermedad. Un inicio más temprano de la enfermedad, por tanto, va asociada a una mayor progresión de la gravedad de la misma y a un mayor número de repeticiones GAA.

El hecho de que los pacientes en los que se produjo un comienzo precoz de la AF tengan un mayor número de repeticiones GAA es un hallazgo esperado ya que existe un consenso sobre la relación entre el número de repeticiones y el momento de aparición de los diferentes síntomas de la enfermedad (p.e. Dürr et al., 1996; Koeppen et al., 1998). Se ha propuesto, además, que es más determinante el número de repeticiones en el alelo más corto, GAA1, que, en el alelo más largo, GAA2 (Dürr et al., 1996; Lecocq et al., 2016; Mateo et al., 2004; Montermini et al., 1997). En nuestro estudio hemos observado una relación para ambos alelos, pero de mayor magnitud en el caso de GAA1, por lo que nuestros resultados son una evidencia a favor de esta diferenciación.

Por otro lado, la gravedad de la enfermedad se ha relacionado también con el número de repeticiones GAA y, consecuentemente, con la edad de aparición de los síntomas. Así, por ejemplo, en el estudio transversal de Metz y colaboradores (2013) se informa que entre los pacientes de inicio temprano (antes de los 14 años) el declive anual es mayor que entre los pacientes con una edad de comienzo tardía. Similares resultados fueron obtenidos en el estudio de Tai et al. (2015).

En relación a la progresión de la sintomatología depresiva, no se observó en nuestro estudio progresión en la puntuación global del Inventario de Depresión de Beck. Desafortunadamente, la sintomatología depresiva ha sido poco explorada en la AF, excepto como posible variable a controlar, y no ha sido incluida en los estudios sobre la progresión de esta patología.

El análisis de la velocidad de procesamiento, medida a partir de los resultados de las tareas de tiempo de reacción, mostró que tras ocho años de evolución de la enfermedad se producía un agravamiento del enlentecimiento en la velocidad de procesamiento. Este agravamiento se observó en la prueba PC-Vienna en todas sus modalidades (simple y con interferencia) y en todos sus componentes (motor y decisión), indicando que afecta tanto al aspecto puramente motor, como al aspecto cognitivo. A pesar de que no encontramos cambios significativos con respecto a la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

sintomatología depresiva, valoramos su posible relación sobre la disminución de la velocidad de procesamiento. Ninguno de los análisis mostró relaciones significativas, por lo que, podemos concluir que la sintomatología depresiva no está influyendo sobre el aumento de los tiempos de respuesta en la prueba PC-Vienna.

Podría argumentarse también que el mayor enlentecimiento observado tras el periodo de ocho años se debía precisamente a los años transcurridos, esto es, al envejecimiento de los pacientes. Aunque este efecto no parece probable en una muestra que ha pasado de una edad de 34,5 a 43,28 años de promedio, hay evidencias de que el enlentecimiento cognitivo puede ser un signo temprano de envejecimiento (Anstey Dear, Christensen, & Jorm, 2005; Ferreira et al 2015; Meijer, De Groot, Van Gerven, Van Boxtel, & Jolles, 2009). Para poner a prueba esta posibilidad comparamos dos grupos de sujetos control con edades equivalentes a las de los pacientes en el examen inicial y en el de seguimiento. Los resultados mostraron que los dos grupos de sujetos controles no se diferenciaban entre sí en ninguna de las modalidades ni componentes de la prueba de tiempos de reacción. Por tanto, el enlentecimiento cognitivo y motor encontrado en el grupo de pacientes no podía atribuirse al envejecimiento de los pacientes. Este enlentecimiento es un hallazgo consistente en la Ataxia de Friedreich (Corben et al., 2011b, c; Hocking et al., 2010, 2014; Nieto et al., 2012, 2013), y nuestros resultados muestran que es, además, de curso progresivo.

Entre las variables clínicas estudiadas, la progresión en la gravedad de la enfermedad, medida a partir de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, y la edad de inicio fueron los parámetros relacionados con el cambio observado en velocidad de procesamiento. En el primer caso, los análisis correlacionales nos indican que los pacientes que mostraban un mayor cambio en la gravedad neurológica de la enfermedad también lo hacían en el enlentecimiento cognitivo. En el segundo caso, encontramos que iniciar la enfermedad a una menor edad supone un mayor declive de la velocidad de motora.

Por lo que respecta a las funciones atencionales y la memoria de trabajo, no se encontraron cambios significativos entre la evaluación inicial y la de seguimiento. Los pacientes mostraron un rendimiento semejante en ambas valoraciones en todas las tareas administradas: aciertos en el Continuous Performance Test (CPT), Test de Dígitos y Localización Espacial (WMS). Por tanto, nuestros pacientes no mostraron cambios en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

la focalización y mantenimiento atencional ni en la memoria de trabajo verbal y visual, tanto en lo que respecta a la amplitud de la memoria de trabajo como al uso o manipulación de la información. Los hallazgos previos sobre las funciones atencionales en la AF son inconsistentes y muchos de ellos cuestionables por poder explicarse a partir de los déficits de velocidad de procesamiento (Corben et al., 2011a, b, 2017; Nachbauer et al., 2014; Saccà et al., 2017; Sayah et al., 2018). Si consideramos nuestros datos previos obtenidos utilizando también la variable aciertos en el CPT (Nieto et al., 2012, 2013), los resultados indican que la atención sostenida se mantiene conservada. En esta misma línea, la memoria de trabajo, valorada a través de tareas de span verbal o espacial, se mantiene preservada en la AF (Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012)

Se analizaron también los tiempos de respuesta en el CPT como una medida complementaria de velocidad de procesamiento. Los resultados confirman los obtenidos con las tareas del PC-Vienna: una disminución de la velocidad de respuesta, aunque en este caso no es posible diferenciar los componentes motor y cognitivo.

Las funciones mnésicas se valoraron a través de diversos instrumentos que permitieron el estudio de diferentes componentes de la memoria, tanto para material verbal como visoespacial. Los resultados obtenidos estudiando la ejecución en el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), mostraron puntuaciones similares de los pacientes en ambos momentos de su valoración en los diferentes componentes: aprendizaje, recuerdo a corto y largo plazo con o sin claves semánticas y reconocimiento. Asimismo, no se obtuvieron tampoco diferencias significativas en el test de Memoria Lógica (WMS-III), (aprendizaje, recuerdo inmediato, recuerdo a largo plazo y reconocimiento), ni en la prueba de memoria visual 10/36 STR (aprendizaje y recuerdo demorado). Estos resultados son indicativos de que no parecen producirse cambios tras ocho años de evolución en las funciones mnésicas en los pacientes con Ataxia de Friedreich.

Para la valoración de las funciones ejecutivas se utilizaron diferentes instrumentos. Con respecto a la prueba Stroop Color Word Test, se hallaron cambios con respecto a la primera evaluación en las láminas 1 y 2, pero no se obtuvieron diferencias entre los dos momentos de evaluación en la lámina 3, la que pone a prueba la sensibilidad al conflicto tipo Stroop, ni en el índice de interferencia. Por tanto, no se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

aprecia un deterioro de la capacidad para inhibir respuestas automáticas. La peor ejecución en las láminas 1 (lectura) y en la lámina 2 (denominación de colores) puede deberse a un empeoramiento de la disartria o de la sintomatología depresiva. Sin embargo, el cambio en la puntuación en el apartado de disartria de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa no correlacionó con la ejecución en ninguna de estas láminas. De igual forma, tampoco se observó ninguna relación con la sintomatología depresiva. Por tanto, estos resultados son una evidencia más del enlentecimiento observado en las tareas de tiempo de reacción y en la ejecución del CPT.

Por otro lado, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de controles emparejados en edad con los pacientes en cada momento de evaluación. Tanto en la lámina 1 como la lámina 2 los sujetos controles mantenían su nivel de ejecución. Dados estos resultados, podemos concluir que el deterioro observado en los pacientes no puede atribuirse un posible efecto del envejecimiento de los mismos. Además, este deterioro, al menos en lo que respecta a la lámina 1, está asociado a un mayor número de repeticiones en el alelo GAA1.

En cuanto a la Fluidez verbal, hemos observado un empeoramiento en la tarea de Fluidez verbal ante consigna semántica. No se encontraron cambios en la fluidez fonética o de acciones. Diversos estudios han informado de una afectación de la fluidez verbal en la AF (De Nóbrega et al., 2007; Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012, 2013; Saccà et al., 2017), aunque los resultados en estas tareas en los pacientes con AF son de difícil interpretación si no se controla el posible efecto de las dificultades articulatorias o del enlentecimiento cognitivo general. En nuestro caso, el hecho de que el empeoramiento no se produzca en todas las modalidades es ya una evidencia de que el observado en Fluidez Semántica no es debe a una mayor disartria o a una menor velocidad de procesamiento. Además, quisimos corroborar este hecho analizando la posible relación del cambio observado en fluidez con el producido en disartria y en enlentecimiento. En ningún caso se observó una asociación significativa. Por tanto, nuestros resultados indican que hay una disminución de la fluidez semántica que, además, no es un efecto del envejecimiento de los pacientes, ya que esta disminución no se observa al comparar los grupos de controles. Teniendo en cuenta que las alteraciones de fluidez verbal son una de las características del perfil neuropsicológico de los pacientes con AF, estos resultados muestran que, además, se trata de una alteración progresiva.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

No hemos observado cambios en ninguno de los índices analizados del Wisconsin Card Sorting Test ni una disminución de la puntuación en la prueba de Semejanzas. Estos resultados nos indican que la capacidad de categorización, conceptualización verbal y flexibilidad no disminuye tras ocho años de evolución de la enfermedad.

Con respecto a las funciones visoperceptivas y visoespaciales, no se obtuvieron diferencias entre los dos momentos de evaluación en el test JLOT ni en la prueba FRT. Estos resultados indican que la capacidad visoespacial se mantiene conservada en la Ataxia de Friedreich y que las alteraciones descritas en algunos estudios en funciones visoperceptivas no se agravan en el transcurso de ocho años (Nieto et al., 2013)

En cuanto a las funciones visoconstructivas, como ya hemos comentado anteriormente, hemos valorado el rendimiento a partir del número de cubos correctamente colocados en cada ensayo. El rendimiento se ha registrado usando el tiempo estándar, es decir, contabilizando la ejecución en el tiempo límite previsto en la administración estandarizada de la prueba. Además, hemos permitido continuar la ejecución durante un minuto (tiempo extenso) y dos minutos (tiempo prolongado) extra. En todos los casos, la ejecución de los pacientes en el Test de Cubos se analizó, en primer lugar, atendiendo al número de cubos de los diseños. Los resultados mostraron una disminución del rendimiento en aquellos diseños con mayor número de cubos (Cubos - 9).

Al igual que en el caso de Fluidez verbal, los resultados en Cubos son de difícil interpretación en la Ataxia de Friedreich dados los problemas motores de los pacientes. Para controlar el efecto de la demanda motora de la tarea, se utilizó una tarea control con unas demandas de manipulación motora equivalentes. La ejecución en esta tarea control experimentó también un empeoramiento entre la evaluación inicial y la de seguimiento. Por tanto, se utilizó como covariable en los análisis de la evolución del rendimiento Cubos. Sin embargo, no resultó ser una variable significativa. En esta misma línea, el cambio en la velocidad motora no resultó tampoco significativo como covariable.

Por otra parte, la disminución del rendimiento en Cubos-9 no fue encontrada entre los dos grupos de sujetos controles emparejados en edad con los pacientes en cada momento de evaluación. Por tanto, nuestros resultados indican que se ha producido un agravamiento de las dificultades visoconstructivas iniciales (Nieto et al., 2012, 2013;

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Mantovan et al., 2006) un deterioro que es independiente del componente motor de la tarea. Por otro lado, los análisis correlacionales señalan que la progresión del deterioro es mayor en los pacientes que han experimentado un mayor agravamiento de la enfermedad. Sin embargo, esta relación se observa sólo en el análisis de la ejecución en tiempo prolongado (240 segundos).

En segundo lugar, los cambios en la función visoconstructiva se analizaron, distinguiendo entre diseños simples y complejos en función de sus demandas de organización visoespacial e integración visual (Lezak, Howieson & Loring, 2012). Los resultados coinciden con los anteriormente descritos. Concretamente, señalan que, tras ocho años de evolución de la enfermedad, los pacientes con Ataxia de Friedreich rendían peor en aquellos diseños con una mayor complejidad visoperceptiva. En esta ocasión, tampoco hubo evidencias de que el resultado estuviera influido por la demanda manipulativa de la prueba, por la velocidad motora, o por el propio envejecimiento natural de los pacientes.

Respecto a la relación del deterioro visoconstructivo observado con las variables clínicas, los pacientes que han experimentado un mayor empeoramiento de los síntomas neurológicos serían aquellos que sufren un mayor deterioro de su ejecución en Cubos. Sin embargo, esta relación sólo se observa en algunas de las modalidades de tiempo concedido para la tarea (Cubos complejos-tiempo estándar; Cubos-9-tiempo prolongado). Dado que no hay una relación generalizada ni coherente, estos resultados no permiten una interpretación consistente.

Por lo que se refiere a las funciones lingüísticas, no se observó deterioro del rendimiento en ninguno de los aspectos valorados: denominación de sustantivos y de acciones, comprensión de anáforas y comprensión de oraciones de relativo. Por tanto, se puede concluir que no hay un empeoramiento de los déficits de denominación que han sido descritos anteriormente y que la preservación de la comprensión se mantiene (Nieto et al., 2012, 2013)

El análisis de las relaciones entre los cambios producidos y las variables clínicas y genéticas puso de manifiesto que estas relaciones son sólo puntuales. El empeoramiento de los síntomas neurológicos se asoció al delentecimiento cognitivo en la tarea más simple y al de las habilidades visoconstructivas en el tiempo más restringido. Por otro lado, una menor edad de inicio se asoció a una mayor pérdida en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

velocidad motora. Estos resultados indican que no se puede establecer un paralelismo entre la evolución del estado cognitivo y la evolución de la sintomatología neurológica, al menos en un periodo de ocho años. Por otro lado, aunque la edad de inicio estaba asociada a una mayor progresión neurológica, no ha sido una variable relevante para la progresión del estado cognitivo

En resumen, nuestros resultados muestran que, tras un periodo de ocho años, los pacientes con AF experimentan un empeoramiento en la lentitud en el procesamiento cognitivo, en la fluidez semántica y en las capacidades visoconstructivas complejas. Esta progresión no puede atribuirse al envejecimiento ni a una mayor afectación motora o articularia, etc. Además, los cambios en fluidez y habilidades visoconstructivas tampoco pueden atribuirse al enlentecimiento. Estos resultados confirman nuestras predicciones y sugieren que a medida que la Ataxia de Friedreich progresa se produce un incremento de la afectación de las funciones prefrontales y, en menor medida, parietales derechas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

3. ESTUDIO 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

3.1. MÉTODO

3.1.1. PARTICIPANTES

En el presente estudio, participaron todos los pacientes reclutados para el Estudio I en los tres hospitales de referencia. Además, ampliamos la muestra incorporando otros pacientes de estos mismos hospitales y de la Asociación de Ataxia de Málaga (AMADA), a partir de la cual pudimos reclutar a pacientes de la comunidad autónoma de Andalucía. Todos los pacientes contaban con la mutación genética correspondiente a la enfermedad de Ataxia de Friedreich. El total de pacientes reclutados fue de 72.

Todos los pacientes firmaron voluntariamente el pertinente consentimiento de participación en el estudio tras ser informados de los objetivos y procedimientos, así como de sus riesgos y beneficios. El procedimiento llevado a cabo cumplía con la Declaración de Helsinki para la investigación humana y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.

A continuación, se presenta las principales características demográficas y clínicas de los participantes del estudio. En concreto, exponemos las siguientes variables: a) edad; b) nivel educativo, operativizado como número de años de escolarización; c) la distribución de los sexos; d) capacidad intelectual estimada a partir del subtest de Información WAIS (Weschler, 1997a) y e) la puntuación en el MMSE (Folstein et al., 1975) como un indicador del estado cognitivo general (Folstein et al., 1975) (Tablas 26).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tabla 26. Características demográficas y clínicas de los pacientes

	Pacientes (n = 72)
	Media (SD)
Edad	39.46 (13.60)
Nivel educativo	11.97 (4.0)
Sexo	39 / 33
Información (WAIS)	15.57 (5.1)
MMSE	28.15 (2.16)

Sexo: razón hombres/mujeres. Nivel educativo: años de estudio.

A todos los pacientes se les realizó un extenso examen neurológico que incluía, además de las escalas neurológicas utilizadas en el Estudio 1, la *Scale for de Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) (Schmitz-Hübsch et al., 2006). La SARA permite realizar una valoración de los síntomas clínicos de la ataxia cerebelosa. La administración se realiza en una media de 15 minutos y no es requerido material técnico para su administración. Consta de 8 ítems que fueron seleccionados por sus autores por su especificidad para la ataxia: marcha, postura, sedestación, alteraciones del lenguaje, prueba de seguimiento dedo-dedo, prueba de seguimiento dedo-nariz, prueba de movimientos rápidos alternantes de la mano, prueba de deslizamiento talón-rodilla. Cada ítem se puntúa en una escala de 0 a 4. La puntuación máxima es de 80.

Además, se les administró el Inventario de Depresión de Beck (BDI) para evaluar sintomatología depresiva.

En la tabla 27, se presentan los parámetros clínicos de la enfermedad más relevantes para los participantes de este estudio.

Tabla 27. Características clínicas de los pacientes

	Pacientes (n = 72) Media (SD)
Edad inicio	18.90 (10.7)
GAA1 / GAA2	526.14 (280.22) / 698.73 (313.06)
Duración enfermedad (años)	20.53 (10.66)
Gravedad de la Enfermedad (SARA)	22.5 (8.52)
No conservación de ambulación	56.9%
Síntomas depresivos (BDI)	12.21 (10.61)

El rango de la edad de aparición de los primeros síntomas oscila desde los 3 hasta los 44 años de edad. El número de repeticiones de GAA1 va desde las 66 repeticiones hasta las 1050 y, en el caso del GAA2, desde 66 a 1185 repeticiones. La duración media de la enfermedad es de 20.53 años, con un rango de 1 a 47 años de duración. El 56.9% se encuentran confinados a la silla de ruedas.

Para el estudio de la progresión de la enfermedad, se dividió el total de la muestra (n=72) en tres subgrupos según los años de duración de su enfermedad desde el momento de la aparición de los síntomas: a) duración corta (de 1 a 12 años); b) duración media (de 13 a 20 años); y c) duración larga (de 21 a 47). El total de pacientes para cada subgrupo es el siguiente: 18 pacientes para el grupo de duración corta, 25 pacientes para el grupo de duración media y 29 pacientes para el grupo de duración larga. La diferencia en Duración para los tres subgrupos resultó significativa ($F_{(2,69)} = 109.34$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .76$).

A continuación, se presentan los datos más relevantes de las características demográficas y clínicas para cada grupo (Tabla 28):

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Tabla 28. Características demográficas y clínicas de los pacientes según subgrupos

	Duración Corta (n = 18) Media (SD)	Duración Media (n = 25) Media (SD)	Duración Larga (n = 25) Media (SD)	F/ χ^2	P
Edad	31.5 (10.34)	36.2 (11.52)	47.21 (13.32)	10.89	<.001 ^{b,c}
Nivel educativo	11.39 (3.24)	12.0 (3.75)	12.31 (4.86)	0.28	N.S.
Sexo	7 / 11	12 / 13	16 / 13	1.18	N.S.
Capacidad intelectual	15.33 (4.81)	14.84 (5.18)	16.35 (5.43)	0.59	N.S.
MMSE	28.83 (1.72)	28.68 (1.57)	27.25 (2.58)	4.48	.01 ^{b,c}
Duración enfermedad	8.72 (3.20)	16.72 (2.15)	31.14 (7.68)	109.34	<.001 ^{a,b,c}
Gravedad de la enfermedad (SARA)	15.27 (7.67)	21.91 (6.46)	27.36 (7.50)	13.38	<.001 ^{a,b,c}
Edad inicio	22.39 (11.73)	19.48 (10.76)	16.24 (9.65)	2.29	N.S.
GAA1	509.86 (288.70)	560.30 (309.12)	505.46 (256.65)	0.23	N.S.
GAA2	684.64 (331.54)	653.25 (326.37)	749.05 (295.84)	0.50	N.S.
Síntomas depresivos (BDI)	15.72 (14.13)	7.72 (5.57)	13.89 (10.44)	3.88	.03 ^a

Sexo: razón hombres/mujeres. Nivel educativo: años de estudio. a= p<.05 entre los grupos duración corta y media; b= p<.05 entre los grupos duración corta y larga; c= p<.05 entre los grupos duración media y larga.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Los tres subgrupos de pacientes no se diferenciaban significativamente en: a) nivel educativo; b) la distribución de los sexos; c) capacidad intelectual estimada a partir del subtest de Información WAIS (Weschler, 1997a); d) edad de inicio de aparición de los síntomas; e) número de repeticiones en ambos alelos. Los resultados de la prueba Chi-cuadrado indicaron que la proporción de sexo en los tres grupos era equiparable ($\chi^2_{(2)} = 1.18$; $p = .55$).

