

Curso 2010/11
HUMANIDADES Y CIENCIAS SOCIALES/10
I.S.B.N.: 978-84-15287-58-2

ERIKA VANESA DE NÓBREGA HERNÁNDEZ

**Ataxia de Friedreich:
estudio de las funciones cognitivas y su relación
con parámetros de resonancia magnética**

Directores

MARÍA ANTONIETA NIETO BARCO
JOSÉ BARROSO RIBAL



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonieta Nieto Barco, directora de esta Tesis, quien despertó en mí el interés por la Neuropsicología y la investigación. Agradezco su portentosa maestría en el quehacer científico, sus valiosas aportaciones a lo largo de la dirección de este trabajo y su entrega y entusiasmo por este proyecto.

Al Dr. José Barroso Ribal, codirector de este estudio, quien, también, despertó en mí el interés por la investigación y a quien debo mi formación en la práctica clínica. Agradezco sus inestimables contribuciones y orientaciones.

A ambos, gracias por haberme brindado la oportunidad de embarcarme en este proyecto tan fascinante, en el que hemos puesto tanta ilusión y esfuerzo. Trabajar a vuestro lado ha sido un gran privilegio, gracias por todo lo que he podido aprender.

Al Dr. Fernando Montón, artífice de este estudio. Agradezco su labor de coordinación de los diferentes servicios y hospitales, así como la anamnesis y la exploración neurológica de los pacientes. Gracias por su interés e implicación en este trabajo, su rigurosidad y por su disponibilidad constante para ayudar.

Al Dr. Berciano, al Dr. Arpa y a todo el personal de los servicios de Neurología de los hospitales Marqués de Valdecilla y La Paz, por facilitarme el acceso a los pacientes, por su interés y colaboración en el estudio y por toda su amabilidad.

A todos los participantes en este estudio, en especial, a los pacientes, que han hecho posible este trabajo. Gracias por su colaboración y por demostrarme, sin percatarse, que el vaso siempre puede verse medio lleno, a pesar de las circunstancias.

Al Dr. Vicente Martín, por tantas tardes en busca de imágenes óptimas. Estimo su paciencia, su sentido del humor y sus ganas de colaborar.

Al Dr. Manuel De Vega, al Dr. Alberto Domínguez y a su equipo de investigación, por su colaboración y sus interesantes aportaciones en la elaboración del protocolo de valoración lingüística.

A la Dra. Tone Wollman Engeby y a la Dra. María del Pino Sánchez, sus Tesis Doctorales me han guiado en este trabajo. Gracias Pino por tus consejos y tu dedicación durante mi entrenamiento en las técnicas de análisis de imagen.

A la Dra. Stephany Hess Medler, por tantas otras tardes de análisis. Gracias por tu paciencia, tus ganas de colaborar y por alegrarte cuando obteníamos resultados interesantes.

A la Dra. Elena Gámez Armas, por su constante interés por la evolución de este estudio. Agradezco su apoyo y sus palabras de ánimo.

A la Dra. Teresa Olivares, al Dr. Sergio Hernández y a la Dra. Rosario Santacruz, por contribuir a mi formación durante mis primeros años de doctorado.

Al Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI), especialmente a Víctor M. Romeo y a Juan Carlos Siverio, por la informatización de los programas de investigación utilizados en este trabajo y por estar siempre dispuestos a resolver contratiempos con buen humor.

A todos mis compañeros de equipo. En especial, a mi compañero de viaje, Iván Galtier, por tantos años de trabajo, aprendizaje y experiencias compartidas que con tanto afecto recordaré. Otro agradecimiento, con especial cariño, a María Sabucedo, por tantos buenos momentos que nunca olvido, a pesar de la distancia. También, a Nira Jiménez, Yaiza Molina y, en especial, a Vanesa, por su ayuda con los estudios de fiabilidad para el análisis de las imágenes de RM.

A Margarita Cabrera Delgado y María del Carmen García Herrera, por creer en mí desde el primer día, por todo el apoyo y la confianza.

A todos mis amigas/os. Especialmente, a Esther Guimerá Valladares y Elena González Capote, por el sentido del humor, el optimismo y por comprender mis ausencias.

Gracias a mis tíos y primos, por todo el apoyo mostrado. Un agradecimiento especial a Betty y Félix, nunca olvidaré todo lo que han hecho por mí.

Gracias, también, a mi segunda familia, Pilar, Beatriz y Guillermo, especialmente, a mis niñas, Gema y Beatriz, que con su inocencia y su alegría me han animado mucho a finalizar este estudio.

A mis abuelos Julio y Lola, por ser dos de mis pilares. A ustedes les debo haber remontado las malas etapas y haber llegado a esta meta. Gracias por sus sabios consejos y por todo el apoyo que me han dado siempre. Por fin, podremos compartir muchas más tardes juntos.

A mi hermano, por compartir todas mis tristezas y alegrías, por devolverme el entusiasmo cuando lo he perdido y por estar siempre ahí.

A mi madre, ¿cómo agradecerte tanto? No hay palabras que puedan expresarlo. A ti te debo tantas cosas...Gracias por tu gran capacidad de lucha y superación y por tu grandeza como persona. Estoy muy orgullosa de ti. Tu ayuda y apoyo es, siempre, incondicional. Siempre estás ahí. Sin ti, este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por todo lo que he podido aprender y sigo aprendiendo de ti. GRACIAS POR TODO.

A Víctor, mi enciclopedia, mi mejor amigo, mi compañero de vida, mi Romeo. Eres tantas cosas. Gracias por todo lo que has hecho por mí. Gracias por tu comprensión en todos mis malos momentos y por apoyarme en todas las decisiones tomadas a lo largo de estos años. A ti te dedico este trabajo, porque es tan tuyo como mío, porque nadie como tú ha compartido los sacrificios que ha supuesto en nuestro día a día. Gracias. Lo mejor de todo este camino ha sido encontrarte.

Mi gratitud y estima para todos ellos y muchos más que sin haber sido citados han hecho posible este trabajo.

Este trabajo ha sido realizado gracias a una Beca Caja Canarias de Investigación
para la realización de Tesis Doctoral

(Convocatorias 2003-2006)

ATAXIA DE FRIEDREICH:

**ESTUDIO DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS Y SU
RELACIÓN CON PARÁMETROS DE RESONANCIA
MAGNÉTICA**

ÍNDICE
I. MARCO TEÓRICO

1. Introducción	3
2. El cerebelo	5
2.1. Estructura del cerebelo.....	5
2.1.1. Aspecto macroscópico.....	5
2.1.2. Estructura interna.....	7
2.1.2.1. Corteza cerebelosa.....	8
2.1.2.2. Sustancia blanca.....	10
2.1.2.3. Núcleos intracerebelosos.....	11
2.2. Conexiones del cerebelo.....	13
2.2.1. Fibras aferentes.....	13
2.2.2. Fibras eferentes.....	17
2.3. Funciones cognitivas del cerebelo.....	21
2.3.1. Evidencias anatómicas e investigación animal.....	22
2.3.2. Estudios con técnicas de neuroimagen funcional.....	29
2.3.2.1. Estudios de activación.....	29
2.3.2.2. Estudios basales.....	42
2.3.3. Estudios clínicos.....	46
2.3.3.1. Del “Mutismo Cerebeloso” al “Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo”.....	46
2.3.3.2. Funciones cognitivas alteradas tras lesión cerebelosa focal.....	50
2.3.4. Trastornos del desarrollo.....	59
2.4. Trastornos psiquiátricos.....	63
3. Ataxias cerebelosas heredodegenerativas	68
3.1. Definición y clasificación.....	68
3.1.1. Ataxias cerebelosas progresivas de inicio precoz (EOCA).....	70
3.1.1.1. Ataxia de Friedreich.....	70
3.1.1.2. Síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich.....	77
3.1.2. Ataxia cerebelosa progresiva con herencia autosómica dominante (ADCA).....	78
3.1.3. Ataxia cerebelosa progresiva del adulto esporádica e idiopática (ILOCA).....	80
3.2. Estudios neuropatológicos y de neuroimagen estructural en la Ataxia de Friedreich y síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich.....	81
3.3. Estudios de neuroimagen funcional en la Ataxia de Friedreich y síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich.....	94
3.4. Perfil neuropsicológico de la Ataxia de Friedreich y síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich.....	99
3.4.1. Afectación cognitiva.....	99
3.4.2. Trastornos afectivos.....	110
3.4.3. Relación del estado cognitivo con datos de neuroimagen y clínicos.....	115