Como era de esperar, dado que se trata de una enfermedad degenerativa, los grupos se diferenciaron en la gravedad de la enfermedad, medida a través de la escala SARA ($F_{(2,59)} = 13.38$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .31$). Las diferencias entre subgrupos en la escala SARA se encontraban entre todos los niveles: corta vs. media ($t_{59} = -2.76$; $p < .001$; $\delta = 0.72$), corta vs. larga ($t_{59} = -5.15$; $p < .001$; $\delta = 1.34$), media vs. larga ($t_{59} = -2.59$; $p < .001$; $\delta = 0.67$). Se observó también una diferencia en las puntuaciones obtenidas en el MMSE ($F_{(2,68)} = 4.48$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .12$). Una vez analizada las diferencias entre los grupos en MMSE mediante contrastes post-hoc, pudimos observar que se producían entre los niveles duración corta vs. larga ($t_{80} = 2.54$; $p = .03$; $\delta = 0.62$) y duración media vs. larga ($t_{80} = 2.52$; $p = .03$; $\delta = 0.61$), no así entre los niveles duración corta vs. media ($t_{80} = 0.24$; $p = .81$; $\delta = 0.06$).

No hay diferencias entre los grupos en la edad de comienzo de la enfermedad ($F_{(2,69)} = 1.93$; $p = .15$; $\eta_p^2 = .05$) ni en el número de expansiones GAA1 ($F_{(2,53)} = 0.23$; $p = .23$; $\eta^2 = .01$) y GAA2 ($F_{(2,53)} = 0.50$; $p = .60$; $\eta_p^2 = .02$).

En cuanto a las diferencias observadas en edad en el momento de la evaluación y en síntomas depresivos, se controlará la posible influencia de estas variables en el rendimiento cognitivo mediante controles estadísticos. Los contrastes post-hoc mostraron que las diferencias entre grupos en sintomatología depresiva se encuentran entre los niveles corta vs. media ($t_{69} = 2.54$; $p = .04$; $\delta = 0.61$). En el caso de la Edad, se encuentra entre los niveles corta vs. larga ($t_{69} = -4.35$; $p = .00$; $\delta = 1.05$) y media vs. larga ($t_{69} = -3.36$; $p < .001$; $\delta = 0.81$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

3.1.2. INSTRUMENTOS

El protocolo de pruebas neuropsicológicas y escalas neurológicas utilizado en este estudio ha sido el mismo que se utilizó para el Estudio 1, con la excepción de algunas pruebas que fueron eliminadas del protocolo debido a que no aportaban información relevante para el estudio. Además, ampliamos la evaluación neurológica con la escala SARA por presentar una mayor especificidad que el resto de las escalas administradas.

3.1.3. PROCEDIMIENTO

El procedimiento seguido fue similar al realizado en el Estudio 1. La evaluación cognitiva de los pacientes residentes en Tenerife se realizó en las dependencias de la consulta externa de la Unidad de Neuropsicología Clínica, de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. Los pacientes residentes en otras comunidades autónomas fueron evaluados en las consultas de Neurología del Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) y Hospital La Paz (Madrid), excepto aquellos residentes en la comunidad autónoma de Andalucía, que fueron evaluados en las dependencias de la asociación AMADA (Málaga).

El protocolo de evaluación siguió el mismo orden descrito en el apartado Método del Estudio 1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

3.1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS REALIZADOS

En primer lugar, con la intención de disminuir la dimensionalidad de la base de datos, se realizó un Random Forest clasificatorio. La clasificación se basó en un conjunto de variables cognitivas seleccionadas a partir de los resultados del análisis longitudinal y de resultados de estudios previos de nuestro grupo de investigación. El total de variables introducidas en el modelo fue de 43.

El Random Forest proporciona un índice de Gini que expresa la importancia de cada variable en la clasificación de los participantes en cada uno de los tres grupos conformados. El rango de este índice en nuestra muestra oscilaba entre 0 y 1.8. Se seleccionaron las 19 variables con un índice de Gini superior a 0.8 para realizar un estudio en profundidad de la relevancia de las mismas. Para ello se analizaron las diferencias entre los tres grupos en dichas variables mediante procedimientos paramétricos: análisis de varianza univariados y multifactoriales y pruebas t de Student para los contrastes par a par.

En las tablas de datos recogemos las medias y desviaciones estándar, la F, la t y el nivel de significación de los ANOVA y los t-test realizados para comparar los resultados de los tres subgrupos de pacientes, clasificados según duración de la enfermedad. Cuando el resultado del análisis no es significativo lo expresamos con las siglas N.S. (no significativo) omitiendo la probabilidad asociada correspondiente. En el caso de las variables pertenecientes al subtest de Cubos, se transformó la escala para que tuviese un rango de 0 a 100 de manera que las medidas fuesen comparables entre sí.

En la realización de los análisis se utilizaron varios métodos para comprobar los supuestos de las técnicas estadísticas empleadas. La prueba de Levene para comprobar la homogeneidad de varianzas en los ANOVA de una vía. El test de Mauchly fue empleado para comprobar la esfericidad de las matrices en los ANOVA mixtos. Siempre que fue oportuno, se corrigieron los grados de libertad de los contrastes realizados utilizando el método de Greenhouse-Geisser. Para controlar la elevación del error tipo I en los contrastes par a par se empleó el método de Hochberg, incluido en el paquete estadístico utilizado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Para la valoración de los tamaños de efecto de los ANOVA y ANCOVA se utilizó el índice eta cuadrado parcial (η_p^2). En este caso, también se siguió los rangos de Cohen (1978) para su interpretación: ($< 0,24$ pequeño; $0,25-0,39$ mediano; $> 0,40$ grande). En el caso de la valoración de los tamaños de efecto de los T-test se utilizó la delta de Cohen (δ) bajo la siguiente interpretación ($\delta < 0.20$: pequeño; δ entre 0.20 y 0.79 : mediano; $\delta \geq 0.80$: grande).

En algunos casos, se han completado los análisis con correlaciones de Pearson, análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis de dominancia con el fin de precisar la naturaleza de la relación entre diferentes variables.

Todos los contrastes realizados se basaron en la significación bilateral de la prueba, fijándose el nivel de confianza en el 95%. Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico ULLRtool-box.v.1.0. R de R (Hernández, 2017) utilizando $p \leq .05$ como nivel de significación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

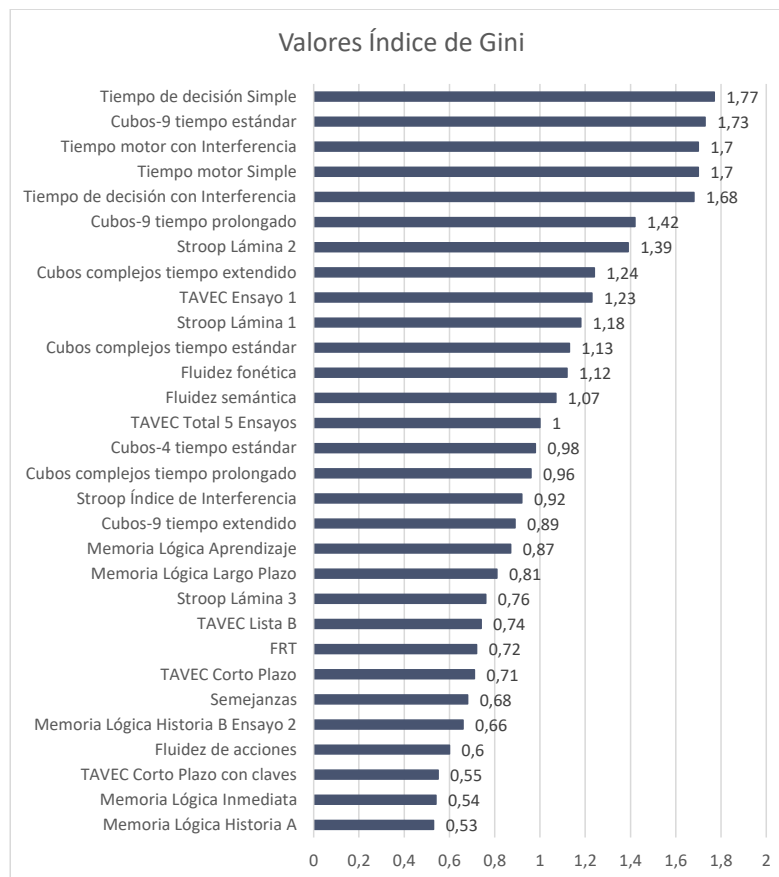
14/12/2018 08:18:28

3.2. RESULTADOS

A continuación, presentamos los hallazgos obtenidos en el presente estudio.

3.2.1. RESULTADOS DEL RANDOM FOREST CLASIFICATORIO

En primer lugar, se realizó un Random Forest clasificatorio con todas las variables seleccionadas para el estudio, el cual generó un algoritmo. Este algoritmo clasificó a los sujetos en los tres subgrupos y permitió ordenar las variables según su importancia en la clasificación. Seleccionamos aquellas variables que superaban el índice de Gini de 0.8. En la siguiente gráfica, se representan los índices de Gini de las variables que obtuvieron los mayores índices de importancia (Gráfica 8):



Gráfica 8. Variables de relevancia según índice Gini.

Como puede observarse, todas las variables relacionadas con la velocidad de procesamiento y gran parte de las de Cubos están entre las de mayor poder clasificatorio. Además, la fluidez verbal y algunos indicadores del funcionamiento mnésico muestran también un buen poder clasificatorio.

3.2.2. ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE IMPORTANCIA EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS SUBGRUPOS

3.2.2.1. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, FUNCIONES ATENCIONALES Y MEMORIA DE TRABAJO

El Random Forest clasificatorio situó todas las medidas de Tiempos de Reacción como variables de importancia en la clasificación de los sujetos en los tres subgrupos creados. En concreto, ha señalado las variables Tiempo de decisión simple (Gini = 1.77), Tiempo motor con interferencia (Gini = 1.7), Tiempo motor simple (Gini = 1.7) y Tiempo de decisión con interferencia (Gini = 1.68).

Para estudiar estas variables en profundidad, hemos llevado a cabo un ANOVA mixto, cuyo factor intergrupo es la Duración de la enfermedad y dos factores intragrupo: Tarea (Tiempo Motor y Tiempo de Decisión) y Tipo (Simple e Interferencia) (Tabla 29). El factor Duración resultó significativo ($F_{(2,62)} = 10.33$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .25$). El factor Tarea resultó también significativo ($F_{(1,62)} = 85.66$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .25$), no así en el factor Tipo ($F_{(1,62)} = 0.13$; $p = .72$; $\eta_p^2 = .00$). La interacción Duración x Tarea no resultó significativa ($F_{(2,62)} = 1.39$; $p = .26$; $\eta_p^2 = .04$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tabla 29. *Tiempos de Reacción*

		Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Tiempo Motor	Simple	396.06 (75.06)	499.16 (163.62)	600.22 (160.34)
	Interferencia	532.06 (103.49)	534.44 (307.91)	790.96 (256.05)
Tiempo de Decisión	Simple	340.24 (178.05)	637.24 (160.40)	748.22 (434.87)
	Interferencia	417.12 (259.66)	591.64 (318.39)	846.43 (425.47)

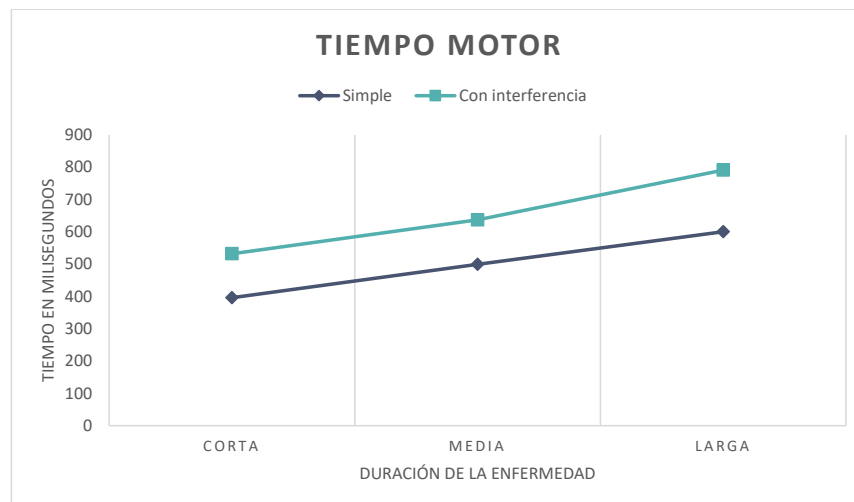
A continuación, realizamos dicersos análisis con el fin de estudiar si estos resultados podían se atribuidos las otras variables. En primer lugar, se analizaron las posibles relaciones entre la ejecución en las tareas y la edad. Sin embargo, los análisis correlacionales no resultaron significativos: Tiempo de decisión simple ($r = .15$, $p > .05$), Tiempo de decisión con interferencia ($r = .18$, $p > .05$), Tiempo motor simple ($r = .14$, $p > .05$) y Tiempo motor con interferencia ($r = .12$, $p > .05$).

También, quisimos valorar la posible relación con la sintomatología depresiva. Los análisis correlacionales resultaron significativos en el caso de la variable Tiempo de decisión simple ($r = .28$, $p < .05$) y Tiempo de decisión con interferencia ($r = .33$, $p < .05$). El resto de las correlaciones no resultaron significativas: Tiempo motor simple ($r = .12$, $p < .05$) y Tiempo motor con interferencia ($r = .21$, $p < .05$). La sintomatología depresiva no correlacionaba con la Duración ($r = -.04$, $p < .05$), por lo que se pudo controlar su efecto sobre el rendimiento introduciéndola como covariante en un ANCOVA. La covariante resultó significativa ($F_{(1,61)} = 5.78$; $p = .002$; $\eta_p^2 = .09$), sin embargo, el factor Duración continuó siendo significativo ($F_{(2,61)} = 11.10$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .24$).

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Al analizar los diferentes niveles del factor Duración a través de comparaciones post-hoc encontramos que las diferencias significativas se producían entre todos los niveles del factor: duración corta vs. media ($t_{(62)} = -2.03$; $p = .04$; $\delta = 0.51$), duración corta vs. larga ($t_{(62)} = -4.48$; $p < .001$; $\delta = 1.14$) y duración media vs. larga ($t_{(62)} = -2.76$; $p = .02$; $\delta = 0.70$).

A continuación, se presentan las gráficas correspondientes a las diferentes tareas según los tres grupos de pacientes en base a la duración de la enfermedad (Gráfica 9 y 10):



Gráfica 9. Tiempo motor simple y con interferencia: duración corta, media y larga.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

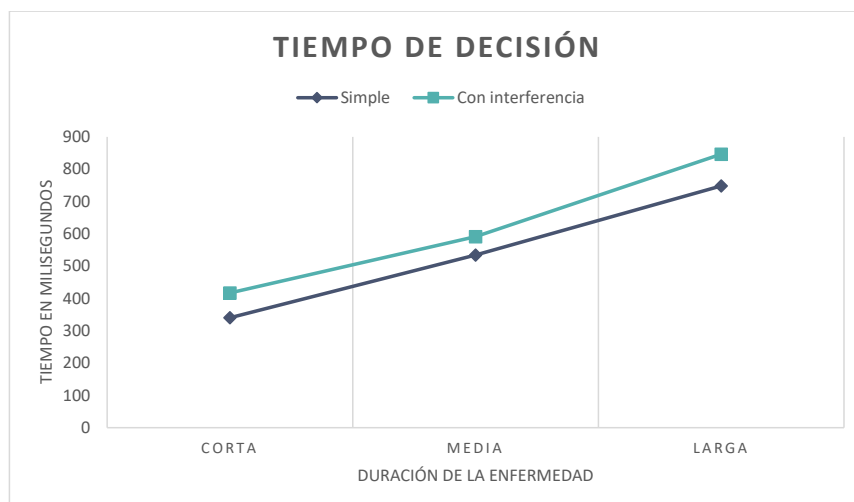
Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.



Gráfica 10. Tiempo de decisión simple y con interferencia: duración corta, media y larga.

El Random Forest no señaló como relevante para la clasificación de los sujetos en los subgrupos ninguna variable perteneciente al resto de las funciones cognitivas de este apartado (atencionales y memoria de trabajo).

3.2.2.2. MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE

Varias de las variables que se mostraron relevantes en la clasificación de los sujetos en los subgrupos en el Random Forest pertenecen a pruebas que evalúan las funciones mnésicas. En concreto, algunas de las pertenecientes a la prueba TAVEC se encontraban por encima de 0.8 en el índice de Gini: Ensayo 1 (Gini = 1.23) y Total 5 ensayos (Gini = 1.00).

En el ANOVA realizado para el Ensayo 1 no se obtuvo un efecto significativo del factor Duración ($F_{(2,60)} = 1.68$; $p = .19$; $\eta_p^2 = .05$). En cambio, se observó un efecto significativo de este factor en el análisis para la variable Total 5 ensayos ($F_{(2,60)} = 4.52$; $p = .01$; $\eta_p^2 = .13$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas para el factor Duración en cada grupo (Tabla 30).

Tabla 30. *Ensayo 1 y el Total 5 ensayos de TAVEC*

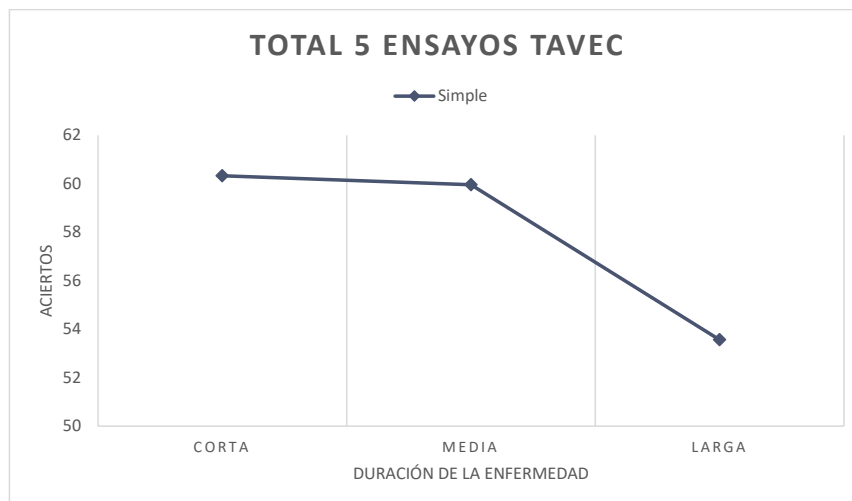
	Duración Corta	Duración Media	Duración Larga
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)
Ensayo 1	8.40 (2.67)	8.17 (1.67)	7.28 (2.11)
Total 5 Ensayos	60.33 (9.32)	59.96 (7.23)	53.56 (8.98)

El efecto observado en el Total 5 ensayos podría estar influido por las diferencias en la media de edad de los subgrupos, sin embargo, tras estudiar esta posible relación mediante análisis correlacionales, no se encontró significación estadística en las correlaciones entre el rendimiento en el Total 5 ensayos y la Edad ($r = -.14$, $p > .05$).

Por otro lado, también se llevó a cabo un análisis correlacional para determinar la relación con la puntuación en el BDI, la cual resultó significativa ($r = -.32$, $p < .05$). Por tanto, se realizó el ANCOVA pertinente, en el que se encontró un efecto significativo de la covariante ($F_{(1,59)} = 4.64$; $p = .03$; $\eta_p^2 = .09$), que no eliminaba la significación del factor Duración ($F_{(2,59)} = 4.18$; $p = .02$; $\eta_p^2 = .12$).