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. Planteamiento del problema	119
2. Método	125
2.1. Sujetos.....	125
2.1.1. Estudio cognitivo.....	125
2.1.2. Estudio de neuroimagen.....	130
2.2. Material.....	131
2.2.1. Instrumentos para el examen cognitivo	131
2.2.1.1. Descripción de los instrumentos.....	134
2.2.1.1.1. Screening global, velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo.....	134
2.2.1.1.2. Funciones ejecutivas y conceptualización.....	140
2.2.1.1.3. Memoria declarativa y aprendizaje.....	145
2.2.1.1.4. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas.....	150
2.2.1.1.5. Lenguaje.....	154
2.2.1.1.6. Estado de ánimo.....	160
2.2.1.1.7. Preferencia manual.....	161
2.2.2. Resonancia Magnética Nuclear (RM).....	161
2.3. Procedimiento.....	163
2.3.1. Valoración cognitiva.....	163
2.3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RM).....	165
2.3.2.1. Adquisición de las imágenes y selección de los cortes.....	165
2.3.2.2. Binarización y cuantificación de las imágenes.....	169
2.3.2.3. Fiabilidad de la técnica de binarización y cuantificación de las imágenes RM.....	174
3. Resultados	176
3.1. Estudio cognitivo.....	176
3.1.1. Estudio de pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich (FA): de inicio clásico y tardío.....	177
3.1.1.1. Screening global: estado cognitivo general y estado de ánimo.....	178
3.1.1.2. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo.....	179
3.1.1.3. Funciones ejecutivas y conceptualización.....	182
3.1.1.4. Memoria declarativa y aprendizaje.....	188
3.1.1.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas.....	192
3.1.1.6. Lenguaje.....	196
3.1.1.7. Efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo.....	201
3.1.2. Estudio de pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA).....	202
3.1.2.1. Screening global: estado cognitivo general y estado de ánimo.....	202
3.1.2.2. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo.....	204
3.1.2.3. Funciones ejecutivas y conceptualización.....	207
3.1.2.4. Memoria declarativa y aprendizaje.....	212
3.1.2.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas.....	218
3.1.2.6. Lenguaje.....	223
3.1.2.7. Efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo.....	229

3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RM).....	231
3.2.1. Fosa posterior.....	231
3.2.2. Atrofia del cerebelo.....	232
3.2.3. Atrofia de la protuberancia.....	234
3.2.4. Atrofia de la médula espinal cervical.....	234
3.2.5. Atrofia supratentorial.....	235
3.3. Relación de los parámetros clínicos con los hallazgos cognitivos y de neuroimagen.....	235
3.3.1. Pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich (FA).....	236
3.3.2. Pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA).....	239
3.4. Análisis de regresión lineal.....	240
4. Discusión.....	242
4.1. Perfil cognitivo y hallazgos de neuroimagen.....	242
4.1.1. Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA).....	242
4.1.2. Ataxia de Friedreich de inicio tardío (LOFA).....	257
4.1.3. Pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA).....	263
4.2. Relación entre los parámetros de neuroimagen y los resultados cognitivos.....	271
4.3. Discusión final.....	272
III.CONCLUSIONES.....	279
IV.BIBLIOGRAFÍA.....	285
V. ANEXOS	
Anexo 1. Datos individuales de los pacientes del estudio en edad de inicio y duración de la enfermedad, diagnóstico clínico y genético y características no esenciales para el diagnóstico clínico de la enfermedad.....	323
Anexo 2. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: signos de afectación cerebelosa. Características individuales de los pacientes de estudio.....	329
Anexo 3. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: trastornos oculomotores. Características individuales de los pacientes de estudio.....	333
Anexo 4. Escala de Ataxia de Nobile-Orazio y Escala de Rankin de Incapacidad. Características individuales de los pacientes de estudio.....	337
Anexo 5. Pruebas post-hoc: variables neuropsicológicas.....	341
Anexo 6. Análisis de covarianza: efecto de la edad sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich de inicio clásico y tardío.....	353
Anexo 7. Análisis de covarianza: efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich de inicio clásico y tardío.....	357
Anexo 8. Análisis de covarianza: efecto del Test de Información sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA).....	361
Anexo 9. Análisis de covarianza: efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA).....	365
Anexo 10. Análisis de covarianza: efecto de la edad sobre los parámetros de atrofia de RM.....	369
Anexo 11. Pruebas post-hoc: parámetros de RM.....	373
Anexo 12. Análisis factorial: tamaño del cerebelo.....	377

ÍNDICE DE TABLAS

1.	Principales vías cerebelosas aferentes.....	16
2.	Principales vías cerebelosas eferentes.....	20
3.	Clasificación clinicogenética de las ataxias hereditarias.....	70
4.	Ataxia de Friedreich: criterios diagnósticos.....	72
5.	Estudios de RM en la Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA): porcentaje de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales.....	86
6.	Estudios de RM en la Ataxia de Friedreich de inicio tardío (LOFA): porcentaje de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales.....	88
7.	Estudios de RM en Ataxia de inicio temprano no Friedreich con reflejos retenidos (EOCARR): porcentaje de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales.....	93
8.	Estudios del perfil neuropsicológico en la Ataxia de Friedreich.....	112
9.	Estudios del perfil neuropsicológico en la Ataxia de Friedreich (continuación)...	113
10.	Estudios del perfil neuropsicológico en la Ataxia de Friedreich (continuación)...	114
11.	Características demográficas de los sujetos del estudio.....	126
12.	Edad de inicio de la enfermedad y duración de la misma.....	127
13.	Escalas neurológicas.....	129
14.	Grado de afectación en las Escalas de Ataxia de Nobile-Orazio y de Rankin de Incapacidad.....	130
15.	Características demográficas de los sujetos del estudio de RM.....	131
16.	Listado de pruebas neuropsicológicas administradas agrupadas por funciones...	133
17.	Ejemplo de anáforas no-ambiguas y ambiguas.....	159
18.	Tipo de oraciones de relativo.....	160
19.	Orden de administración del protocolo amplio de pruebas neuropsicológicas (Formas A y B).....	164
20.	Orden de administración del protocolo corto de pruebas neuropsicológicas (Formas A y B).....	165
21.	Características de las imágenes procesadas y parámetros de cuantificación.....	167
22.	Número de pacientes empleados para medir los diferentes parámetros de RM....	168
23.	RM: análisis de fiabilidad del método de cuantificación. Correlaciones.....	175

Estudio de pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich (FA): de inicio clásico y tardío (LOFA)

24.	Escalas generales del estado cognitivo y del estado de ánimo.....	178
25.	Distribución de pacientes y controles según las puntuaciones en el BDI.....	179
26.	Tiempo de reacción (PC-Vienna System).....	180
27.	Tests de atención y memoria de trabajo.....	181
28.	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST).....	182
29.	Test de Semejanzas (WAIS-III).....	182
30.	Test de Stroop.....	183
31.	Tareas de fluidez verbal ante consignas.....	184
32.	Características clínicas y demográficas de los dos subgrupos de pacientes FA, formados en función de la gravedad de la disartria.....	186
33.	Fluidez verbal ante consignas: pacientes (FA) con y sin disartria.....	186

34.	Correlaciones entre las medidas de fluidez verbal ante consignas y tiempo de reacción simple en el grupo de pacientes FA.....	188
35.	Textos (WMS-III).....	188
36.	TAVEC: aprendizaje y recuerdo.....	190
37.	10/36 SRT: 5 ensayos de aprendizaje.....	191
38.	Test de Orientación de Líneas (JL OT).....	192
39.	Test de Reconocimiento de Caras (FRT).....	192
40.	Test de Minnesota.....	193
41.	Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): puntuación total.....	194
42.	Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): diseños simples y complejos.....	194
43.	Test de Construcción con Cubos (WAIS-III): tiempo invertido en las tareas de control.....	195
44.	Correlaciones entre la ejecución de los pacientes FA y LOFA en el Test de Construcción de Cubos y las tareas de control, tareas visoperceptiva y visoespacial.....	195
45.	Denominación: sustantivos y acciones.....	196
46.	Generación de acciones por asociación semántica: errores.....	198
47.	Anáforas: aciertos.....	199
48.	Oraciones de relativo: aciertos.....	201

Estudio de pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA)

49.	Escalas generales del estado cognitivo y del estado de ánimo.....	203
50.	Distribución de pacientes y controles según las puntuaciones en el BDI.....	204
51.	Tiempo de reacción (PC-Vienna System).....	205
52.	Tests de atención y memoria de trabajo: CPT y PASAT.....	205
53.	Tests de atención y memoria de trabajo: test de Dígitos y Localización espacial (WMS-III).....	206
54.	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST).....	207
55.	Test de Semejanzas (WAIS-III).....	208
56.	Test de Stroop.....	208
57.	Tareas de fluidez verbal ante consignas.....	209
58.	Características clínicas y demográficas de los dos subgrupos de pacientes, formados en función de la gravedad de la disartria.....	211
59.	Fluidez verbal ante consignas: pacientes EOCA-No FA con y sin disartria.....	211
60.	Correlaciones entre las medidas de fluidez verbal ante consignas y tiempo de reacción simple en el grupo de pacientes EOCA-No FA.....	212
61.	Textos (WMS-III).....	212
62.	TAVEC: aprendizaje y recuerdo.....	214
63.	TAVEC: perseveraciones.....	215
64.	10/36 SRT: 3 ensayos de aprendizaje.....	216
65.	10/36 SRT: ensayos 4 y 5.....	216
66.	Correlaciones entre la ejecución del total de 3 ensayos en el 10/36 SRT y los trastornos oculomotores, la memoria de trabajo visual y la percepción visoespacial.....	217
67.	10/36 SRT: recuerdo demorado y reconocimiento.....	217
68.	Test de Orientación de Líneas (JLOT).....	218
69.	Test de Reconocimiento de Caras (FRT).....	219
70.	Test de Minnesota.....	220