En consecuencia, se analizaron mediante contrastes post-hoc los diferentes niveles del factor Duración. Encontramos diferencias significativas entre los grupos de duración corta y larga ($t_{(59)} = 2.68$; $p = .03$; $\delta = 0.70$). El resto de los contrastes no resultaron significativos: corta vs. media ($t_{(59)} = 0.71$ $p = .48$; $\delta = 0.18$) y media vs. larga ($t_{(59)} = 2.09$; $p = .08$; $\delta = .54$).

A continuación, se presentan las gráficas del factor Duración para el Total 5 ensayos de TAVEC (Grafica 11):



Gráfica 11. Total 5 Ensayos de TAVEC: duración corta, media y larga.

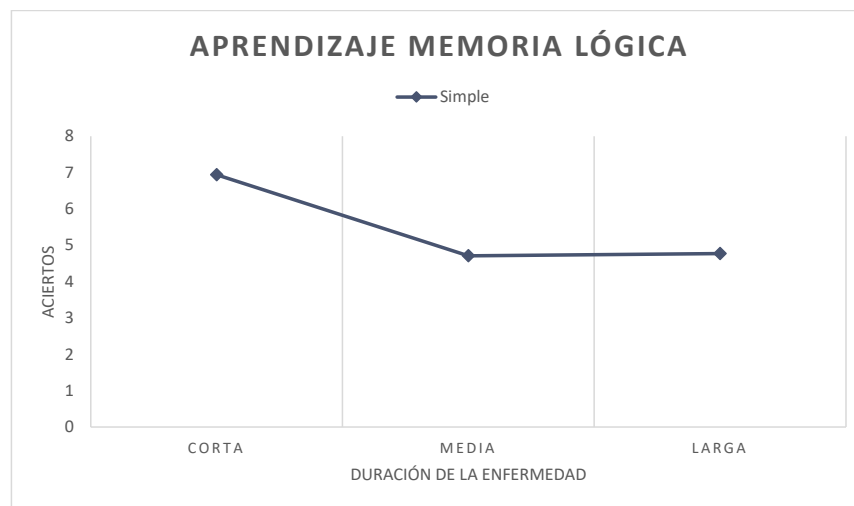
Otras de las variables señaladas como relevantes para el Random Forest han sido las variables Aprendizaje (Gini = 0.87) y el Recuerdo a Largo plazo (Gini = 0.81) del subtest de Memoria Lógica de la WMS.

En el caso de la variable Aprendizaje, el factor Duración resultó significativo ($F_{(2,65)} = 3.48$; $p = .03$; $\eta_p^2 = .10$). No se observaron relaciones significativas con la edad ($r = -.15$, $p > .05$) ni con la sintomatología depresiva ($r = .32$, $p > .05$).

Se analizaron los diferentes niveles del factor Duración a través de comparaciones post-hoc. Las diferencias significativas se producían entre los siguientes niveles: duración corta vs. media ($t_{(65)} = 2.36$; $p = .04$; $\delta = 0.58$) y duración corta vs. larga ($t_{(65)} = 2.33$; $p = .04$; $\delta = 0.58$). Entre los niveles duración media vs. larga no se encontraron diferencias significativas ($t_{(65)} = -0.07$; $p = .94$; $\delta = 0.02$).

Tabla 31. *Aprendizaje de Memoria Lógica – WMS.*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Aprendizaje	6.94 (3.99)	4.71 (3.06)	4.77 (2.14)



Gráfica 12. *Aprendizaje de Memoria Lógica WMS: duración corta, media y larga.*

En cuanto a la variable Recuerdo a largo plazo, el factor Duración no resultó significativo ($F_{(2,65)} = 3.11$; $p = .051$; $\eta_p^2 = .07$).

El resto de variables pertenecientes a las funciones mnésicas introducidas en el Random Forest no superaron el criterio de selección de 0.8 en el índice de Gini.

3.2.2.3. FUNCIONES EJECUTIVAS

El Random Forest clasificatorio señaló como relevantes varias de las variables pertenecientes al Test de Stroop. En concreto, las variables: lámina 1 (Gini= 1.18), lámina 2 (Gini= 1.39) y el índice de interferencia (Gini= 0.92).

En cuanto al índice de interferencia, el factor Duración no resultó significativo ($F_{(2,65)} = 4.96$; $p = .40$; $\eta_p^2 = .03$).

En el análisis de las diferencias entre los grupos en las diferentes láminas, se incluyó la Lámina 3, aunque no había superado el punto de corte establecido (Gini = 0.78), para obtener una visión general del rendimiento en la prueba. Se realizó un ANOVA mixto Duración x Tarea. El factor Duración resultó ser significativo ($F_{(2,65)} = 7.83$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .19$), así como el factor Tarea ($F_{(173,00)} = 2.13$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .79$). La interacción Duración x Tarea fue también significativa ($F_{(4,130)} = 4.96$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .10$).

No se obtuvieron correlaciones significativas con la edad en ningún caso: lámina 1 ($r = -.12$, $p > .05$), lámina 2 ($r = -.18$, $p > .05$) y lámina 3 ($r = -.21$, $p > .05$). Asimismo, se realizó un análisis correlacional para determinar la relación con la sintomatología depresiva, observándose una asociación significativa para la variable lámina 1 ($r = -.34$, $p < .05$) y para la lámina 2 ($r = -.23$, $p < .05$), pero no en la lámina 3 ($r = -.32$, $p > .05$). Se realizó, por tanto, un ANCOVA en el que se encontró un efecto significativo de la covariante ($F_{(1,64)} = 1.42$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .22$). A pesar de esto, se mantiene el efecto del factor Duración ($F_{(2,65)} = 11.55$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .27$), y de la interacción Duración x Tarea ($F_{(4,130)} = 4.17$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .12$).

Otra de las variables que podría estar influyendo en los resultados del Test de Stroop es la disartria. De hecho, una vez llevados a cabo los análisis correlacionales observamos que la disartria correlaciona significativamente con todas las medidas del test de Stroop: lámina 1 ($r = -.53$, $p < .05$), lámina 2 ($r = -.39$, $p < .05$) y lámina 3 ($r = -.26$, $p < .05$). La variable disartria tiene una correlación significativa con la variable Duración ($r = .49$, $p < .05$), lo que no permite su uso como covariable puesto que se violaría el supuesto de independencia de las variables. Como alternativa, realizamos un análisis de dominancia que permite comparar los porcentajes de varianza explicada de ambas variables: Duración y Disartria.

En el caso de la lámina 1 (Tabla 30), el modelo resultó significativo ($R^2 = 0.35$, $F_{(2,63)} = 16.64$, $p < .001$), al igual que las variables del modelo: Disartria ($t = -2.57$; $p = .01$) y Duración ($t = -3.32$; $p = 0.00$). La diferencia entre las proporciones de varianza explicada por cada una de estas variables no estadísticamente significativas ($p > .05$). (Tabla 31)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

En el caso de la lámina 2, el modelo también resultó significativo ($R^2 = 0.24$, $F_{(2,63)} = 9.92$, $p = .00$), y ambas variables, tanto Disartria ($t = -2.70$; $p = .01$) como Duración ($t = -1.84$; $p = .07$) resultaron significativas. La proporción de varianza que explica cada una de las variables es estadísticamente equiparable ($p > .05$). (Tabla 31).

El modelo para la lámina 3 resultó significativo ($R^2 = 0.11$, $F_{(2,63)} = 3.84$, $p = .00$), sin embargo, ninguna de las variables introducidas fue significativa: Disartria ($t = -1.67$; $p = .10$) y Duración ($t = -1.15$; $p = .25$). La proporción de varianza explicada por cada una de las variables es equiparable ($p > .05$) (Tabla 32).

Los parámetros de los modelos de regresión se han incluido en el Apéndice I.

Tabla 32. Porcentaje de varianza explicada por las variables Duración y Disartria para Lámina 1, 2 y 3

	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Lámina 1			
Duración	.23	.07	.15
Disartria	.27	.11	.20
Lámina 2			
Duración	.20	.09	.14
Disartria	.15	.04	.09
Lámina 3			
Duración	.09	.04	.06
Disartria	.07	.02	.04

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

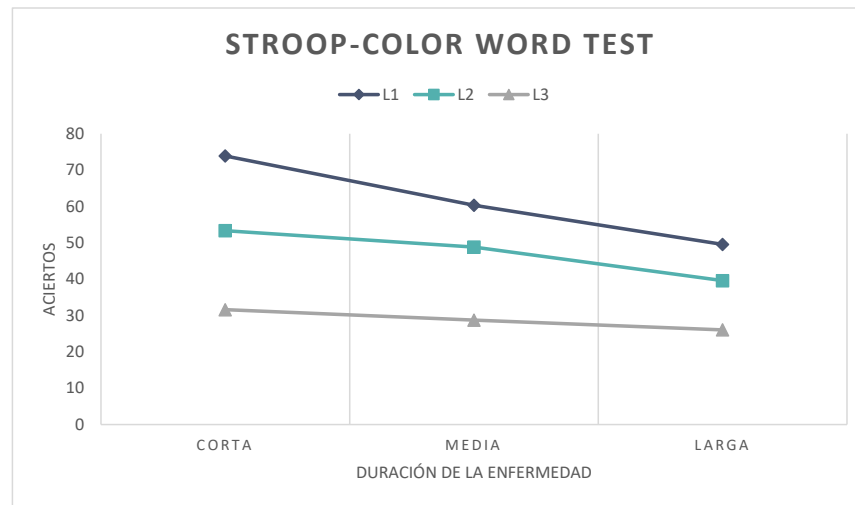
A continuación, llevamos a cabo los contrastes post-hoc para los diferentes niveles del factor Duración y de la interacción Duración x Tarea (Tabla 31). En cuanto al factor Duración, encontramos que las diferencias significativas se daban entre los niveles duración corta vs. larga ($t_{(68,77)} = 4.83$; $p < .001$; $\delta = 1.16$) y corta vs. media ($t_{(66,90)} = 3.12$; $p = .01$; $\delta = 0.75$). El contraste de los niveles duración media vs. larga ($t_{(69,15)} = -1.83$; $p = .07$; $\delta = 0.44$) no resultó significativo.

Con respecto a la interacción Duración x Tarea, los contrastes entre los grupos resultaron significativos para la lámina 1: duración corta vs. media ($t_{(124,81)} = 3.02$; $p = .01$; $\delta = 0.54$), duración corta vs. larga ($t_{(124,81)} = 5.44$; $p < .001$; $\delta = 0.97$) y duración media vs. larga ($t_{(124,81)} = -2.64$; $p = .01$; $\delta = 0.47$). En cuanto a la lámina 2, las diferencias significativas se encontraban también entre todos los niveles del factor Duración: duración corta vs. media ($t_{(197,55)} = 2.98$; $p = .01$; $\delta = 0.42$), corta vs larga ($t_{(197,73)} = 5.35$; $p < .001$; $\delta = 0.76$) y duración media vs larga ($t_{(197,55)} = -2.59$; $p = .01$; $\delta = 0.36$). En la lámina 3 encontramos diferencias significativas entre los niveles duración corta vs. larga ($t_{(197,73)} = 3.02$; $p = .01$; $\delta = 0.43$), pero no se encuentran entre los niveles duración media vs. larga ($t_{(197,56)} = -2.22$; $p = .06$; $\delta = 0.32$) y duración corta vs. media ($t_{(197,55)} = 0.99$; $p = .32$; $\delta = 0.14$).

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas para el factor Duración en cada Lámina (Tabla 33) y la gráfica pertinente (Gráfica 13):

Tabla 33. *Test de Stroop*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Lámina 1	73.89 (24.42)	60.36 (16.31)	49.56 (18.55)
Lámina 2	53.33 (16.78)	48.84 (10.56)	39.60 (12.13)
Lámina 3	31.61 (12.00)	28.72 (7.56)	26.04 (6.93)



Gráfica 13. Láminas del test de Stroop: duración corta, media y larga.

La Fluidez Verbal Fonética (Gini= 1.12) y Semántica (Gini= 1.07) mostraron una buena capacidad clasificatoria en el Random Forest. En los análisis posteriores incluimos también la Fluidez de Acciones (Gini = 0.6), a pesar de que su índice de Gini no superaba el punto de corte para obtener una visión general de la ejecución en las diferentes modalidades.

El ANOVA realizado mostró un efecto del factor Duración ($F_{(2,67)} = 9.70$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .22$) y del factor Tarea ($F_{(2,130)} = 173.00$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .79$). La interacción Duración x Tarea no resultó significativa ($F_{(4,134)} = 1.83$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .04$).

El efecto del factor Duración podría estar influido por la sintomatología depresiva y, por tanto, llevamos a cabo un análisis correlacional para estudiar su relación con la puntuación en BDI. No se encontraron relaciones significativas: fluidez fonética ($r = -.21$, $p > .05$), semántica ($r = -.20$, $p > .05$) y de acciones ($r = -.16$, $p > .05$).

La Edad es otra variable que podría estar influenciando los resultados. El análisis de correlación nos indica que hay una correlación significativa entre la Edad y las variables fluidez semántica ($r = -.35$, $p < .05$) y de acciones ($r = -.34$, $p < .05$), pero no con la fluidez fonética ($r = -.19$, $p > .05$). Se hace necesario controlar esta posible

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

influencia. Sin embargo, la variable Edad no es independiente de la variable Duración de la enfermedad, sino que muestra una alta correlación ($r = .60$, $p < .05$), lo que no permite su uso como covariable. Procedimos, entonces, a realizar un análisis de dominancia para conocer el porcentaje de varianza explicada por la Duración y por la Edad (Tabla 33).

En el caso de la fluidez semántica y de la fluidez de acciones, los modelos resultaron significativos: Semántica ($R^2 = 0.11$, $F_{(2,63)} = 3.84$, $p < .001$) y Acciones ($R^2 = 0.23$, $F_{(2,68)} = 9.92$, $p < .001$). En relación a las variables introducidas en el modelo, la variable Duración resultó significativa (Semántica: $t = -3.32$; $p = .00$; Acciones: $t = -3.18$; $p < .001$), no siendo así en el caso de la variable Edad (Semántica: $t = 0.71$; $p = .48$; Acciones: $t = -0.41$; $p = .68$). Además, las diferencias entre las proporciones de varianza son estadísticamente significativas. El porcentaje de varianza explicada por el factor Duración es mayor que el explicado por Edad, independientemente del lugar que ocupe la variable dentro de la regresión lineal (primer lugar, último lugar y promedio de la varianza explicada en cada uno de los lugares ocupados en el modelo) (Tabla 34).

Se incluyeron todos los parámetros de los modelos de regresión en el Apéndice II.

Tabla 34. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Fluidez Semántica y de Acciones

	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Fluidez Semántica			
Duración	.25	.19	.22
Edad	.07	.01	.04
Fluidez de Acciones			
Duración	.22	.12	.17
Edad	.11	.01	.06

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

El grado de disartria podría estar también influyendo en las diferencias en fluidez observadas entre los grupos. Para comprobar si existe dicha influencia, se realizaron los análisis de correlación pertinentes. Se observó que la disartria correlaciona significativamente con todas las medidas de fluidez verbal: fonética ($r = -.45$, $p < .05$), semántica ($r = -.48$, $p < .05$) y de acciones ($r = -.28$, $p < .05$). Al igual que en el caso de la variable Edad, llevamos a cabo un análisis de dominancia.

En el caso de la fluidez fonética, el modelo resultó significativo ($R^2 = 0.21$, $F_{(2,65)} = 8.59$, $p < .001$). La variable Duración resultó significativa en el modelo ($t = -2.40$; $p = .02$) mientras que la variable Disartria no mostró un efecto significativo ($t = -1.80$; $p = .08$). Además, las diferencias entre las proporciones de varianza explicada son estadísticamente significativas, siendo el porcentaje de varianza explicada por el factor Duración mayor que por el factor Disartria (Tabla 34).

El modelo para fluidez semántica resultó significativo ($R^2 = 0.28$, $F_{2,65} = 12.78$, $p < .001$) al igual que las variables que fueron incluidas: Duración ($t = -2.40$; $p = .02$) y Disartria ($t = -2.40$; $p = .02$). La proporción de varianza que explica cada una de las variables es estadísticamente equiparable (Tabla 35).

El modelo correspondiente a la fluidez de acciones resultó significativo ($R^2 = 0.23$, $F_{(2,66)} = 9.90$, $p < .001$). La variable Duración resultó significativa ($t = -3.58$; $p = .00$), mientras que Disartria no resultó significativa ($t = -1.39$; $p = .17$). Sin embargo, las diferencias entre las proporciones de varianza no son estadísticamente significativas. Esto se debe a que en el análisis de dominancia las permutaciones de las variables permiten hacer un análisis más preciso. Este análisis demuestra que, a pesar de que en el modelo inicial Disartria no fuera una variable significativa, el porcentaje de varianza explicado por cada una en el conjunto de las rotaciones es equiparable (Tabla 35).

Los parámetros de los modelos de regresión se han incluido en el Apéndice III.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfojCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tabla 35. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Disartria para Fluidez Fonética, Semántica y de acciones

	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Fluidez Fonética			
Duración	.17	.07	.12
Disartria	.14	.04	.09
Fluidez Semántica			
Duración	.17	.07	.12
Disartria	.13	.04	.08
Fluidez de acciones			
Duración	.26	.14	.20
Disartria	.14	.02	.08

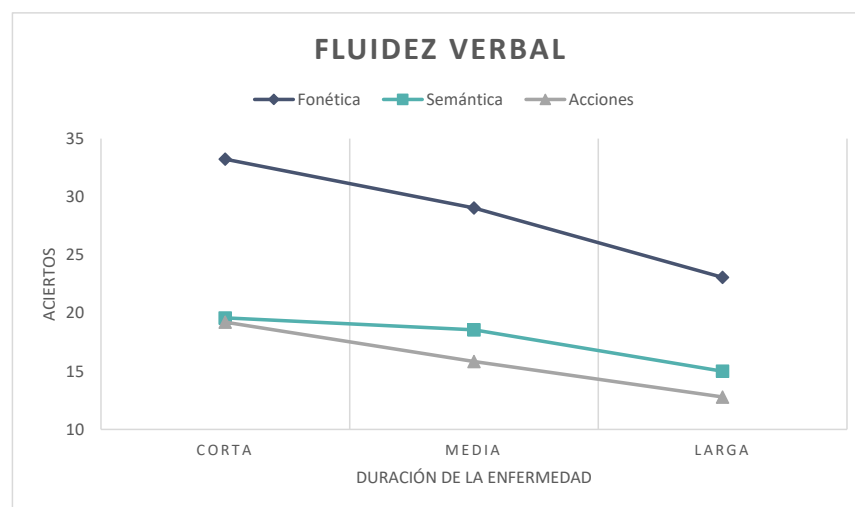
Los correspondientes contrastes post-hoc para los diferentes niveles del factor Duración mostraron que las diferencias significativas se producían entre los niveles duración corta vs. larga ($t_{(65,88)} = 4.52$; $p < .001$; $\delta = 1.11$) y media vs. larga ($t_{(64,75)} = 2.86$; $p = .01$; $\delta = 0.71$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles duración corta vs. media ($t_{(65,83)} = 1.89$; $p = .06$; $\delta = 0.47$).

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas para el factor Duración en cada modalidad de Fluidez verbal (Tabla 36) y las gráficas pertinentes (Gráfica 14):

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

Tabla 36. *Fluidez verbal*

	Duración Corta	Duración Media	Duración Larga
Fonética	33.23 (11.12)	29.04 (9.02)	23.07 (8.46)
Semántica	19.59 (5.09)	18.56 (3.97)	15.00 (4.64)
Acciones	19.22 (6.35)	15.84 (5.83)	12.79 (5.00)



Gráfica 14. *Fluidez verbal: duración corta, media y larga.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

3.2.2.4. FUNCIONES VISOESPACIALES, VISOPERCEPTIVAS Y VISOCONSTRUCTIVAS

En variables pertenecientes a las funciones visoperceptivas y visoespaciales, no superaron el punto de corte establecido para el índice de Gini y, por tanto, no fueron estudiadas.

En cuanto a las funciones visoconstructivas, analizaremos en primer lugar los resultados atendiendo al número de elementos de los diseños del subtest de Cubos. Para hacer comparables las puntuaciones en cada tarea, se transformaron en porcentajes sobre el total posible en cada caso. Las variables seleccionadas por el Random Forest como relevantes han sido: Cubos-9 tiempo estándar (índice Gini = 1.73), Cubos-9 tiempo prolongado (índice Gini = 1.42), Cubos-4 tiempo estándar (índice Gini = 0.98) y Cubos-9 tiempo extenso (índice Gini = 0.89). Con el objetivo de obtener una visión global del rendimiento en la prueba, incluiremos también las restantes variables en los contrastes entre los tres grupos de pacientes.