71.	Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): puntuación total.....	221
72.	Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): diseños simples y complejos.....	222
73.	Test de Construcción con Cubos (WAIS-III): tareas de control.....	222
74.	Correlaciones entre la ejecución de los pacientes EOCA-No FA en el Test de Construcción de Cubos y las tareas de control, tareas visoperceptiva y visoespacial.....	223
75.	Denominación: sustantivos y acciones.....	224
76.	Generación de acciones por asociación semántica: errores.....	225
77.	Anáforas: aciertos.....	227
78.	Oraciones de relativo: aciertos.....	228
79.	Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes muestran un deterioro del rendimiento.....	230
80.	Resonancia magnética: medida de superficie de la fosa posterior.....	232
81.	Resonancia magnética: medidas de superficie del cerebelo.....	232
82.	Resonancia magnética: medidas de superficie relativas del cerebelo.....	233
83.	Resonancia magnética: atrofia de la protuberancia.....	234
84.	Resonancia magnética: atrofia de la médula espinal cervical.....	234
85.	Resonancia magnética: indicadores de atrofia supratentorial.....	235
86.	Correlaciones entre los principales parámetros clínicos (pacientes FA clásico)...	236
87.	Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos (pacientes FA inicio clásico).....	237
88.	Correlaciones entre los principales parámetros clínicos (pacientes LOFAs).....	238
89.	Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos (pacientes FA inicio tardío).....	238
90.	Correlaciones entre los principales parámetros clínicos (pacientes EOCA-No FA).....	239
91.	Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos (pacientes EOCA-No FA).....	240
92.	Resonancia magnética: descripción del factor extraído del análisis factorial.....	241
93.	Análisis de regresión lineal: variables de neuroimagen y tareas neuropsicológicas.....	241

ÍNDICE DE FIGURAS

1.	División del cerebelo por lóbulos.....	6
2.	A. Corte sagital medial a través del cerebro, poniendo de relieve el vermis cerebeloso. B. Vermis cerebeloso mostrando los 10 lobulillos del cerebelo....	7
3.	Corteza cerebelosa.....	9
4.	Sección transversal esquemática a través de la protuberancia y el cerebelo, ilustrando la situación de los núcleos cerebelosos profundos.....	12
5.	Test de Stroop.....	143
6.	10/36 <i>Spatial Recall Test</i> (10/36 SRT).....	149
7.	Test de Orientación de Líneas (JLOT).....	150
8.	Revised Minnesota Paper Form Board Test.....	152
9.	RM: Delimitación de la fosa posterior y medida del diámetro de la protuberancia (C-D).....	170
10.	RM: Cuantificación de la atrofia del vermis cerebeloso.....	171
11.	RM: Segmentación y subdivisión del vermis cerebeloso.....	172
12.	Cuantificación de la atrofia supratentorial. Sistema ventricular.....	173
13.	Cuantificación de la atrofia supratentorial. Segmentación del cuerpo caloso..	174
14.	Tareas de fluidez verbal ante consignas: pacientes FA y LOFA.....	185
15.	Tareas de fluidez verbal ante consignas: pacientes FA con y sin disartria.....	187
16.	Textos: recuerdo inmediato y tras demora, aprendizaje, porcentaje de retención y reconocimiento: pacientes FA y LOFA.....	189
17.	TAVEC: aprendizaje y recuerdo con demora (libre y con claves): pacientes FA y LOFA.....	190
18.	10/36 SRT: ensayos de aprendizaje y recuerdo espontáneo: pacientes FA y LOFA.....	191
19.	Denominación de sustantivos y acciones: pacientes FA y LOFA.....	197
20.	GAAS: pacientes FA y LOFA.....	198
21.	TRA: pacientes FA y LOFA.....	200
22.	TCOR: pacientes FA y LOFA.....	201
23.	Tareas de fluidez verbal ante consignas: pacientes FA y EOCA-No FA.....	210
24.	Textos: recuerdo inmediato y tras demora, aprendizaje, porcentaje de retención y reconocimiento: pacientes FA y EOCA-No FA.....	213
25.	TAVEC: aprendizaje y recuerdo libre y con claves semánticas: pacientes FA y EOCA-No FA.....	214
26.	10/36 SRT: ensayos de aprendizaje y recuerdo espontáneo: pacientes FA y EOCA-No FA.....	218
27.	Denominación de sustantivos y acciones: pacientes FA y EOCA-No FA.....	224
28.	GAAS: pacientes FA y EOCA-No FA.....	226
29.	TRA: pacientes FA y EOCA-No FA.....	227
30.	TCOR: pacientes FA y EOCA-No FA.....	229

I. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de un siglo, sabemos que el cerebelo es una estructura importante para el movimiento. Tras una lesión cerebelosa podemos ver al paciente caminar de forma inestable y tener dificultades para realizar actos motores, aparentemente simples, como tocar con un dedo la punta de su nariz. En las últimas décadas, sin embargo, el concepto sobre el papel del cerebelo ha cambiado para incluir, también, la posible participación de esta estructura en procesos no motores, procesos cognitivos de alto nivel, como el lenguaje, la memoria, etc.

La investigación que está dando apoyo a este cambio sobre el rol del cerebelo se está desarrollando en diversas líneas. Por un lado, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de las conexiones cerebelosas, tanto de las vías aferentes corticopontinas y pontocerebelosas, a través de las cuales el cerebelo recibe información de la corteza cerebral, como de las conexiones eferentes cerebelo-tálamo-corteza cerebral, que avalan la participación del cerebelo en algunas funciones cognitivas. Por otro lado, en la investigación con humanos, los estudios con neuroimagen funcional y los estudios sobre los efectos del daño cerebeloso han aportado un importante número de datos a favor de la implicación del cerebelo en los procesos cognitivos.

Las ataxias cerebelosas heredodegenerativas constituyen un amplio grupo de trastornos que comparten, como síntoma principal, la presencia de ataxia, a consecuencia de la afectación cerebelosa. El estudio de estos trastornos puede ser una importante fuente de datos sobre las consecuencias de la degeneración del cerebelo sobre el funcionamiento cognitivo. Nuestro interés se centra en la Ataxia de Friedreich (FA), una ataxia de herencia autosómica recesiva para la que, recientemente, se ha identificado el genotipo (expansión del triplete GAA en el gen X25, localizado en el cromosoma 9q13). En la actualidad, la identificación de esta mutación genética constituye la prueba esencial para el diagnóstico de la misma.

A pesar de ser la más frecuente de las ataxias hereditarias, apenas ha recibido atención desde el campo de estudio de la Neuropsicología. Además, los escasos estudios

cognitivos y de neuroimagen, incluido el realizado por nuestro grupo de investigación, se han realizado mayoritariamente antes de la identificación del defecto molecular que la define. Nuestra investigación se sitúa, precisamente, en esta cuestión. Pretendemos estudiar el perfil de afectación cognitiva y morfológica de los pacientes con el genotipo confirmado de Ataxia de Friedreich, así como analizar las relaciones existentes entre ambos.

Además, estudiaremos a un grupo de enfermos con ataxia cerebelosa de inicio temprano (EOCA) con un fenotipo similar a la Ataxia de Friedreich pero que no presentan el defecto genético característico de la enfermedad.

El presente trabajo, por tanto, tiene dos vertientes complementarias. Por un lado, pretende contribuir al establecimiento del cuadro clínico global de la Ataxia de Friedreich definiendo su perfil cognitivo y su relación con los parámetros de imagen. Por otro lado, en la medida en que podamos extraer conclusiones acerca de los déficits neuropsicológicos resultantes de la degeneración del cerebelo y sus conexiones, contribuirá, también, a ampliar nuestro conocimiento sobre la implicación del cerebelo en las funciones cognitivas.

2. EL CEREBELO

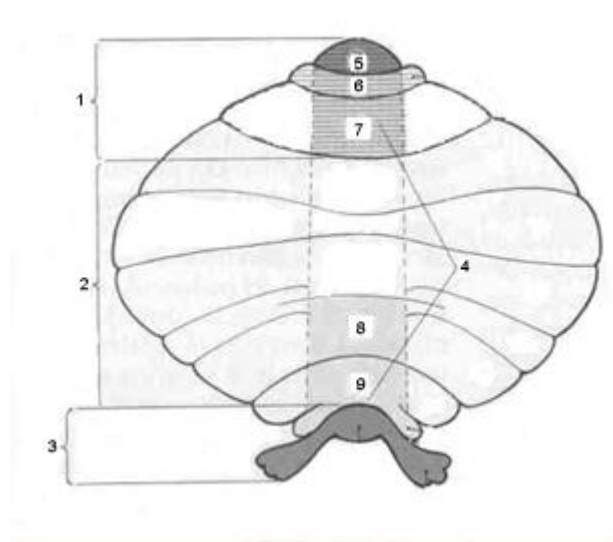
2.1. ESTRUCTURA DEL CEREBELO

2.1.1. ASPECTO MACROSCÓPICO

El cerebelo ocupa la mayor parte de la fosa craneal posterior. Está separado del cerebro, situado por encima, por la tienda del cerebelo y consta de dos hemisferios unidos por un vermis central. Anteriormente, existe un espacio amplio ocupado por la protuberancia, la parte superior del bulbo raquídeo y el IV ventrículo. Posteriormente, se encuentra una estrecha escotadura media que aloja la hoz del cerebelo. El cerebelo está unido al tronco del encéfalo, a ambos lados, por los pedúnculos cerebelosos (superior, medio e inferior). El techo del IV ventrículo es la zona situada entre los pedúnculos.