Por lo que respecta al tiempo estándar, el factor Duración resultó significativo ($F_{(2,58)} = 10.27$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .26$) así como el factor Tarea ($F_{(1,58)} = 174.15$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .75$). La interacción entre factores no resultó significativa ($F_{(2,58)} = 1.05$; $p = .36$; $\eta_p^2 = .03$).

Las evidentes demandas motoras de la prueba hacen necesaria el uso de la Tarea Control como covariante. Además, la Tarea Control correlacionaba significativamente tanto con cubos-4 ($r = -.35$, $p < .05$) como con cubos-9 ($r = -.46$, $p < .05$). Al realizar el ANCOVA pertinente, se detecta un efecto significativo de la covariante ($F_{(1,56)} = 10.95$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .16$), sin embargo, el factor Duración continúa siendo significativo ($F_{(2,56)} = 5.79$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .17$).

La sintomatología depresiva es otra de las variables que podría estar influyendo en los resultados, por tanto, llevamos a cabo un análisis correlacional para estudiar su relación con la puntuación en BDI. No se encontró, en ningún caso, una relación significativa: cubos-4 estándar ($r = -.13$, $p > .05$), cubos-9 estándar ($r = -.24$, $p > .05$). Comprobamos, también, que la variable Edad no mostraba una asociación significativa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

con el rendimiento: cubos-4 estándar ($r = -.23, p > .05$) y cubos-9 estándar ($r = -.22, p > .05$).

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas para el factor Duración en el tiempo estándar de la tarea Cubos en su clasificación cubos-4 y cubos-9 (Tabla 37):

Tabla 37. *Test de cubos (cubos-4 y cubos-9) en tiempo estándar*

	Duración Corta	Duración Media	Duración Larga
Cubos-4	99.12 (2.64)	92.08 (14.89)	82.50 (23.98)
Cubos-9	65.68 (28.95)	55.91 (23.55)	27.36 (26.42)

Llevamos a cabo los contrastes post-hoc pertinentes para los diferentes niveles del factor Duración. Encontramos que las diferencias significativas se producían entre los niveles duración corta vs. larga ($t_{(57,83)} = 5.11; p < .001; \delta = 1.34$) y entre los niveles duración media vs. larga ($t_{(58,41)} = 3.38; p < .001; \delta = 1.00$). Los contrastes entre los niveles duración corta vs. media no resultaron significativos ($t_{(53,74)} = 1.61; p = .11; \delta = 0.44$).

En el tiempo extenso, el factor Duración ($F_{(2,57)} = 8.83; p < .001; \eta_p^2 = .24$) y el factor Tarea ($F_{(1,57)} = 154.52; p < .001; \eta_p^2 = .73$) resultaron significativos, así como la interacción con la Duración x Tarea ($F_{(2,57)} = 3.67; p = .03; \eta_p^2 = .03$).

En la siguiente tabla (Tabla 38), se presentan las medias y desviaciones típicas para el factor Duración en el tiempo extenso de la tarea Cubos-4 y Cubos-9 (Tabla 36):

Tabla 38. *Test de Cubos (Cubos-4 y Cubos-9) en tiempo extenso*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Cubos-4	100.00 (0.00)	98.33 (5.84)	94.47 (10.12)
Cubos-9	74.64 (24.12)	70.09 (21.07)	48.89 (21.66)

La Tarea Control correlacionaba con Cubos-9 de forma significativa ($r = -.37, p > .05$). Sin embargo, como covariante, la Tarea Control no resultó significativa ($F_{(1,56)} = 3.92; p = .05; \eta_p^2 = .07$). No encontramos correlaciones significativas entre la variable Edad y el rendimiento en Cubos-4 extenso ($r = -.09, p > .05$) o Cubos-9 extenso ($r = -.25, p > .05$) ni entre la sintomatología depresiva y ninguna de las dos modalidades (Cubos-4 extenso: $r = .24, p > .05$; Cubos-9 extenso: $r = -.25, p > .05$).

Los contrastes post-hoc para los diferentes niveles del factor Duración mostraron que había diferencias significativas entre los niveles Duración corta vs. larga ($t_{(57)} = 4.01; p < .001; \delta = 1.06$) y entre los niveles Duración media vs. larga ($t_{(57)} = 3.14; p < .001; \delta = 1.83$). No se obtuvieron diferencias significativas entre los niveles Duración corta vs. media ($t_{(57)} = 1.18; p = .24; \delta = 0.31$).

El análisis de la interacción Duración x Tarea demostró que las diferencias entre los grupos señaladas se producían en el caso de los diseños de 9 cubos en los contrastes Duración corta vs. larga ($t_{(111,96)} = 4.47; p < .001; \delta = 0.84$) y Duración media vs. larga ($t_{(111,96)} = 4.00; p < .001; \delta = 0.76$). El contraste de los niveles Duración corta vs. media no resultó significativo ($t_{(111,96)} = 0.83; p = .41; \delta = 0.16$). En el caso de los diseños de 4 cubos no se observaron diferencias significativas: Duración corta vs. media ($t_{(111,96)} = 0.95; p = .47; \delta = 0.18$), Duración corta vs. larga ($t_{(111,96)} = 1.57; p = .36; \delta = 0.30$) y Duración media vs. larga ($t_{(111,96)} = 0.73; p = .47; \delta = 0.14$).

En cuanto al tiempo prolongado, ambos factores resultaron significativos: Duración ($F_{(2,57)} = 8.81; p < .001; \eta_p^2 = .24$) y Tarea ($F_{(1,57)} = 123.03; p < .001; \eta_p^2 = .68$), así como la interacción Duración x Tarea ($F_{(2,57)} = 4.77; p = .01; \eta_p^2 = .14$).

En la tabla 39 se presentan las medias y desviaciones típicas para el factor Duración en el tiempo prolongado para Cubos-4 y Cubos-9:

Tabla 39. *Test de Cubos (Cubos-4 y Cubos-9) en tiempo prolongado*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Cubos-4	100.00 (0.00)	98.54 (7.99)	95.53 (10.53)
Cubos-9	78.30 (21.67)	76.11 (20.35)	53.22 (22.58)

La Tarea Control correlacionaba con Cubos-9 de forma significativa ($r = -.33$, $p > .05$). Por lo tanto, se introdujo como covariable no resultando significativa ($F_{(1,56)} = 2.37$; $p = .13$; $\eta_p^2 = .04$). Las correlaciones llevadas a cabo para estudiar el posible efecto de las variables sintomatología depresiva y Edad sobre los resultados en Cubos-9, mostraron que existe una correlación significativa con la Edad ($r = -.32$, $p < .05$). Dado que la Edad correlaciona con la Duración, seguimos el mismo procedimiento que en anteriores ocasiones, realizando un análisis de dominancia para comparar los porcentajes de varianza explicada de ambas variables.

El análisis de dominancia mostró que el modelo resultaba significativo ($R^2 = 0.27$, $F_{(2,57)} = 10.70$, $p < .001$). Sin embargo, tan solo la variable Duración mostraban efecto significativo en el modelo ($t = -3.70$; $p < .001$). La variable Edad no mostraba significación estadística ($t = 0.17$; $p = .87$). Las diferencias entre las proporciones de varianza son estadísticamente significativas: independientemente del lugar que ocupe la variable dentro del modelo, el porcentaje de varianza explicada por el factor Duración es mayor que el explicado por Edad (Tabla 40).

En el apéndice IV, se incluyen todos los parámetros de los modelos de regresión necesarios para el análisis de dominancia.

Tabla 40. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos-9 en Tiempo prolongado

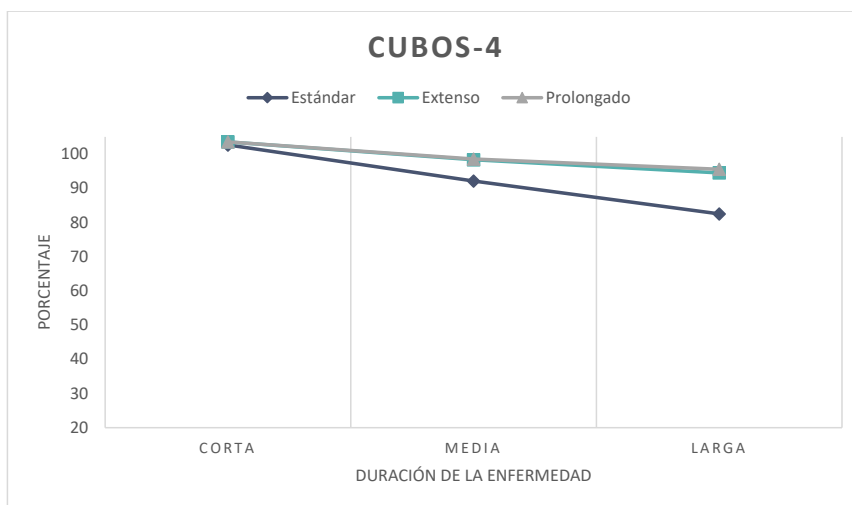
	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Duración	.27	.17	.22
Edad	.10	.00	.05

Realizamos, a continuación, los contrastes post-hoc pertinentes para los diferentes niveles del factor Duración. Pudimos observar que las diferencias significativas se producían entre los niveles Duración corta vs. larga ($t_{(57)} = 3.91$; $p < .001$; $\delta = 1.04$) y entre los niveles Duración media vs. larga ($t_{(57)} = 3.33$; $p < .001$; $\delta = 0.88$). El contraste entre los niveles Duración corta vs. media no resultó significativo ($t_{(57)} = 0.89$; $p = .38$; $\delta = 0.24$).

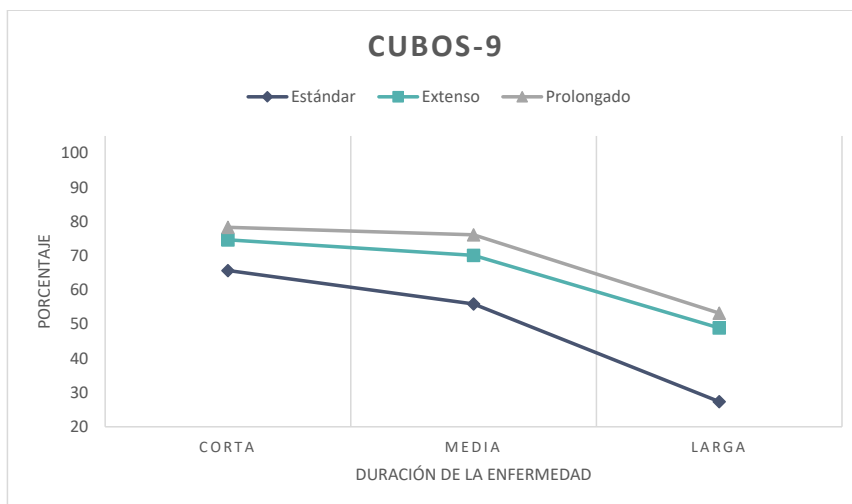
Al igual que en el caso del tiempo extenso, el análisis de la interacción Duración x Tarea demostró que las diferencias entre los grupos se producían en el caso de los diseños de 9 cubos en los contrastes Duración corta vs. larga ($t_{(111,8)} = 4.47$; $p < .001$; $\delta = 0.85$) y Duración media vs. larga ($t_{(111,8)} = 4.44$; $p < .001$; $\delta = 0.84$). El contraste de los niveles Duración corta vs. media no resultó significativo ($t_{(111,8)} = 0.41$; $p = .68$; $\delta = 0.08$). En el caso de los diseños de 4 cubos no se observaron diferencias: Duración corta vs. media ($t_{(111,8)} = 0.94$; $p = .56$; $\delta = 0.18$), Duración corta vs. larga ($t_{(111,8)} = 1.42$; $p = .47$; $\delta = 0.27$) y Duración media vs. larga ($t_{(111,8)} = 0.59$; $p = .56$; $\delta = 0.11$).

A continuación, se representa gráficamente el rendimiento de los tres grupos en Cubos 4 y Cubos-9 en los diferentes tiempos (Gráfica 15 y 16):

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.



Gráfica 15. Cubos-4 tiempos estándar, extenso y prolongado: duración corta, media y larga.



Gráfica 16. Cubos-9 tiempos estándar, extenso y prolongado: duración corta, media y larga.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

En un segundo bloque de análisis se estudió la ejecución en Cubos atendiendo a la complejidad y la integración demandada por los diferentes diseños. Las variables seleccionadas como relevantes han sido las pertenecientes a Cubos Complejos en tiempo extenso (Gini = 1.24), tiempo estándar (Gini = 1.13) y tiempo prolongado (Gini = 0.96). En los contrastes entre los tres grupos de pacientes se incluyeron, al igual que en el caso anterior, las variables no señaladas en el Random Forest para obtener una visión general del rendimiento en la prueba.

En el tiempo estándar, el factor Duración resultó significativo ($F_{(2,57)} = 9.85$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .26$). El factor intragrupo Tarea resultó significativo ($F_{(1,57)} = 191.70$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .77$). La interacción entre factores no resultó significativa ($F_{(1,57)} = 2.02$; $p = .14$; $\eta_p^2 = .07$).

A continuación, se presentan las medias y desviaciones típicas de los diferentes niveles del factor Duración para Cubos Simples y Complejos en tiempo estándar (Tabla 41):

Tabla 41. *Test de cubos (Cubos Simples y Complejos) en tiempo estándar*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Cubos Simples	100.00 (00.00)	92.65 (13.13)	85.14 (15.11)
Cubos Complejos	72.18 (21.95)	61.20 (20.71)	45.40 (19.55)

La variable Tarea Control correlacionaba significativamente tanto con Cubos Simples ($r = -.37$, $p > .05$) como con Cubos Complejos ($r = -.40$, $p > .05$). Al realizar el ANCOVA con la covariante tarea control, se detecta un efecto significativo de la covariante ($F_{(1,56)} = 10.95$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .23$), sin embargo, el factor Duración continúa siendo significativo ($F_{(2,56)} = 5.79$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .17$).

La sintomatología depresiva no mostró una correlación significativa con el rendimiento, pero se observó tal relación para la variable Edad y el rendimiento en Cubos Simples ($r = -.28, p < .05$). Por tanto, llevamos a cabo el análisis de dominancia cuyo modelo resultó significativo ($R^2 = 0.25, F_{(2,57)} = 9.34, p < .001$). La variable Duración resultó significativa en el modelo ($t = -3.36; p = .00$), sin embargo, la Edad no ($t = -0.00; p = .99$). Las diferencias entre las proporciones de varianza son estadísticamente significativas ($p < .05$): el porcentaje de varianza explicada por el factor Duración es mayor que el explicado por Edad tanto al introducirla en primer lugar, como en último lugar, o considerando el promedio en cada uno de los lugares ocupados por la variable en el modelo. (Tabla 42).

Los parámetros pertenecientes al modelo de regresión se incluyen en el Apéndice V.

Tabla 42. Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos Simples en tiempo estándar

	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Duración	.25	.15	.20
Edad	.10	.00	.05

Los contrastes post-hoc para los diferentes niveles del factor Duración señalaron diferencias significativas entre los niveles Duración corta vs. larga ($t_{(57)} = 4.41; p < .001; \delta = 1.17$) y entre los niveles Duración media vs. larga ($t_{(57)} = 2.69; p = .02; \delta = 0.71$). El contraste entre los niveles Duración corta vs. media no resultó significativo ($t_{(57)} = 2.05; p = .05; \delta = 0.54$).

En el tiempo extenso, el factor Duración ($F_{(2,57)} = 8.83; p < .001; \eta_p^2 = .22$) y el factor Tarea ($F_{(1,57)} = 148.52; p < .001; \eta_p^2 = .72$) resultaron significativos, así como la interacción Duración x Tarea ($F_{(2,57)} = 3.67; p < .001; \eta_p^2 = .10$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

En la tabla 43, se presentan las medias y desviaciones típicas del factor Duración en sus diferentes niveles para Cubos Simples y Complejos en tiempo extenso:

Tabla 43. *Test de Cubos (Cubos Simples y Complejos) en tiempo extenso*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Cubos Simples	100.00 (00.00)	98.04 (7.50)	91.95 (14.17)
Cubos Complejos	76.47 (20.84)	70.66 (50.56)	53.18 (18.35)

La variable Tarea control mostraba correlaciones significativas tanto con Cubos Simples ($r = -.37, p > .05$) como con Cubos Complejos ($r = -.35, p > .05$). Se realizó un ANCOVA para comprobar la influencia del componente motor de la prueba a través de la tarea control, la cual resultó significativa ($F_{(2,56)} = 6.44; p = .01; \eta_p^2 = .10$). El factor Duración continuó siendo significativo ($F_{(2,56)} = 5.41; p = .01; \eta_p^2 = .16$), pero no así la interacción Duración por Tarea ($F_{(1,56)} = 2.33; p = .11; \eta_p^2 = .08$).

Se hallaron las correspondientes correlaciones para estudiar la relación con la sintomatología depresiva y con la Edad. La sintomatología depresiva no mostró relación significativa con Cubos Simples ($r = -.02, p > .05$), ni con Cubos Complejos ($r = -.25, p > .05$). Sin embargo, se encontró una correlación significativa entre la variable Edad y el rendimiento en Cubos Simples ($r = -.28, p < .05$).

Para analizar esta relación se llevó a cabo un análisis de dominancia cuyo modelo resultó significativo ($R^2 = 0.21, F_{(2,57)} = 7.68, p < .001$). La variable Duración resultó significativa en el modelo ($t = -2.86; p = .01$), mientras que la variable Edad no resultó significativa ($t = -0.28; p = .78$). Las diferencias entre las proporciones de varianza son estadísticamente significativas ($p < .05$). El porcentaje de varianza explicada por el factor Duración es mayor que el explicado por Edad tanto al introducirla en primer lugar,

como en último lugar, o atendiendo al promedio en cada uno de los lugares ocupados por la variable en el modelo. (Tabla 44).

En el apéndice VI, se incluyen los parámetros pertenecientes al modelo de regresión.

Tabla 44. *Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos Simples en tiempo extenso*

	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Duración	.21	.11	.16
Edad	.10	.00	.05

Al llevar a cabo los contrastes post-hoc para analizar los resultados del ANOVA, pudimos observar que las diferencias significativas se producían entre los niveles Duración corta vs. larga ($t_{(57)} = 3.81$; $p < .001$; $\delta = 1.00$) y entre los niveles Duración media vs. larga ($t_{(57)} = 3.11$; $p = .01$; $\delta = 0.82$).

Al analizar en profundidad la interacción Duración x Tarea observamos que las diferencias significativas se producen únicamente en los diseños complejos y entre los niveles de Duración corta vs larga ($t_{(107.02)} = 4.48$; $p < .001$; $\delta = 0.87$) y media vs. larga ($t_{(107.02)} = 3.66$; $p = .00$; $\delta = 0.71$). El contraste entre los niveles Duración corta vs. media no resultó significativo ($t_{(107.02)} = 1.18$; $p = .24$; $\delta = 0.23$). El resto de los contrastes no resultaron significativos: Simples: corta vs. media ($t_{(107.02)} = 0.40$; $p = .69$; $\delta = 0.08$); corta vs larga ($t_{(107.02)} = 1.55$; $p = .37$; $\delta = 0.30$); media vs. larga ($t_{(107.02)} = 1.27$; $p = .41$; $\delta = 0.25$).

En el tiempo prolongado, el factor Duración resultó significativo ($F_{(2,57)} = 5.56$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .16$), al igual que el factor Tarea ($F_{(1,57)} = 101.16$; $p < .001$; $\eta_p^2 = .64$). La interacción Duración x Tarea no resultó significativa ($F_{(2,57)} = 1.86$; $p = .17$; $\eta_p^2 = .06$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Las medias y desviaciones típicas de los diferentes niveles del factor Duración para Cubos Simples y Complejos en el tiempo prolongado se presentan a continuación (Tabla 45):

Tabla 45. *Test de Cubos (Cubos Simples y Complejos)*

	Duración Corta Media (SD)	Duración Media Media (SD)	Duración Larga Media (SD)
Cubos Simples	94.12 (24.25)	94.61 (21.03)	91.95 (16.67)
Cubos Complejos	75.86 (26.88)	75.43 (19.66)	58.33 (18.35)

La variable Tarea Control correlacionaba tanto con Cubos Simples ($r = -.28, p > .05$) como con Cubos Complejos ($r = -.29, p > .05$). Sin embargo, en el ANCOVA pertinente no obtuvo un efecto significativo como covariable ($F_{(1,56)} = 2.93; p = .09; \eta_p^2 = .01$).

Las correlaciones con la sintomatología depresiva no resultaron significativas en Cubos Simples ($r = .07, p > .05$) ni en Complejos ($r = -.28, p > .05$). La Edad correlacionó significativamente con la variable Cubos Simples ($r = -.43, p < .05$), pero no con la variable Cubos Complejos ($r = -.25, p > .05$). Por tanto, fue necesario llevar a cabo un análisis de dominancia.

El modelo de regresión perteneciente al análisis de dominancia resultó significativo ($R^2 = 0.26, F_{(2,57)} = 9.31, p < .001$). De las variables introducidas en el modelo, solo la variable Duración resultó significativa ($t = -2.35; p = .02$), sin efecto significativo de la variable Edad ($t = -1.38; p = .17$). Las diferencias entre las proporciones de varianza son estadísticamente significativas ($p < .05$). El porcentaje de varianza explicada por el factor Duración es mayor que el explicado por Edad tanto al

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

introducirla en primer lugar, como en último lugar, o considerando el promedio en cada uno de los lugares ocupados por la variable en el modelo (Tabla 46).

Los parámetros del modelo de regresión se incluyen en el Apéndice VII.

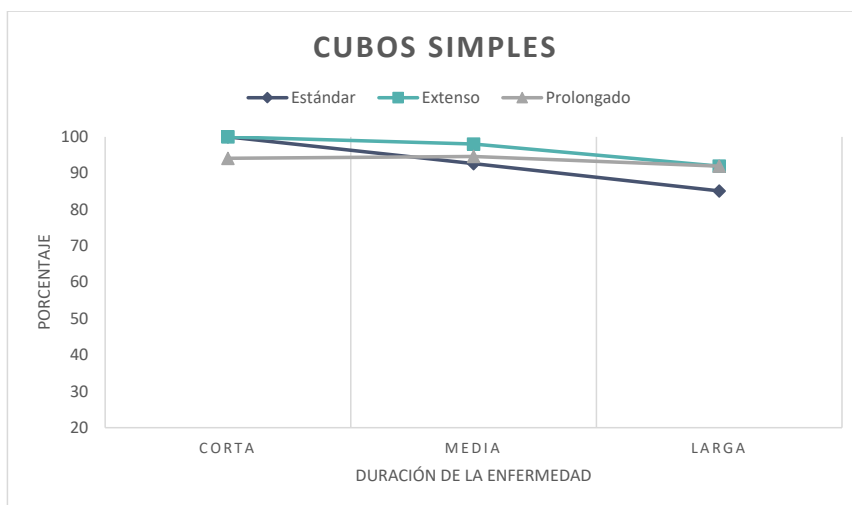
Tabla 46. *Porcentaje de varianza explicada por el factor Duración y el factor Edad para Cubos Simples en tiempo prolongado*

	Primer lugar	Último lugar	LMG: promedio
Duración	.22	.11	.17
Edad	.12	.01	.06

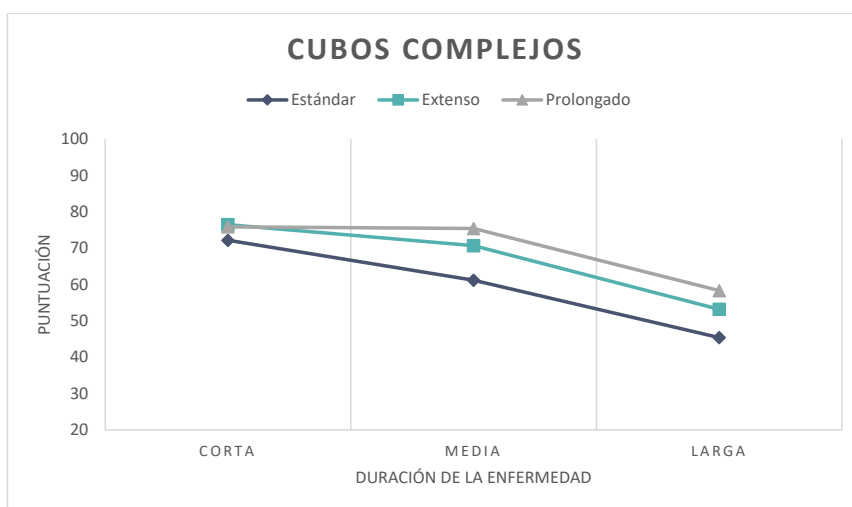
Los contrastes post-hoc para los diferentes niveles del factor Duración señalaron diferencias significativas entre los niveles Duración corta vs. larga ($t_{(57)} = 2.88$; $p = .01$; $\delta = 0.76$) y entre los niveles Duración media vs. larga ($t_{(57)} = 2.69$; $p = .01$; $\delta = 0.77$). El contraste entre los niveles Duración corta vs. media no resultó significativo ($t_{(57)} = 0.21$; $p = .84$; $\delta = 0.06$).

A continuación, se presentan las gráficas para el factor Duración en todos sus niveles en los diferentes tiempos de la tarea Cubos Simples y Complejos (Gráfica 17 y 18):

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.



Gráfica 17. Cubos Simples en tiempos estándar, extenso y prolongado: duración corta, media y larga.



Gráfica 18. Cubos Complejos en tiempos estándar, extenso y prolongado: duración corta, media y larga.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

3.2.2.5. LENGUAJE

Ninguna de las variables incluidas en el protocolo sobre funciones lingüísticas fue seleccionada por el Random Forest como variables relevantes para la clasificación de los sujetos en los subgrupos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

3.3. DISCUSIÓN

Para responder al objetivo general de esta investigación, conocer la evolución del estado cognitivo de los pacientes con Ataxia de Friedreich, realizamos un segundo estudio de carácter transversal que completara y extendiera los resultados del estudio longitudinal. Se estudió una muestra amplia de pacientes con Ataxia de Friedreich, que dividimos en tres diferentes niveles de duración de la enfermedad y que fueron evaluados mediante el mismo procedimiento que en el estudio anterior. El rango de duración de la enfermedad oscila desde los 1 hasta los 47 años de duración. Teniendo en cuenta que la duración estimada de la enfermedad es de 26 +/- 14 años (Koeppen, 2011), podemos afirmar que abarcamos prácticamente todos los estadios de evolución de la enfermedad.

Los grupos estaban equiparados en edad de inicio, longitud de los tripletes GAA1 y GAA2, nivel educativo y capacidad intelectual, estimada a partir de la ejecución en el subtest de información del WAIS. Se diferenciaban en edad y en gravedad neurológica, un hecho esperable dado que se trata de grupos de diferente duración en patología de carácter progresivo (Bürk, 2017; Metz et al, 2013; Pandolfo, 2009; Reetz et al., 2015, 2016). Esta diferencia en gravedad no sólo es coherente con las descripciones de la evolución de la Ataxia de Friedreich sino que es además una evidencia a favor de la sensibilidad de la *Scale for de Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) para captar esta evolución. Se observó también una menor puntuación en el MMSE en el grupo de larga duración, pero en ningún caso fue indicativa de deterioro.

En cuanto a la sintomatología depresiva, encontramos diferencias entre los grupos de corta y media duración, con una mayor presencia de sintomatología depresiva en el grupo de menor duración. Pocas investigaciones han abordado el estudio de la depresión en los pacientes con Ataxia de Friedreich. Un trabajo de nuestro grupo de investigación informó que, aunque la mayoría de los pacientes con Ataxia de Friedreich no presentaban síntomas de depresión, en un 21% se observaban síntomas clínicamente relevantes, un hecho que debería ser tenido en cuenta a la hora de planificar la atención terapéutica en esta patología (Nieto et al, 2018). La etiología de la depresión en la Ataxia de Friedreich está lejos de estar determinada. Puede tener un origen endógeno, relacionado con la participación del cerebelo en aspectos emocionales señalada por Schmahmann (2013), o tratarse de una depresión reactiva. En cualquier caso, el hecho

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

de que los mayores niveles se hayan observado en el grupo de menor duración sugiere que puede tratarse de una respuesta al estrés ante el diagnóstico de una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante.

Debido a que los subgrupos se diferencian entre sí en edad y sintomatología depresiva, se tuvieron en cuenta estas variables para realizar análisis adicionales que permitieran establecer las posibles relaciones de los cambios observados con estas variables.

En primer lugar, llevamos a cabo un Random Forest clasificatorio sobre las variables consideradas más relevantes para la clasificación de los pacientes en los subgrupos. Las variables pertenecientes a las medidas de **velocidad de procesamiento** fueron seleccionadas por el Random Forest clasificatorio como variables de importancia, situándose, además, entre los primeros puestos. De hecho, la variable Tiempo de decisión simple fue señalada como la variable que mejor clasificaba a los sujetos en los subgrupos, por encima de los tiempos motores. Los análisis posteriores mostraron que los tres grupos de pacientes se diferenciaban significativamente entre sí, indicando un deterioro continuo de la velocidad de procesamiento. Se estudiaron las posibles relaciones de la ejecución en las tareas de tiempos de reacción con la edad y la sintomatología depresiva. Se observó una relación con los síntomas depresivos, pero su introducción como covariante en el modelo no alteró el efecto de la duración.

La afectación de la velocidad de procesamiento es una característica descrita en la Ataxia de Friedreich (Corben et al., 2010, 2011b, c; Hocking et al., 2010, 2014; Nieto et al., 2012, 2013). Los resultados del contraste entre los grupos de diferente duración son una evidencia a favor del carácter progresivo de esta afectación y complementan los obtenidos en el estudio anterior de seguimiento.

En cuanto a las **funciones atencionales y la memoria de trabajo**, el Random Forest clasificatorio no señaló como relevante ninguna de las variables pertenecientes a estas funciones. En el Estudio I, ninguna de estas variables mostró tampoco cambios en la evaluación de seguimiento.

Como hemos señalado anteriormente, los datos sobre la afectación de estas funciones en la Ataxia de Friedreich son inconsistentes. Algunos autores informan de una alteración del mantenimiento atencional (Nachbauer et al., 2014; Sayah et al., 2018),

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

mientras que en otros estudios no se han observado tales déficits (Corben et al., 2010, 2011b, 2017; Nieto et al., 2012, 2013). Algo similar ocurre entre los estudios del efecto de lesiones cerebelosas, donde los déficits observados pueden ser explicados en muchos casos por los requisitos motores de las tareas (Timmann & Daum, 2010). Por lo que respecta a la memoria de trabajo, se ha informado que el rendimiento de los pacientes con Ataxia de Friedreich y los controles es similar en tareas de span de dígitos y span espacial, aunque se han observado déficits en tareas más complejas (Klopper et al., 2011). En el caso de las lesiones cerebelosas, los resultados muestran una preservación del span (Hokkanen et al., 2006, Timmann & Daum, 2010) o sólo leves alteraciones (p.ej. Mak et al., 2016; Ravizza & Ivry, 2001), junto a la aparición de déficits en algunas tareas de mayor complejidad (Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006; Neau et al., 2000; Peterburs et al., 2010). Considerando los datos obtenidos en nuestras investigaciones previas, los resultados de este estudio, junto a los obtenidos en el estudio longitudinal, indican que tanto el mantenimiento atencional como la memoria de trabajo, valorada a través de tareas de span, se mantienen preservados a lo largo de la evolución de la Ataxia de Friedreich.

Con respecto a las **funciones mnésicas**, el Random Forest señaló varias variables como relevantes. En el caso del TAVEC, señaló el Ensayo 1 y el total de la curva de aprendizaje. Sin embargo, los análisis posteriores mostraron que las diferencias entre grupos sólo se producían en el aprendizaje. Una vez controlado la posible influencia de la edad y la sintomatología depresiva, la diferencia en la capacidad de aprendizaje era observada entre los pacientes que estaban al inicio de la enfermedad y los de mayor duración. En relación al subtest de Memoria Lógica de la WMS, el Random Forest señaló como relevantes las variables Aprendizaje y el Recuerdo a Largo plazo. Una vez realizadas los análisis paramétricos sólo la variable Aprendizaje resultó significativa. Concretamente, el grupo de pacientes de menor duración rendía significativamente mejor que los grupos de duración intermedia y larga.

Diversos estudios han señalado que el aprendizaje y la memoria declarativa están conservados en la Ataxia de Friedreich, exceptuando algunos componentes vinculados al uso de estrategias semánticas y/o organizativas (Nauchbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012, 2013; Sayah et al., 2018). Tanto los resultados del presente estudio como los del Estudio I, indican que la mayoría de los indicadores del funcionamiento mnésico no experimentan cambios a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por otro lado, en el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

presente estudio se ha observado una disminución de la capacidad de aprendizaje, disminución que no se apreció en el caso de la evaluación de seguimiento realizada. Esto sugiere que el deterioro de la capacidad de aprendizaje se produce de forma lenta, no siendo posible apresarla en periodos relativamente cortos. Por otro lado, la disminución del rendimiento es más rápida en el caso del aprendizaje de textos, en el que las diferencias aparecen ya entre el grupo de duración corta y media, que en el caso del aprendizaje de listas de palabras. Dos factores pueden explicar este hecho. Por un lado, en el caso de Textos sólo se administran dos ensayos, frente a los cinco que constituyen la fase de aprendizaje de la lista de palabras. Por otro lado, se trata de un aprendizaje que requiere de una importante capacidad organizativa para poder codificar la abundante cantidad de información contenida en el texto. Los resultados, por tanto, son una evidencia de una mayor afectación del aprendizaje en las tareas más demandantes.

Hay que señalar que la disminución que se ha producido en la capacidad de aprendizaje no implica necesariamente que este componente mnésico evolucione hasta llegar a ser posible considerarlo como un deterioro clínicamente relevante. De hecho, si contrastamos el rendimiento del grupo de mayor duración con las normas poblacionales podemos comprobar que en ningún caso se aleja del promedio del grupo de edad en menos de 1.5 SD.

En el caso de las **funciones ejecutivas**, varias medidas del Test de Stroop fueron identificadas como relevantes: lámina 1, lámina 2 y el índice de interferencia. En los análisis paramétricos posteriores se incluyó también la lámina 3 para obtener una visión general del rendimiento en la prueba. En el caso de las láminas, se observó una interacción Duración x Tarea. En las láminas 1 y 2, todos los grupos se diferenciaban significativamente entre sí, en línea con los resultados del Estudio I. En el caso de la lámina 3, estas diferencias se observaron entre los dos grupos extremos. Se utilizaron diversos procedimientos para estudiar la posible influencia de la edad, la sintomatología depresiva y la disartria sobre el efecto de la duración en la ejecución del Stroop. Por un lado, la edad resultó no ser una variable asociada a la ejecución. La sintomatología depresiva se mostró como una variable relacionada con el rendimiento en las láminas 1 y 2. Tras introducirla como covariante en el modelo se observó que el efecto de la duración se mantenía. Finalmente, dado que disartria y duración son variables altamente relacionadas, se utilizaron análisis de dominancia para determinar la contribución de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

cada una. Estos análisis mostraron que ambas variables son predictoras del rendimiento en el test de Stroop, explicando ambas un porcentaje de varianza similar. Por tanto, las diferencias observadas entre los grupos de diferente duración no pueden ser atribuidas a las diferencias en edad o en sintomatología depresiva, pero están asociadas no sólo a la diferente duración de la enfermedad sino también al aumento de la disartria que se produce a lo largo de la evolución de la Ataxia de Friedreich. En el caso del índice de interferencia, no se obtuvo un efecto significativo de la duración, confirmándose así los resultados obtenidos en el estudio longitudinal.

El conjunto de datos obtenidos a partir del Test de Stroop indica, que con la progresión de la enfermedad hay un mayor enlentecimiento que afecta a la ejecución en todas las láminas de la prueba. Sin embargo, no se produce un deterioro de la capacidad para inhibir respuestas automáticas. Dados los datos aportados por estudios previos, que señalan que no hay una mayor efecto Stroop en los pacientes con Ataxia de Friedreich (p.ej. Corben et al., 2017; Dogan et al., 2016; Nieto et al., 2012, 2013; Sayah et al., 2018), nuestros resultados son una evidencia a favor de que esta capacidad se mantiene preservada en la Ataxia de Friedreich.

El rendimiento en fluidez verbal fonética y semántica fueron variables relevantes para la diferenciación de los grupos según el Random Forest. Con el fin de obtener una visión completa de las posibles diferencias en fluidez verbal, se incluyó también la fluidez de acciones en los análisis paramétricos. Estos análisis mostraron un efecto general de la duración sobre la fluidez verbal, una función que se encuentra alterada en los estudios previos realizados con pacientes con Ataxia de Friedreich en todas o algunas de sus modalidades (De Nóbrega et al., 2007; Dogan et al., 2016; Nachbauer et al., 2014; Nieto et al., 2012, 2013; Saccà et al., 2017). Las diferencias se encontraban entre el grupo de larga duración con respecto a los grupos de corta y media duración. Se realizaron análisis de correlacionales y de dominancia para estudiar la posible contribución de otras variables a esta diferenciación. Se observó que no había relación con la edad y que la sintomatología depresiva no contribuía de forma significativa al rendimiento en fluidez. El efecto de la disartria variaba en según el tipo de consiga, pero en ningún caso su contribución era mayor que la de la variable duración. Por tanto, los resultados obtenidos indican que el déficit en fluidez verbal en la Ataxia de Friedreich permanece estable inicialmente para evolucionar hacia un mayor deterioro en la fase

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

más avanzada. A este deterioro contribuye también la progresiva afectación de la capacidad articularia, especialmente en el caso de la fluidez semántica.

En el Estudio I, se observó también una disminución del rendimiento en fluidez verbal, aunque en ese caso sólo se detectó en la modalidad de fluidez semántica, posiblemente debido a que el tiempo transcurrido entre la evaluación inicial y la de seguimiento no haya sido suficiente como para poner de manifiesto una progresión más generalizada. Nuestros resultados confirman los obtenidos en el estudio transversal realizado por el European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) en el que se informa de un empeoramiento progresivo de la fluidez fonética (Reetz et al., 2015). De igual forma, confirman la relación negativa observada entre la duración de la enfermedad y el rendimiento en tareas de fluidez fonética por Dogan y colaboradores (2016).

Ninguna de las variables pertenecientes a **las funciones visoperceptivas o visoespaciales** fueron seleccionadas por el Random Forest clasificatorio como variables relevantes para la distribución de los sujetos en los grupos. Este resultado va en la línea del obtenido en el estudio longitudinal, en el que no se observaron cambios entre la evaluación inicial y la de seguimiento. Esto indica que, tanto en el caso de las funciones visoperceptivas como en el caso de las funciones visoespaciales, el rendimiento de los pacientes con Ataxia de Friedreich no está condicionado por la duración de la enfermedad.

En cuanto a las **funciones visoconstructivas**, como ya hemos comentado anteriormente, modificamos el procedimiento estándar del test de Cubos con el objeto de disminuir el efecto de los problemas motores de los pacientes con Ataxia de Friedreich. Además, llevamos a cabo dos diferentes procedimientos de registro del rendimiento atendiendo al número de cubos de cada diseño y a su complejidad. Mediante este procedimiento, estudios anteriores de nuestro grupo de investigación han informado de déficit visoconstructivos en la Ataxia de Friedreich (Nieto et al., 2012, 2013). El Random Forest clasificatorio señaló como relevantes para la clasificación de los sujetos en los subgrupos varios de los múltiples indicadores del rendimiento que se registran en esta prueba. En los análisis paramétricos se incluyeron todas las variables registradas para obtener una visión general del rendimiento en la prueba. En todos los

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

casos, se llevaron a cabo los pertinentes análisis para controlar el efecto de las demandas motoras de la prueba, de la edad y de la sintomatología depresiva.

En relación al primer acercamiento, en el que se diferencia el rendimiento según el número de cubos de los diseños, se observó un efecto general de la duración en el tiempo estándar. Este efecto se concretó en la existencia de diferencias significativas entre los grupos de duración corta y larga, y entre los grupos de duración media y larga. En cuanto al tiempo extenso, se observó una interacción entre la duración y la tarea. Los resultados mostraron que existen diferencias en aquellos diseños con mayor número de cubos entre los grupos de pacientes con una duración de la enfermedad corta y larga, y los grupos de duración media y larga. Por último, con el límite de tiempo prolongado, se producían los mismos resultados: las diferencias se encuentran en aquellos diseños con mayor número de cubos y se producen entre el grupo de larga duración y los dos grupos restantes.