Macroscópicamente, se puede dividir en tres lóbulos principales que, a su vez, se diferencian desde el punto de vista filogenético (figura 1): a) El **lóbulo anterior**, que constituye la parte superior del cerebelo y está separado del lóbulo posterior por la cisura primaria, b) el **lóbulo posterior (medio)**, entre las cisuras primaria y uvulonodular (posterolateral) y, c) el **lóbulo floculonodular**, situado por detrás de la cisura uvulonodular. Una cisura horizontal profunda separa las superficies superior e inferior del cerebelo, pero no tiene importancia morfológica ni funcional (Snell, 2003).

El lóbulo floculonodular es la parte más antigua del cerebelo y recibe sus principales aferencias del aparato vestibular; por lo que se asocia, funcionalmente, con el sistema vestibular. Por consiguiente, se le denomina arquicerebelo o vestibulocerebelo. El lóbulo anterior apareció más tarde en la evolución que el vestibulocerebelo, y su principal aferencia procede de las extremidades a través de las conexiones espinales; por lo tanto, recibe el nombre de paleocerebelo o espinocerebelo. Está relacionado funcionalmente con los movimientos groseros de la cabeza y el cuerpo. El lóbulo posterior es la parte más reciente y tiene conexiones muy importantes con la corteza cerebral; por ello, recibe el nombre de neocerebelo o cerebrocerebelo. Se asocia, funcionalmente, a los movimientos voluntarios finos.



1	LÓBULO ANTERIOR	4	EL VERMIS	7	EL CULMEN
2	LÓBULO POSTERIOR	5	LA LÍNGULA	8	LA PIRÁMIDE
3	LÓBULO FLOCULONODULAR	6	LOBULILLO CENTRAL	9	LA ÚVULA

Figura 1. División del cerebelo por lóbulos. El cerebelo se supone extendido en un plano (Kahle W, Leonhard H y Platzer W, 1994).

La corteza del cerebelo se encuentra organizada en numerosos pliegues o folia, denominada lobulillos, que están separados entre sí por cisuras. Cada folia o lobulillo tiene un centro de sustancia blanca, que se irradia a partir del vértice del techo del cuarto ventrículo, y una cobertura externa de sustancia gris, de tal modo que el cerebelo, en un corte en el plano sagital medial, tiene un aspecto ramificado, que se ha denominado “árbol de la vida” (figura 2). De ahí el nombre de folia (hojas) en lugar de circunvalaciones que se utiliza para describir los plegamientos corticales.