Cuando se analiza el rendimiento de los pacientes atendiendo a la complejidad visoperceptiva de los diseños, se observa un efecto global de la duración en el tiempo estándar y en el tiempo prolongado. Al igual que en el grupo anterior de análisis, el rendimiento fue menor en el grupo de larga duración respecto a los grupos de corta o media duración. En cuanto al tiempo extendido, las diferencias entre los grupos se mostraban únicamente en los diseños complejos.

En todos los casos, los análisis complementarios mostraron que estas diferencias no podían atribuirse a la edad ni a la sintomatología depresiva. La tarea de control, aunque relacionada con el rendimiento en Cubos, no anulaba el efecto del factor duración cuando se incluía como covariante en el modelo. En resumen, nuestros resultados indican que en la Ataxia de Friedreich los déficits visoconstructivos permanecen estables en las primeras fases de la enfermedad y sufren un empeoramiento en las fases más avanzadas. Cuando se restringe el tiempo de ejecución permitido, esta progresión es independiente de la dificultad del diseño. Cuando disminuyen las restricciones temporales, la progresión se observa, mayoritariamente, en los diseños de mayor dificultad.

Las variables extraídas de las tareas empleadas para evaluar las **funciones lingüísticas** no fueron señaladas como relevantes por el Random Forest. Hay que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

señalar que son escasos los informes de déficits lingüísticos en la Ataxia de Friedreich, la comprensión verbal está conservada, aunque nuestro grupo de investigación observó déficits en denominación de acciones en pacientes de inicio tardío (Nieto et al., 2012, 2013). Los resultados obtenidos en el estudio longitudinal coinciden con los observados en el presente estudio, indicando que el rendimiento en las funciones lingüísticas no parece variar a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Tomando en conjunto los resultados de los Estudios I y II, hemos obtenido evidencias de que la Ataxia de Friedreich no sólo es una patología progresiva a nivel neurológico sino que también lo es a nivel cognitivo. La velocidad de procesamiento es la función que experimenta un deterioro más acusado y este deterioro se produce de forma continua desde las fases iniciales a las más avanzadas. La fluidez ante consignas, las habilidades visoconstructivas y la capacidad de aprendizaje sufren también cambios, aunque en estas funciones se observan periodos de estabilidad. La atención, el resto de las funciones ejecutivas y mnésicas, las funciones visoespaciales, visoperceptivas y lingüísticas, permanecen estables.

Los cambios en las funciones mnésicas se producen en la capacidad de adquisición, sin afectar a los procesos de consolidación y es especialmente importantes en la tarea que demandan mayor capacidad de organización. Por otro lado, las alteraciones observadas en visoconstrucción se producen especialmente en los diseños de mayor complejidad, que demandan estrategias autogeneradas para su resolución, flexibilidad para percibir los componentes y su integración en un diseño conjunto. Por tanto, una visión integradora de los resultados obtenidos sugiere que la evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich afecta principalmente a la velocidad de procesamiento, al funcionamiento ejecutivo y a las funciones visoconstructivas con mayor componente ejecutivo. Esta evolución a nivel cognitivo sugiere que las funciones vinculadas al sistema prefrontal y, en menor medida, parietal derecho experimentan un deterioro progresivo en el curso de la enfermedad.

Una limitación de nuestro estudio es que la no disponibilidad de datos de imagen de los pacientes con Ataxia de Friedreich que nos permitieran relacionar la evolución cognitiva con cambios macro o microestructurales. Diversos estudios han informado de alteraciones en volumen en algunas regiones de la corteza cerebelosa (p.ej Akhlaghi et al., 2014; Della Nave et al., 2008a, b; França et al., 2009; Selvadurai et al., 2016, Solbach

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

et al., 2014; Stefanescu et al., 2015) y algunas áreas del córtex cerebral muestran también un menor volumen o grosor, entre ellas, la corteza asociativa parieto-occipital (Rezende et al., 2016, 2017; Selvadurai et al., 2016). Además, hay abundantes evidencias de que la conectividad cerebelo-cortical, tálamo-cortical y cortico-cortical se ve afectada en la Ataxia de Friedreich (Akhlaghi et al., 2014; Corben et al., 2014; Della Nave et al., 2008b, 2011; Dogan et al., 2016; Pagani et al., 2010; Rezende et al., 2016; Rizzo et al., 2011; Vieira Karuta et al., 2015; Zalesky et al., 2014). En diversos estudios se ha informado, además, que las anomalías observadas en los pacientes con Ataxia de Friedreich estaban relacionadas con la duración y la severidad de la enfermedad (p.ej., Akhlaghi et al., 2011). Este conjunto de alteraciones son la base de los déficits cognitivos observados en los pacientes con Ataxia de Friedreich.

Desafortunadamente, los estudios específicos sobre la progresión de estas anomalías son escasos, pero contamos con evidencias de un aumento de las alteraciones microestructurales en los pedúnculos cerebelosos superiores, cuerpo calloso y sustancia blanca profunda en el lóbulo parietal derecho (Mascalchi et al., 2016; Rezende et al. 2016). La progresión de la afectación de los pedúnculos cerebelosos indica que en la Ataxia de Friedreich las conexiones cerebelo-tálamo-corticales se ven dañadas de forma progresiva y, consecuentemente, puede ser la base de la progresión de la afectación cognitiva observada en la presente investigación. Además, las anomalías observadas en el cuerpo calloso es un factor que puede contribuir al aumento del enlentecimiento observado en los pacientes, de igual forma que el aumento de las alteraciones microestructurales en la sustancia blanca parietal derecha puede contribuir al deterioro de las conexiones parieto-frontales.

Finalmente, es necesario señalar que los hallazgos obtenidos en esta investigación inciden en la necesidad de tener en cuenta la afectación cognitiva en la intervención clínica dirigida a los pacientes con Ataxia de Friedreich. La progresión del estado neurológico, la posible cardiopatía, diabetes, etc, constituyen claramente las principales dianas de esta intervención. Pero una mejor comprensión de la evolución del estado cognitivo puede contribuir a la eficacia de las acciones dirigidas a mantener o mejorar la calidad de vida de los afectados por la Ataxia de Friedreich.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

4. CONCLUSIONES

152

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

1. Los pacientes con AF presentan un progresivo agravamiento de la sintomatología neurológica, siendo los pacientes con una edad de comienzo más temprana de la enfermedad los que experimentan una mayor progresión de la gravedad.
2. La presencia de un mayor número de repeticiones en el triplete GAA se asocia a un comienzo más temprano, especialmente en el caso del alelo más corto.
3. Los pacientes con AF experimentan una disminución progresiva y continua de la velocidad de procesamiento cognitivo.
4. Las alteraciones en fluidez verbal en la AF permanecen estables inicialmente, para evolucionar hacia un mayor deterioro en la fase más avanzada. Además de la duración de la enfermedad, la progresiva afectación de la capacidad articulatoria, contribuye también a este empeoramiento.
5. En la AF se produce una disminución de la capacidad de aprendizaje verbal, especialmente en las tareas que demandan una mayor capacidad de organización de la información y/o limitan los ensayos. Esta progresión del deterioro de la capacidad de aprendizaje se produce de forma lenta, no siendo posible apresarla en periodos relativamente cortos de tiempo.
6. Las alteraciones visoconstructivas permanecen relativamente estables en las primeras fases y se acentúan en las fases más avanzada. Esta progresión se produce, mayoritariamente, en las tareas más complejas con altas demandas ejecutivas.
7. Las funciones atencionales, la memoria de trabajo, el recuerdo demorado, la categorización y la flexibilidad se mantienen estables a lo largo de la evolución de la AF.
8. La evolución observada a nivel cognitivo indica que las funciones vinculadas a los sistemas prefrontal y, en menor medida, parietales derechos experimentan un deterioro en el curso de la enfermedad.
9. La evolución cognitiva es compatible con la progresión de las alteraciones macro y micro estructurales descritas en la AF, especialmente las que afectan a los sistemas de conexiones cerebelo-tálamo-corticales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

III. BIBLIOGRAFÍA

154

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Akhlaghi, H., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., Storey, E., Delatycki, M. B., et al. (2011). Superior Cerebellar Peduncle Atrophy in Friedreich's Ataxia Correlates with Disease Symptoms. *Cerebellum*, 10 (1), 81-87.
- Akhlaghi, H., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., Delatycki, M. B., Storey, E. et al. (2012) A functional MRI study of motor dysfunction in Friedreich's ataxia. *Brain Research*. 1471, (30) 138-154. doi: 10.1016/j.brainres.2012.06.035
- Akhlaghi, H., Yu, J., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J. L., Storey, E., et al., (2014). Cognitive deficits in Friedreich ataxia correlate with micro-structural changes in dentatorubral tract. *Cerebellum*, 13,187-198. doi: 10.1007/s12311-013-0525-4.
- Akshoomoff, N. A., Courchesne, E. y Townsend, J. (1997). Attention coordination and anticipatory control. *Int. Rev. Neurobiology*, 41, 575-598.
- Akshoomoff, N. A., Courchesne, E., Press, G. A. y Iragui, V. (1992). Contribution of the cerebellum to neuropsychological functioning: Evidence from a case of cerebellar degenerative disorder. *Neuropsychologia*, 30 (4), 315-328.
- Alameda, J.R. y Cuetos, F. (1995) Diccionario de Frecuencia de las unidades lingüísticas del castellano (Vols. I y II). Servicio de Publicaciones. Universidad de Oviedo.
- Allen, G., Buxton, R., Wong, E. y Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275 (5308), 1940-1943.
- Alper, G., y Narayanan, V. (2003) Friedreich's ataxia. *Pediatr Neurol*; 28:335-341.
- Anstey, K.J., Dear, K., Christensen, H. y Jorm, A.F. (2005). Biomarkers, health, lifestyle, and demographic variables as correlates of reaction time performance in early, middle, and late adulthood. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 58A(1), 5–21.
- Appollonio, I.M., Grafman, J., Schwartz, V., Massaquoi, S. y Hallett, M. (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, 43, 1536-44.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Ayuso Mateos, J.L., Bayón, C., Santo-Domingo, J., Calvo, R. y Anciones, B. (1997). Trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo en la ataxia de Friedreich. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 25 (5), 291-4.
- Baillieux, H., De Smet, H. J., Dobbeleir, A., Paquier, P. F., De Deyn, P. P. y Mariën, P. (2010). Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex*, 46 (7), 869-879.
- Barbeau, A. (1980). Friedreich's ataxia 1980. An overview of the physiopathology. *Can J Neurol Sci.*, 7(4), 455-68.
- Beck, A. T., Steer, R.A., Ball, R. y Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of Depression*. New York: Guilford Press.
- Beck, A. T., y Steer, R. A. (1993). *Beck Anxiety Inventory Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation Harcourt Brace & Company.
- Beck, A.T., Steer, R.A., y Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bellebaum, C. y Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum*, 6 (3), 184-192.
- Benedet, M.J. y Alejandre, M.A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal EspañaComplutense. Manual*. Madrid: TEA ediciones.
- Benton, A.L. y Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*, 2ª ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology. The University of Iowa.
- Benton, A.L., Hamsher, K.S., Varney, N.R. y Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. Nueva York: Oxford University Press.
- Ben-Yehudah, G., Guediche, S y Fiez, J. A. (2007). Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory. *The Cerebellum*, 6 (3), 193-201
- Berciano, J., Infante, J., Mateo, I. y Combarros, O. (2002). Ataxias y paraplejías hereditarias: revisión clinicogenética. *Neurología*, 17 (1), 40-51.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Bhidayasiri, R., Perlman, S.L., Pulst, S.M. y Geschwind, D.H. (2005). Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol.*, 62(12), 1865-9.
- Bidichandani, S.I., Ashizawa, T. y Patel, P.I. (1997). Atypical Friedreich ataxia caused by compound heterozygosity for a novel missense mutation and the GAA triplet-repeat expansion. *Am J Hum Genet.*, 60(5), 1251-6.
- Bidichandani, S.I., García, C.A., Patel, P.I. y Dimachkie, M.M. (2000). Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. *Arch Neurol.*, 57(2), 246-51.
- Blackwood, N., Ffytche, D., Simmons, A., Bentall, R., Murray, R. y Howard, R. (2004). The cerebellum and decision making under uncertainty. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 20 (1), 46-53.
- Botez Marquard, T. y Botez, M.I. (1993). Cognitive behavior in hereditary degenerative ataxias. *Eur Neurol*, 33, 351-7.
- Botez-Marquard, T. y Botez, M. I. (1997). Olivopontocerebellar atrophy and Friedreich's ataxia: neuropsychological consequences of bilateral versus unilateral cerebellar lesions. *Int. Rev. Neurobiology*, 41, 387-410.
- Botez-Marquard, T., Bard, C., Léveillé, J. y Botez, M.I. (2001). A severe frontalparietal lobe syndrome following cerebellar damage. *Eur J Neurol.*, 8(4), 34753.
- Brunamonti, E., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Olivito, G., Giusti, M. A., Molinari, M., et al. (2014). Cerebellar damage impairs executive control and monitoring of movement generation. *PloS one*, 9 (1), e85997. doi:10.1371/journal.pone.0085997.
- Buckner, R. L. (2013). The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron*, 80 (3), 807-815.
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C. y Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.*, 106 (5), 2322-2345.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Bürk, K. (2017) Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum & Ataxias* 4:4 <https://doi.org/10.1186/s40673-017-0062-x>
- Campuzano, V., Montermini, L., Moltó, M.D., Pianese, L., Cossee, M., y Cavalcanti, F. (1996). Friedreich's Ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, 271 (1), 1243-47.
- Carreiras, M. y Alonso, M.A. (1999). Comprensión de anáforas. En: M. de Vega y F. Cuetos (coord.). *Psicolingüística del español*. (pp. 205-230). Madrid: Trotta.
- Castaldo, I., Pinelli, M., Monticelli, A., Acquaviva, F., Giacchetti, M., Filla, A., et al. (2008) DNA methylation in intron 1 of the frataxin gene is related to GAA repeat length and age of onset in Friedreich's ataxia patients. *J Med Gen.* 45(12):808–812.
- Chamberlain, S., Shaw, J., Rowland, A., Wallis, J., South, S., Nakamura, Y. et al. (1988). Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature*, 21, 334(6179), 248-50.
- Chen, S.H. y Desmond, J.E. (2005a). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage*, 24 (2), 332-338.
- Chen, S. H. y Desmond, J. E. (2005b). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43 (9), 1227-1237.
- Christodoulou, K., Deymeer, F., Serdaroğlu, P., Ozdemir, C., Poda, M., Georgiou, D.M. et al. (2001). Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. *Neurogenetics*, 3(3), 127-32.
- Clemm von Hohenberg, C., Schocke, M.F., Wigand, M.C., Nachbauer, W., Guttmann, C.R.G., Kubicki, M., et al. (2013) Radial diffusivity in the cerebellar peduncles correlates with clinical severity in Friedreich ataxia. *Neurol Sci.* 34:1459–1462. doi: 10.1007/s10072-013-1402-0
- Cohen, J. (1978). Partialled products are interactions; partialled powers are curve components. *Psychological Bulletin*, 85, 858-866.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

- Coppola, G., Marmolino, D., Lu, D., Wang, Q., Cnop, M., Rai, M., et al. (2009) Functional genomic analysis of frataxin deficiency reveals tissue-specific alterations and identifies the PPAR γ pathway as a therapeutic target in Friedreich's ataxia. *Human Molecular Genetics*, 18, (13), 2452–2461. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp183>
- Corben L. A., Akhlaghi, H., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J. L., Egan, G. F., Storey, E., et al. (2011a). Impaired inhibition of prepotent motor tendencies in Friedreich ataxia demonstrated by the Simon interference task. *Brain and Cognition*, 76, 140-145.
- Corben, L. A., Delatycki, M. B., Bradshaw, J. L., Churchyard, A. J. y Georgiou-Karistianis, N. (2011b), Utilisation of Advance Motor Information is Impaired in Friedreich Ataxia. *Cerebellum*, 10, 793-803.
- Corben, L. A., Delatycki, M. B., Bradshaw, J. L., Horne, M. K., Fahey, M. C., Churchyard, A. J. et al. (2010). Impairment in motor reprogramming in Friedreich ataxia reflecting possible cerebellar dysfunction. *J. Neurol.*, 257 (5), 782-791.
- Corben, L. A., Lynch, D., Pandolfo, M., Schulz, J. B. y Delatycki, M. B. (2014) On behalf of the Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 184, doi: 10.1186/s13023-014-0184-7
- Corben, L.A., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J.L., Hocking, D.R., Churchyard, A.J. y Delatycki, M.B. (2011c) The Fitts task reveals impairments in planning and online control of movement in Friedreich ataxia: reduced cerebellar-cortico connectivity?. *Neuroscience*, 192, 382-390.
- Corben, L.A., Ho, M., Copland, J., Tai, G. y Delatycki, M.B. (2013) Increased prevalence of sleep disordered breathing in Friedreich ataxia. *Neurology*. 81: 40-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e318297ef18.
- Corben, L.A., Klopper, F., Stagnitti, M., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J.L., Rance, G., et al. (2017) Measuring Inhibition and Cognitive Flexibility in

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Friedreich Ataxia. *Cerebellum*. 16, (4), 757–763. doi:10.1007/s12311-017-0848-7

Cossée, M., Dürr, A., Schmitt, M., Dahl, N., Trouillas, P., Allinson, P. et al. (1999). Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol.*, 45(2), 200-6.

Cuetos, F., Ellis, A.W. y Alvarez, B. (1999). Naming times for the Snodgrass and Vanderwart pictures in Spanish. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 31, 650-658.

Da Silva, C.B., Yasuda, C.L., D'Abreu, A., Cendes, F., Lopes-Cendes, I. y França, M.C. (2013) Neuroanatomical Correlates of Depression in Friedreich's Ataxia: a Voxel-Based Morphometry Study. *Cerebellum*, 12:429–436. doi:10.1007/s12311-012-0424-0.

De Castro, M., Cruz-Martínez, A., Vílchez, J.J., Sevilla, T., Pineda, M., Berciano, J. et al. (1999). Early onset cerebellar ataxia and preservation of tendon reflexes: clinical phenotypes associated with GAA trinucleotide repeat expanded and non-expanded genotypes. *J Peripher Nerv Syst.*, 4(1), 58-62.

De Michele, G., Coppola, G., Coccozza, S. y Filla A. (2004). A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol.*, 251(8), 913-22.

De Michele, G., Mainenti, P.P., Soricelli, A., Di Salle, F., Salvatore, E., Longobardi, M.R. et al. (1998). Cerebral blood flow in spinocerebellar degenerations: a single photon emission tomography study in 28 patients. *J Neurol.*, 245, 603-8.

De Nóbrega, E. (2010). Ataxia de Friedreich: estudio de las funciones cognitivas y su relación con parámetros de resonancia magnética [Tesis Doctoral]. Tenerife: Universidad de La Laguna.

De Nóbrega, E., Nieto, A., Barroso, J. y Montón, F. (2007). Differential impairment in semantic, phonemic, and action fluency performance in Friedreich's ataxia: Possible evidence of prefrontal dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 944-952.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Delatycki, M.B. y Corben, L.A. (2012). Clinical Features of Friedreich Ataxia. *J Child Neurol*; 27(9): 1133–1137. doi:10.1177/0883073812448230.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E y Ober, B.A. (1987). California Verbal Learning Test. Research Edition Manual. New York: Psychological Corporation.
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Diciotti, S., Salvatore, E., Soricelli, A. y Mascalchi, M. (2011). Axial diffusivity is increased in the degenerating superior cerebellar peduncles of Friedreich's ataxia. *Neuroradiology*, 53 (5), 367-372.
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Giannelli, M., Tessa, C., Salvatore, E., Salvi, F. et al. (2008a). Brain structural damage in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(1), 82-5.
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Tessa, C., Salvatore, E., Bartolomei, I., Salvi, F., et al. (2008b). Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 1, 40(1), 19-25.
- DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C. y Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20 (3), 376-90.
- Desmond, J., Gabrieli, J., Wagner, A., Ginier, B. y Glover, G. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci.*, 17 (24), 9675-9685.
- Di Prospero, N.A., Charlotte J.S., Scott R.P., Ravina, B., Fischbeck, K.H., y Taylor, P. (2007) Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of High-Dose Idebenone in Patients With Friedreich Ataxia. *Arch Neurol.* 64(6):803-808. doi:10.1001/archneur.64.6.803
- Dogan, I., Tinnemann, E., Romanzetti, S., Mirzazade, S., Costa, A. S., Werner, C., et al., (2016). Cognition in Friedreich's ataxia: a behavioral and multimodal imaging study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, doi: 10.1002/acn3.315

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Druks, J. y Masterson, J. (2000). Object and action naming batter. Hove: Psychology Press.
- Dürr, A., Cossee, M., Agid, Y., Campuzano, V., Mignard, C., Penet, C., et al., (1996). Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's Ataxia. The New England Journal of Medicine, 335(16), 1169-1175.
- Ell, S. W. y Ivry, R. B. (2008). Cerebellar pathology does not impair performance on identification or categorization tasks. Journal of the International Neuropsychological Society, 14, 760-770.
- E-prime v 2.0 (2.0.10.242) for Windows 95/98/ME/2000/XP Pcs. (2002). Psychology Software Tools, Inc.
- Erlenmeyer-Kimling, L. y Cornblatt, B. (1987). High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned. J Psychiatr Res., 21(4), 401-11.
- Erlenmeyer-Kimling, L. y Cornblatt, B.A. (1992). A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. J Psychiatr Res., 26(4), 405-26.
- Fabbro, F., Moretti, R. y Bava, A. (2000). Language impairments in patients with cerebellar lesions. Journal of Neurolinguistics, 13 (2-3), 173-188.
- Fahey, M.C., Corben, L., Collins, V., Churchyard, A.J. y Delatycki, M.B. (2007) How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78:411-413. doi: 10.1136/jnnp.2006.096008
- Fehrenbach, R.A., Wallesch, C.W. y Claus, D. (1984). Neuropsychologic finding in Friedreich's ataxia. Arch Neurol, 41, 306-8.
- Ferreira, D., Correia, R., Nieto, A., Machado, A., Molina Y. & Barroso, J. (2015) Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. Psicothema, Vol. 27, No. 3, 216-222doi: 10.7334/psicothema2014.192
- Fiez, J. A. y Raichle, M. E. (1997). Linguistic processing. Int. Rev. Neurobiology., 41, 233-254.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheeney, M. K. y Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar dysfunction. *Brain*, 115 (Pt 1), 155-178.
- Filla, A., De Michele, G., Cavalcanti, F., Pianese, L., Monticelli, A., Campanella, G., et al., (1996). The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am. J. Hum. Genet.*, 59 (3), 554-560.
- Finocchiaro, G., Baio, G., Micossi, P., Pozza, G. y Di Donato, S. (1988) Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology*. 38 (8) 1292; doi: 10.1212/WNL.38.8.1292
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. y McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 49, 189-98.
- Forrest, S.M., Knight, M., Delatycki, M. B., Paris, D., Williamson, R., King, J. et al. (1998) The correlation of clinical phenotype in Friedreich ataxia with the site of point mutations in the FRDA gene. *Neurogenetics*. 1, (4), 253–257.
- França, M.C., D'Abreu, A., Yasuda, C.L., Bonadia, L.C., Santos da Silva, M. Nucci, A., et al. (2009). A combined voxel-based morphometry and 1H-MRS study in patients with Friedreich's ataxia. *J Neurol.*, 256(7), 1114-20.
- Frauscher, B., Hering, S., Högl, B., Gschliesser, V., Ulmer, H., Poewe, W., et al. (2011) Restless legs syndrome in Friedreich ataxia: A polysomnographic study. *Movement Disorders*. 26, (2); 302-306.
- Friedman, L.S., Farmer, J.M., Perlmand, S., Wilmote, G., Gomez, C., Busharaf, K.O., et al. (2010) Measuring the rate of progression in Friedreich ataxia: Implications for clinical trial design. *Mov Disord*. 25(4): 426–432. doi:10.1002/mds.22912
- Friedreich, N. (1863). Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.*, 26, 1-26, 433-59.
- Galea, C.A., Huq, A., Lockhart, P.J., Tai, G., Corben, L.A., Yiu, E.M. et al.,(2016). Compound Heterozygous FXN Mutations and Clinical Outcome in Friedreich Ataxia. *Ann Neurol*, 79:485–495

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Gebhart, A. L., Petersen, S. E. y Thach, W. T. (2002). Role of the posterolateral cerebellum in language. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 978, 318-333.
- Georgiou-Karistianis, N., Akhlaghi, H., Corben, L.A., Delatycki, M. B., Storey, E., Bradshaw, J.L, et al. (2012) Decreased functional brain activation in Friedreich ataxia using the Simon effect task. *Brain and Cognition*. 79, (3), 200-208. doi: 10.1016/j.bandc.2012.02.011
- Gilman, S., Bloedel, J. R. y Lechtenberg, R. (1981). *Disorders of the Cerebellum: Contemporary Neurology Series*. Filadelfia: FA Davis.
- Ginestroni, A., Diciotti, S., Cecchi, P., Pesaresi, I., Tessa, C., Giannelli, M., Della Nave, R., et al. (2012) Neurodegeneration in Friedreich's Ataxia Is Associated With a Mixed Activation Pattern of the Brain. A fMRI Study. *Human Brain Mapping*. 33:1780–1791. doi: 10.1002/hbm.21319
- Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Company
- Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B. & Mehdorn, H.M. (2003). Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*, 41(11), 1452-60.
- Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z. y Mehdorn, H. M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75 (11), 1524-1531.
- Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A., y Hallett, M. (1992). Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*, 42;1493.
- Grossman, M., Carvell, S., Stern, M.B., Gollomp, S. y Hurtig, H.I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain Lang.*, 42, 347-384.
- Gurd, J. M., Amunts, K., Weiss, P. H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J. C., et al., (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain*, 125, 1024-1038.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Haarmeier, T. y Their, P. (2007). The attentive cerebellum - myth or reality? *Cerebellum*, 6 (3), 177-183.
- Harding, A.R. (1984). *The hereditary ataxias and related disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone
- Harding, I.H., Corben, L.A., Delatycki, M.B., Stagnitti, M.R., Storey, E., Egan, G.F., et al. (2017) Cerebral Compensation During Motor Function in Friedreich Ataxia: The IMAGE-FRDA Study. *Movement Disorders*, 32, (8), 1221-1229. doi: 10.1002/mds.27023
- Harding, I.H., Corben, L.A., Storey, E., Egan, G.F., Stagnitti, M.R., Poudel, G.R., Delatycki, M.B., et al., (2016a) Fronto-Cerebellar Dysfunction and Dysconnectivity Underlying Cognition in Friedreich Ataxia: The IMAGE-FRDA Study. *Human Brain Mapping* 37:338–350.
- Harding, I.H., Raniga, P., Delatycki, M.B., Stagnitti, M.R., Corben, L.A., Storey, E., et al. (2016b) Tissue atrophy and elevated iron concentration in the extrapyramidal motor system in Friedreich ataxia: The IMAGE-FRDA study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 87; (11), 1260-1263.
- Heaton, R.K. (2005). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Helmuth L. L., Ivry R. B., y Shimizu N. (1997) Preserved Performance by Cerebellar Patients on Tests of Word Generation, Discrimination Learning, and Attention. *Learn. Mem.* 3:456-474. doi: 10.1101/lm.3.6.456
- Hernández, J. (2017). ULLRToolbox for R (Version 1.0). [Software]. Recovered from <https://sites.google.com/site/ullrtoolbox/00-instalacion-windows>.
- Hocking, D.R., Corben, L.A., Fielding, J., Cremerd, P.D., Milliste, L., Whitee, O.B., et al. (2014). Saccade reprogramming in Friedreich ataxia reveals impairments in the cognitive control of saccadic eye movement. *Brain and Cognition* 87, 161–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2014.03.018>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Hocking, D.R., Fielding, J., Corben, L.A., Cremer, P.D., Millist, L., White, O.B. et al., (2010) Ocular Motor Fixation Deficits in Friedreich Ataxia. *Cerebellum*, 9,3: 411–418. doi:10.1007/s12311-010-0178-5
- Hofer, A., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Rettenbacher, M. A., Verius, M., Felber, S., et al., (2007). Sex differences in brain activation patterns during processing of positively and negatively valenced emotional words. *Psychol. Med.*, 37 (1), 109-119.
- Hokkanen, L. S., Kauranen, V., Roine, R. O., Salonen, O. y Kotila, M. (2006). Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *Eur. J. Neurol.*, 13 (2), 161-170.
- Isnard, R., Kalotka, H., Dürr, A., Cossée, M., Schmitt, M., Pousset, F., et al. (1997) Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation*; 95:2247–9
- Justus, T. (2004). The cerebellum and English grammatical morphology: Evidence from production, comprehension and grammaticality judgments. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1115-1130.
- Klockgether, T., Lüdtke, R., Kramer, B., Abele, M., Bürk, K., Schöls, L., et al., (1998). The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain*, 121, 589–600
- Klopper, F., Delatycki, M. B., Corben, L. A., Bradshaw, J. L., Rance, G. y Georgiou-Karistianis, N. (2011). The Test of Everyday Attention Reveals Significant Sustained Volitional Attention and Working Memory Deficits in Friedreich Ataxia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 196-200.
- Koeppen, A. H. (2011). Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *Neurol. Sci.*, 303 (1-2), 1–12.
- Koeppen, A. H. y Mazurkiewicz, J. E. (2013). Friedreich Ataxia: Neuropathology Revised. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 72 (2), 78-90.
- Koeppen, A.H. (1998). The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 57 (6), 53143.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Koeppen, A.H., Michael, S.C., Knutson, M.D., Haile, D.J., Qian, J., Levi, S., et al. (2007) The dentate nucleus in Friedreich's ataxia: the role of iron-responsive proteins. *Acta Neuropathol*; 114:163–73
- Koeppen, A.H., Morral, J.A., Davis, A.N., Qian, J., Petrocine, S.V., Knutson, M.D., et al, (2009) The dorsal root ganglion in Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol*; 118:763–76.
- Koeppen, A.H., Ramirez, R.L., Becker, A.B. y Mazurkiewicz, J.E. (2016) Dorsal root ganglia in Friedreich ataxia: satellite cell proliferation and inflammation. *Acta Neuropathologica Communications* 4:46. doi: 10.1186/s40478-016-0288-5
- Koeppen, A.H., Ramirez, R.L., Yu, D., Collins, S.E., Qian, J., Parsons, P.J. et al (2012) Friedreich's Ataxia Causes Redistribution of Iron, Copper and Zinc in the Dentate Nucleus. *Cerebellum*. 11:845. doi: 10.1007/s12311-012-0383-5
- La Pean, A., Jeffries, N., Grow C., Ravina, B. y Di Prospero, N.A. (2008) Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. *Movement Disorders*. 23, (14), 2026-2032.
- Lamarche, J.B., Lemieux, B. y Lieu, H.B. (1984). The neuropathology of "typical" Friedreich's ataxia in Quebec. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 11(4 Suppl), 592-600.
- Lamont, P.J., Davis, M.B. y Wood, N.W. (1997). Identification and sizing of the GAA trinucleotide repeat expansion of Friedreich's ataxia in 56 patients. *Clinical and genetic correlates*. *Brain*, 120 (4), 673-80.
- Lecocq, C., Charles, P., Azulay, J-P., Meissner, W., Rai, M., N'Guyen, K., et al. (2016) Delayed-Onset Friedreich's Ataxia Revisited. *Movement Disorders*, 31, (1), 62-69. doi: 10.1002/mds.26382
- Lee, T. M., Liu, H. L., Hung, K. N., Pu, J., Ng, Y.B., Mak, A.K., et al., (2005). The cerebellum's involvement in the judgment of spatial orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia*, 43 (13), 1870-1877.
- Leiner, H. C., Leiner, A. L. y Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav. Neurosci.*, 100 (4), 443-454.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Leiner, H. C., Leiner, A. L. y Dow, R. S. (1989). Reappraising the cerebellum: what does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behav. Neurosci.*, 103 (5), 998-1008.
- Leiner, H. C., Leiner, A. L. y Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci.*, 16 (11), 444-447.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4º edition). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. y Loring, D.W. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5º edition). New York: Oxford University Press.
- Lynch, D. R., Deutsch, E. C., Wilson, R. B., y Tennekoon, G. (2012) Unanswered Questions in Friedreich Ataxia. *J. Child. Neurol.*, 27 (9), 1223–1229.
- Mak, M., Tyburski, E., Madany, L., Sokołowski, A. y Samochowiec, A. (2016). Executive Function Deficits in Patients after Cerebellar Neurosurgery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22, 47-57.
- Manto, M. (2008). The Cerebellum, Cerebellar Disorders, and Cerebellar Research—Two Centuries of Discoveries., *Cerebellum*, 7:505–516.
- Mantovan, M.C., Martinuzzi, A., Squarzanti, F., Bolla, A., Silvestri, I., Liessi, G. et al. (2006). Exploring mental status in Friedreich's Ataxia: a combined neuropsychological, behavioral and neuroimaging study. *European Journal of Neurology*, 13(8), 827-35
- Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C. H., Beaton, A., Desmond, J., et al., (2014). Consensus Paper: Language and the Cerebellum: an Ongoing Enigma. *Cerebellum*, 13 (3), 386-410.
- Mariën, P., Engelborghs, S., Fabbro, F. y De Deyn, P. P. (2001). The Lateralized Linguistic Cerebellum: A Review and a New Hypothesis. *Brain and Language*, 79, 580-600.
- Mariën, P., Saerens, J., Nanhoe, R., Moens, E., Nagels, G., Pickut, B. A., et al., (1996). Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

language phenomena supported by SPECT findings. *Journal of the Neurological Sciences*, 144 (1-2), 34-43.

Mariën, P., y Beaton, A. (2014). The enigmatic linguistic cerebellum: clinical relevance and unanswered questions on nonmotor speech and language deficits in cerebellar disorders. *Cerebellum & Ataxias*, 1 (12), doi: 10.1186/2053-8871-1-12

Marmolino D (2011) Friedreich's ataxia: past, present and future. *Brain Res Rev.* 67: 311–330.

Mascalchi, M., Toschi, N., Giannelli, M., Ginestroni, A., Della Nave, R., Tessa, C., et al. (2016) Regional Cerebral Disease Progression in Friedreich's Ataxia: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *J Neuroimaging.* 26:197-200. doi: 10.1111/jon.12270

Mateo, I., Llorca, J., Volpini, V., Corral, J., Berciano, J. y Combarros, O. (2004). Expanded GAA repeats and clinical variation in Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand.*, 109(1), 75-8.

McCabe, D.J., Ryan, F., Moore, D.P., McQuaid, S., King, M.D., Kelly, A. et al. (2000). Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical Friedreich's ataxia. *J Neurol.*, 247(5), 346-55.

Meijer, WA., de Groot, R.H., van Gerven, P., van Boxtel, P.J & Jolles, J. (2009). Level of processing and reaction time in young and middle-aged adults and the effect of education. *European journal of cognitive psychology*, 21(2/3), 216 -234.

Metz, G., Coppard N., Cooper J. M., Delatycki, M.B., Dürr, A., Di Prospero, N.A. et al. (2013) Rating disease progression of Friedreich's ataxia by the International Cooperative Ataxia Rating Scale: analysis of a 603-patient database. *Brain* 136, 259–268.

Molinari, M., Petrosini, L., Misciagna, S. y Leggio, M. G. (2004). Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75 (2), 235-240.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Monrós, E., Moltó, M.D., Martínez, F., Cañizares, J., Blanca, J., Vílchez, J.J. et al., (1997). Phenotype correlation and intergenerational dynamics of the Friedreich ataxia GAA trinucleotide repeat. *Am J Hum Genet.*, 61(1), 101-10.
- Montermini, L., Andermann, E., Labuda, M., Richter, A., Pandolfo, M., Cavalcanti, F. et al. (1997). The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. *Hum Mol Genet.*, 6(8), 1261-6.
- Morral, J.A., Davis, A.N., Qian, J., Gelman, B.B. y Koeppen, A.H. (2010) Pathology and pathogenesis of sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *Acta Neuropathol*; 120:97–108.
- Moseley, M.L., Benzow, K.A., Schut, L.J., Bird, T.D., Gómez, C.M., Barkhaus, P.E. et al. (1998). Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology*, 51, 1666-71.
- Mott, F.W. (1907) Case of Friedreich's disease, with autopsy and systematic microscopical examination of the nervous system. *Arch Neurol Psychiat Lond.* 3:180–200.
- Mühlenhoff, U., Richhardt, N., Ristow, M., Kispal, G. y Lill, R. (2002) The yeast frataxin homolog Yfh1p plays a specific role in the maturation of cellular Fe/S proteins. *Hum Mol Genet.* 11:2025–36.
- Nachbauer W., Bodner, T., Boesch, S., Karner, E., Eigentler, A., Neier, L., et al. (2014). Friedreich Ataxia: Executive Control Is Related to Disease Onset and GAA Repeat Length. *Cerebellum*, 13, 9-16.
- Neau, J. P., Arroyo-Anllo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P. y Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurol. Scand.*, 102 (6), 363-70.
- Nieto, A., Correia, A., De Nóbrega, E., Montón, F. y Barroso, J. (2013) Cognition in Late Onset Friedreich Ataxia. *Cerebellum*, 12, doi: 504-512, 10.1007/s12311-013-0457-z
- Nieto, A., Correia, R., De Nóbrega, E., Montón, F., Hess, S. y Barroso, J. (2012). Cognition in Friedreich Ataxia. *Cerebellum*, 11, 834-844.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

- Nieto, A., Hernández-Torres, A., Pérez-Flores, J., Montón, F. (2018) Depressive symptoms in Friedreich ataxia. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 18, 1, 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.11.004>
- Noreau, A., Dupré, N. Bouchard, J. P., Dion, P. A. y Rouleau, G. A. (2013) Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. En M. Manto, D.L. Gruol, J.D. Schmahmann, N. Koibuchi y F. Rossi (Eds.). *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (pp. 2193-2267). Nueva York: Springer.
- Notermans, N.C., Van Dijk, G.W., Van der Graaf, Y., Van Gijn, J. y Wokke, J.H. (1994). Measuring ataxia: quantification based on the standard neurological examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 222-6.
- Oppenheimer, D.R. (1979). Brain lesions in Friedreich's ataxia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 6(2), 173-176.
- Pagani, E., Ginestroni, A., Della Nave, R., Agosta, F., Salvi, F., DeMichele, G. et al. (2010). Assessment of brain white matter fiber bundle atrophy in patients with Friedreich ataxia. *Radiology*, 255 (3), 882-889.
- Palau, F., De Michele, G., Vilchez, J.J., Pandolfo, M., Monros, E., Coccozza, S. et al. (1995). Early onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol.*, 37, 359-62.
- Pandolfo, M. (1999). Friedreich's ataxia: clinical aspects and pathogenesis. *Semin Neurol.*, 19(3), 311-21.
- Pandolfo, M. (2009). Friedreich ataxia: The clinical picture. *J. Neurol.*, 256 (Supl. 1), 3-8.
- Pandolfo, M. y Montermini, L. (1998) Prenatal diagnosis of Friedreich ataxia. *Prenat Diagn.* 18: 831-833.
- Patel, M., Isaacs, C.J., Seyer, L., Brigatti, K., Gelbard, S., Strawser, C., Foerster, D., et al. (2016) Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(9): 684-694. doi:10.1002/acn3.332

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Peterburs, J., Bellebaum, C., Koch, B., Schwarz, M. y Daum, I. (2010). Working Memory and Verbal Fluency Deficits Following Cerebellar Lesions: Relation to Interindividual Differences in Patient Variables. *Cerebellum*, 9 (3), 375–383.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., y Raichle, M.E. (1989). Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J. Cogn. Neurosci.*, 1 (2), 153-170.
- Peyser, J.M., Rao, S.M., LaRocca, N.G. y Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol.*, 47, 94-7.
- Pianese, L., Turano, M., Lo Casale, M.S., De Biase, I., Giacchetti, M., Monticelli, A., et al. (2004) Real time PCR quantification of frataxin mRNA in the peripheral blood leucocytes of Friedreich ataxia patients and carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75:1061–1063. doi: 10.1136/jnnp.2003.028605
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., y Troster, A.I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499-1503.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and predictions. *Neurology*, 41, 685-91.
- Ravizza, S. M., McCormick, C. A., Schlerf, J. E., Justus, T., Ivry, R. B. y Fiez, J. A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, 129 (Pt 2), 306-320.
- Ravizza, S.M. y Ivry, R.B. (2001). Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *J cogn Neurosci.*, 13, 285-97.
- Reetz, K., Dogan, I., Costa, A.S., Dafotakis, M., Fedosov, K., Giunti, P., et al. (2015) Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*; 174–82
- Reetz, K., Dogan, I., Hilgers, R., Giunti, P., Mariotti, C., Durr, A., et al. (2016) Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study. *Lancet Neurol.* 15: 1346–54

Regner, S.R., Wilcox, N., Friedman, L.S., Seyer, L., Schadt, K., Brigatti, K.B., Perlman, S. et al. (2012) Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures: Natural History Evaluation in 410 Participants. *J Child Neurol.* 27(9): 1152–1158. doi:10.1177/0883073812448462.

Rezende, T.J.R., Martinez, A.R.M., Faber, I., Giroto, K., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G., et al., (2017) Structural Signature of Classical Versus Late-Onset Friedreich's Ataxia by Multimodality Brain MRI. *Human Brain Mapping* 38:4157–4168. doi: 10.1002/hbm.23655

Rezende, T.J.R., Silva, C.B., Yasuda, C.L., Campos, B.M., D'Abreu, A., Cendes, F., et al. (2016) Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study Shows Progressive Pyramidal and Callosal Damage in Friedreich's Ataxia. *Movement Disorders*, 31, (1), 70-78.

Richter, S., Gerwig, M., Aslan B., Wilhelm, H., Schoch, B., Dimitrova, A., et al. (2007) Cognitive functions in patients with MR-defined chronic focal cerebellar lesions. *J Neurol* 254:1193–1203 doi: 10.1007/s00415-006-0500-9

Rizzo, G., Tonon, C., Valentino, M. L., Manners, D., Fortuna, F., Gellera, C., et al. (2011). Brain diffusion-weighted imaging in Friedreich's ataxia. *Movement Disorders*, 26 (4), 705-712.

Rossi, F., Gianola, S. y Corvetti, L. (2006) The strange case of Purkinje axon regeneration and plasticity. *Cerebellum* 5:174–182

Rötig, A., DeLonlay, P., Chretien, D., Françoise, F., Koenig, M. y Rustin, P. (1997) Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nature Genetics.* 17 (2), 215-217. doi: 10.1038/ng1097-215

Saccà, F., Costabile, T., Abate, F., Liguori, A., Paciello F., Pane, C., et al. (2017) Normalization of timed neuropsychological tests with the PATA rate and nine-hole pegboard tests. *J Neuropsychol.* 1-13. doi: 10.1111/jnp.12125

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Santoro, L., De Michele, G., Perretti, A., Crisci, C., Coccozza, S., Cavalcanti, F., et al. (1999) Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 66:93–96.
- Sayah, S., Rotgé, J.Y., Francisque, H., Gargiulo, M., Czernecki, V., Justo, D., et al. (2018) Personality and Neuropsychological Profiles in Friedreich Ataxia. *The Cerebellum*. 17, (2), 204–212.
- Schmahmann, J. (2013) Cerebellar Cognitive Affective Syndrome and the Neuropsychiatry of the Cerebellum. En M. Manto, D.L. Gruol, J.D. Schmahmann, N. Koibuchi y F. Rossi (Eds.). *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (pp. 1717-1751). Nueva York: Springer.
- Schmahmann, J. D. y Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121 (Pt 4), 561-579.
- Schmahmann, J.D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol.*, 48, 1178-87.
- Schöls, L., Amoiridis, G., Przuntek, H., Frank, G., Epplen, J.T. y Epplen, C. (1997). Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain*, 120, 2131-40.
- Schuhfried, G. (1992). *Vienna Reaction Unit* (manual). Austria: Schuhfried Ges.m.b.H.
- Schweizer, T. A., Alexander, M. P., Gillingham, S., Cusimano, M. y Stuss, D. T. (2010). Lateralized cerebellar contributions to word generation: A phonemic and semantic fluency study. *Behavioural Neurology*, 23, 31–37.
- Selvadurai, L.P., Harding, I.H., Corben, L.A., Stagnitti, M.R., Storey, E., Egan, G.F., et al., (2016) Cerebral and cerebellar grey matter atrophy in Friedreich ataxia: the IMAGE-FRDA study. *J Neurol*. 263, (11), 2215–2223 doi:10.1007/s00415-016-8252-7
- Sharma, R., De Biase, I., Gómez, M., Delatycki, M.B., Ashizawa, T., y Bidichandani, S.I. (2004) Friedreich Ataxia in Carriers of Unstable Borderline GAA Triplet-Repeat Alleles. *Ann Neurol*; 56:898–901

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Silveri, M. C., Di Betta, A. M., Filippini, V., Leggio, M. G. y Molinari, M. (1998a). Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain*, 121, 2175-87.
- Silveri, M. C., V., Leggio, M. G. y Molinari, M. (1998b). The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology*, 44 (11), 2047-2050.
- Skeel, R.L., Crosson, B., Nadeau, S.E., Algina, J., Bauer, R.M. y Fennell, E.B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson´s disease. *Neuropsychologia*, 39, 962-971.
- Snodgrass, J.G. y Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J. Exp. Psychol.*, [Hum. Learn.] 6, 174-215.
- Solbach, K., Kraff, O., Minnerop, M., Becke, A., Schölsf, L., Gizewskii, E. R., et al. (2014). Cerebellar pathology in Friedreich´s ataxia: Atrophied dentate nuclei with normal iron content. *NeuroImage Clin.*, 6, 93-99.
- Stefanescu, M. R., Dohnalek, M., Maderwald, S., Thürling, M., Minnerop, M., Beck, A., et al. (2015) Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3, SCA6 and Friedreich´s ataxia. *Brain*, 138, 1182-1197.
- Stoodley, C. J. y Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44 (2), 489-501.
- Stoodley, C. J. y Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 46 (7), 831-844.
- Stoodley, C. J., Valera, E. M. y Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive Tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, 59 (2), 15560-1570.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-62.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Tai, G., Corben, L., Gurrin, L., Yiu, E., Churchyard, A., Fahey, M., et al. (2015) A study of up to 12 years of follow-up of Friedreich ataxia utilising four measurement tools. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 86:660–666. doi:10.1136/jnnp-2014-308022
- Tedesco, A. M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Lupo, M., Molinari, M. y Leggio, M. G. (2011). The cerebellar cognitive profile. *Brain*, 134, 3672-3686.
- Tieleman, A., Seurinck, R., Deblaere, K., Vandemaele, P., Vingerhoets, G. y Achten, E. (2005). Stimulus pacing affects the activation of the medial temporal lobe during a semantic classification task: an fMRI study. *NeuroImage*, 26 (2), 565-572.
- Timmann, D. y Daum, I. (2010). How consistent are cognitive impairments in patients with cerebellar disorders? *Behavioural Neurology* 23 (1-2), 81-100.
- Tomasi, D., Caparelli, E. C., Chang, L. y Ernst, T. (2005). fMRI-acoustic noise alters brain activation during working memory tasks. *NeuroImage*, 27 (2), 377-386.
- Tsou, A.Y., Paulsen, E.K., Lagedrost, S.J., Perlman, S.L., Mathews, K.D., Wilmot, G.R., et al., (2011). Mortality in Friedreich Ataxia. *Journal of the Neurological Sciences*. 307 (1), 46-49. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.023
- Urlich, H., Norman, R.M. y Lloyd, O.C. (1957) Suprasegmental lesions in Friedreich's ataxia. *Confin Neurol*. 17:360–71.
- Van Swieten, J.C., Koudstaal, P.K., Visser, M.C., Schouten, H.J.A., y Van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.
- Vankan, P. (2013). Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *Journal of Neurochemistry*, 126 (Supl. 1), 11-20.
- Vázquez, C. y Sanz, J. (1997). Fiabilidad y valores normativos de la versión española del Inventario para la Depresión de Beck de 1978 (Reliability and norm data of the Spanish version of the 1978 Beck Depression Inventory). *Clinica y Salud*, 8, 403-422.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

- Vieira-Karuta, S.M., Raskin, S., Neto, A.C., Gasparetto, E.L., Doring, T., Ghizoni, E.A. (2015) Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics analysis in Friedreich's ataxia patients. *Parkinsonism and Related Disorders*. 21, 505-508. doi: /10.1016/j.parkreldis.2015.02.021
- Villanueva-Haba, V., Garcés-Sánchez, M., Bataller, L., Palau, F. y Vílchez, J. (2001). Neuroimaging study with morphometric analysis of hereditary and idiopathic ataxia. *Neurología*, 16(3), 105-11.
- Vingerhoets, G., Lange, F. D., Vandemaele, P., Deblaere, K. y Achten, E., (2002). Motor imagery in mental rotation: an fMRI study. *NeuroImage*, 17 (3), 1623-1633.
- Wallesch, C.W. y Horn, A. (1990). Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cognition*, 14 (1), 19-25.
- Wechsler, D. (1997a). Wechsler Adult Intelligence Scale- Third Edition. Administration and Scoring Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, USA.
- Wechsler, D. (1997b). Wechsler Memory Scale- Third Edition. Technical Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, USA.
- Wedding, I.S., Kroken, M., Henriksen, S.P., Selmer, K.K., Fiskerstrand, T., Knappskog, P.M., Berge, T., et al. (2015) Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10:108; doi: 10.1186/s13023-015-0328-4
- White, M., Lalonde, R. y Botez-Marquard, T. (2000). Neuropsychologic and neuropsychiatric characteristics of patients with Friedreich´s ataxia. *Acta Neurol Scand.*, 102, 222-6
- Wollmann, T., Barroso, J., Montón, F.I. y Nieto Barco, A. (2002). Neuropsychological test performance of patients with Friedreich´s ataxia. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 24 (5), 677-86.
- Zalesky, A., Akhlaghi, H., Corben, L. A., Bradshaw, J. L., Delatycki, M. B., Storey, E., et al. (2014). Cerebello-cerebral connectivity deficits in Friedreich ataxia. *Brain Struct. Funct.*, 219 (3), 969-981.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

IV. APÉNDICES

178

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE I.

Correlaciones entre la progresión neurológica de la enfermedad y variables clínicas y genéticas de la enfermedad.

	DURACIÓN		EDAD DE INICIO	
	r	p	r	p
GAA1	-.11	.59	-.78	<.001
GAA2	-.01	.93	-.53	.006
Cambio en síntomas visuales	.04	.81	.38	.03
Cambio en síntomas auditivos	-.31	.09	.34	.07
Cambio en escala Rankin de Incapacidad	-.25	.17	-.15	.41
Cambio en Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa	-.30	.10	-.42	.02

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE II.

Correlaciones entre variables genéticas y neuropsicológicas

	VARIABLES GENÉTICAS			
	GAA1		GAA2	
	r	p	r	p
Cambio Tiempo de Decisión Simple	.07	.75	.12	.57
Cambio Tiempo Motor Simple	-.37	.09	-.31	.16
Cambio Tiempo de Decisión con Interferencia	-.19	.40	-.26	.25
Cambio Tiempo Motor con Interferencia	-.18	.43	-.28	.21
Cambio Lámina 1 Stroop	.51	.017	.39	.07
Cambio Lámina 2 Stroop	.30	.17	.27	.22
Cambio Lámina 3 Stroop	.19	.39	.00	.99
Cambio Fluidez Semántica	.14	.48	-.09	.66
Cambio Cubos Fácil Estándar	-.12	.65	.00	.97
Cambio Cubos Fácil Extendido	-.10	.71	-.05	.83
Cambio Cubos Fácil Prolongado	.06	.81	.10	.69
Cambio Cubos Difícil Estándar	-.30	.25	-.15	.55
Cambio Cubos Difícil Extendido	-.17	.51	-.03	.91
Cambio Cubos Difícil Prolongado	.13	.69	.24	.47
Cambio Cubos Simples Estándar	-.05	.85	-.17	.51
Cambio Cubos Simples Extendido	.21	.41	-.38	.13
Cambio Cubos Complejos Estándar	.09	.78	.22	.51
Cambio Cubos Complejos Extendido	.11	.73	.25	.44
Cambio Cubos Complejos Prolongado	.08	.82	.32	.40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE III.

Correlaciones entre variables neurológicas y neuropsicológicas

	VARIABLES NEUROLÓGICAS			
	Escala Rankin de Incapacidad		Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa	
	r	p	r	p
Cambio Tiempo de Decisión Simple	.06	.76	.40	.048
Cambio Tiempo Motor Simple	.32	.12	.53	.007
Cambio Tiempo de Decisión con Interferencia	-.12	.56	.19	.36
Cambio Tiempo Motor con Interferencia	-.04	.85	.16	.46
Cambio Lámina 1 Stroop	.02	.91	.22	.30
Cambio Lámina 2 Stroop	-.07	.73	.07	.72
Cambio Lámina 3 Stroop	.29	.16	.11	.58
Cambio Fluidez Semántica	.37	.07	-.01	.93
Cambio Cubos Fácil Estándar	.35	.08	.26	.21
Cambio Cubos Fácil Extendido	-.03	.87	-.36	.13
Cambio Cubos Fácil Prolongado	-.14	.57	-.37	.12
Cambio Cubos Difícil Estándar	-.21	.40	-.40	.09
Cambio Cubos Difícil Extendido	-.04	.87	-.35	.15
Cambio Cubos Difícil Prolongado	-.12	.61	-.39	.10
Cambio Cubos Simples Estándar	-.52	.06	-.52	.06
Cambio Cubos Simples Extendido	.18	.47	-.00	.98
Cambio Cubos Complejos Estándar	.18	.45	.19	.42
Cambio Cubos Complejos Extendido	-.53	.06	-.62	.024
Cambio Cubos Complejos Prolongado	-.52	.06	-.53	.05

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AFOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE IV.

Modelos de regresión para el Test de Stroop (Duración y Disartria).

Criterio: LÁMINA 1				
	β	SE	t	p
Duración	-0.30	0.25	-2.57	.01
Disartria	-0.39	3.00	-3.32	.00

Criterio: LÁMINA 2				
	β	SE	t	p
Duración	-0.34	0.18	-2.70	.01
Disartria	-0.23	2.10	-1.84	.07

Criterio: LÁMINA 3				
	β	SE	t	p
Duración	-0.23	0.12	-1.67	.10
Disartria	-0.16	1.44	-1.15	.25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE V.

Modelos de regresión para el Fluidez verbal (Duración y Edad).

Criterio: FLUIDEZ SEMÁNTICA				
	β	SE	t	p
Duración	-0.56	-0.26	-4.14	.00
Edad	0.10	0.03	0.71	.48

Criterio: FLUIDEZ DE ACCIONES				
	β	SE	t	p
Duración	-0.44	-0.26	-3.18	.00
Edad	-0.06	-0.03	-0.41	.68

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

APÉNDICE VI.

Modelos de regresión para el Fluidez verbal (Duración y Disartria).

Criterio: FLUIDEZ FONÉTICA				
	β	SE	t	p
Duración	-0.30	0.12	-2.40	.02
Disartria	-0.23	1.53	-1.80	.08

Criterio: FLUIDEZ SEMÁNTICA				
	β	SE	t	p
Duración	-0.30	0.12	-2.40	.02
Disartria	-0.24	1.53	-1.80	.08

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE VII.

Modelos de regresión para Cubos-9 tiempo prolongado (Duración y Edad).

	Criterio: CUBOS DIFÍCIL TIEMPO PROLONGADO			
	β	SE	t	p
Duración	-0.54	0.16	-3.70	.00
Edad	0.02	0.11	0.17	.87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE VIII.

Modelos de regresión para Cubos Simples tiempo estándar (Duración y Edad).

Criterio: CUBOS SIMPLES TIEMPO ESTÁNDAR				
	β	SE	t	p
Duración	-0.50	0.03	-3.36	.00
Edad	-0.00	0.02	-0.00	.99

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE IX.

Modelos de regresión para Cubos Simples tiempo extenso (Duración y Edad).

	Criterio: CUBOS SIMPLES TIEMPO EXTENSO			
	β	SE	t	p
Duración	-0.43	-0.07	-2.86	.01
Edad	-0.04	-0.00	-0.28	.78

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28

Tesis Doctoral: Evolución del estado cognitivo en la Ataxia de Friedreich.

APÉNDICE X.

Modelos de regresión para Cubos Simples tiempo prolongado (Duración y Edad).

Criterio: CUBOS SIMPLES TIEMPO PROLONGADO				
	β	SE	t	p
Duración	-0.35	0.03	-2.35	.02
Edad	-0.06	0.02	-1.38	.17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

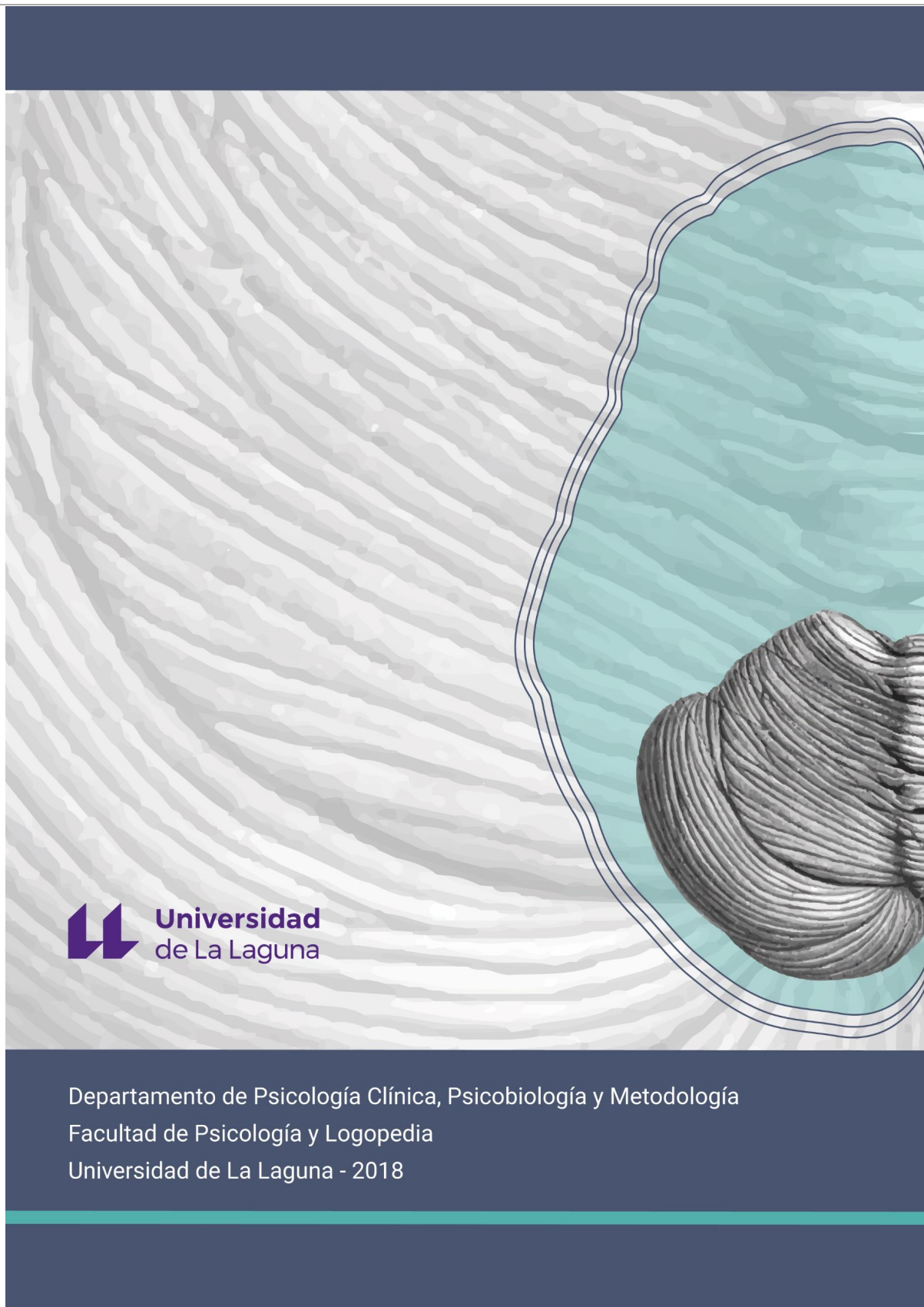
Código de verificación: AfOjCd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28



Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología
Facultad de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna - 2018

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1700548

Código de verificación: AfoJcd5c

Firmado por: Atteneri Hernández Torres
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 14/12/2018 00:53:37

María Antonia Nieto Barco
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

14/12/2018 08:18:28