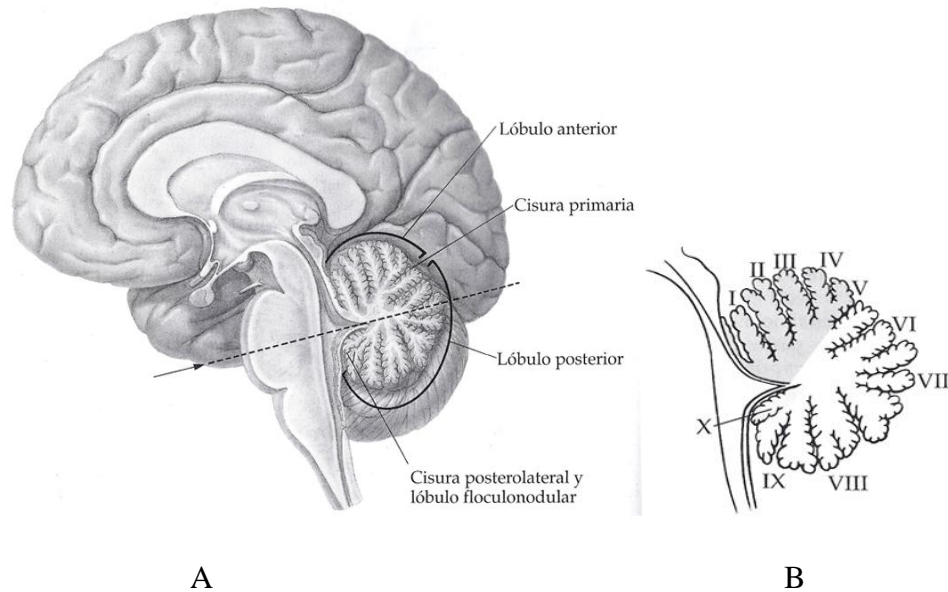


Figura 2. A. Corte sagital medial a través del cerebro, poniendo de relieve el vermis cerebeloso. B. Vermis cerebeloso mostrando los 10 lobulillos del cerebelo. Los lobulillos I a V comprenden el lóbulo anterior, del VI al IX el lóbulo posterior, y el X el lóbulo floculonodular. (Reproducido de John H. Martin, 1997).

Las observaciones clínicas y datos obtenidos con PET han demostrado que es posible dividir la corteza cerebelosa en tres áreas funcionales a nivel motor. La corteza del vermis influye en los movimientos del eje mayor del cuerpo, es decir, el cuello, los hombros, el tórax, el abdomen y las caderas. Inmediatamente lateral al vermis está la denominada zona intermedia del hemisferio cerebeloso. Se ha demostrado que esta área controla los músculos de las partes distales de las extremidades, sobre todo las manos y los pies. La zona lateral de cada hemisferio cerebeloso parece estar vinculada con el planeamiento de movimientos secuenciales de todo el cuerpo y participa en la evaluación consciente de los errores del movimiento (Snell, 2003).

2.1.2. ESTRUCTURA INTERNA

La estructura interna del cerebelo está formada por sustancia gris y sustancia blanca. La sustancia gris recubre la superficie del cerebelo, siguiendo el trayecto de las

laminillas o surcos, aunque también, en el interior de la sustancia blanca de cada hemisferio, se encuentra en pequeñas agregaciones denominados núcleos intracerebelosos.

2.1.2.1. Corteza cerebelosa

La corteza cerebelosa es uniforme en todas las regiones del cerebelo, presentando tres capas: molecular, ganglionar y granulosa.

La capa o estrato molecular es la más externa, pobre en células, y se compone de dos tipos de neuronas, las células estrelladas externas y las células estrelladas internas o células en cesto, que contactan con las células de Purkinje.

La capa ganglionar es una capa delgada constituida por las células de Purkinje. La célula de Purkinje, es la neurona mayor y más característica del cerebelo. Tienen forma de vasija y están dispuestas en una sola capa. Estas células muestran una estricta configuración geométrica: forman una fila de células, dispuestas a intervalos regulares, entre las capas molecular y granulosa y su denso árbol dendrítico (se calcula que una sola célula de Purkinje posee unas 60.000 sinapsis espinosas) se extiende a través de toda la capa molecular, donde sufren una ramificación profusa. Las ramas primarias y secundarias son lisas y las ramas siguientes están cubiertas por gruesas espinas dendríticas, las cuales forman contactos sinápticos con las fibras paralelas derivadas de los axones de las células granulosas. Los axones de las células de Purkinje pasan a través de la capa granulosa para entrar en la sustancia blanca, donde adquieren una vaina de mielina, y terminan mayoritariamente haciendo sinapsis en alguno de los núcleos intracerebelosos. Sin embargo, una minoría de axones de las células de Purkinje se dirige directamente a los núcleos vestibulares del tronco encefálico, sin hacer sinapsis en los núcleos intracerebelosos. Puesto que los axones de las células de Purkinje son los únicos que penetran en la sustancia blanca, es evidente que todos los impulsos nerviosos que entran en la corteza cerebelosa deben converger en estas células para llegar a las vías cerebelosas eferentes.

La **capa granulosa** es muy rica en neuronas pequeñas, densamente empaquetadas, denominadas granos o células granulosas, que tienen de tres a cinco dendritas terminadas en un engrosamiento en forma de garra que hace contacto sináptico con aferencias de fibras musgosas. Su fino axón asciende verticalmente hasta la capa molecular, atravesando la capa de Purkinje, y se divide en “T”, dando lugar a las conocidas como fibras paralelas que discurren longitudinalmente y hacen sinapsis con las espinas dendríticas de las células de Purkinje. Entre estas células se detectan ocasionalmente elementos más grandes, células neurogliales y células de Golgi (células estrelladas profundas). Éstas son de mayor tamaño que los granos y se distribuyen dispersamente en la capa granulosa, preferentemente cerca de las células de Purkinje. Las dendritas de las células de Golgi se ramifican en la capa molecular y sus axones también se dividen en ramas que hacen sinapsis con las dendritas de las células granulosas.

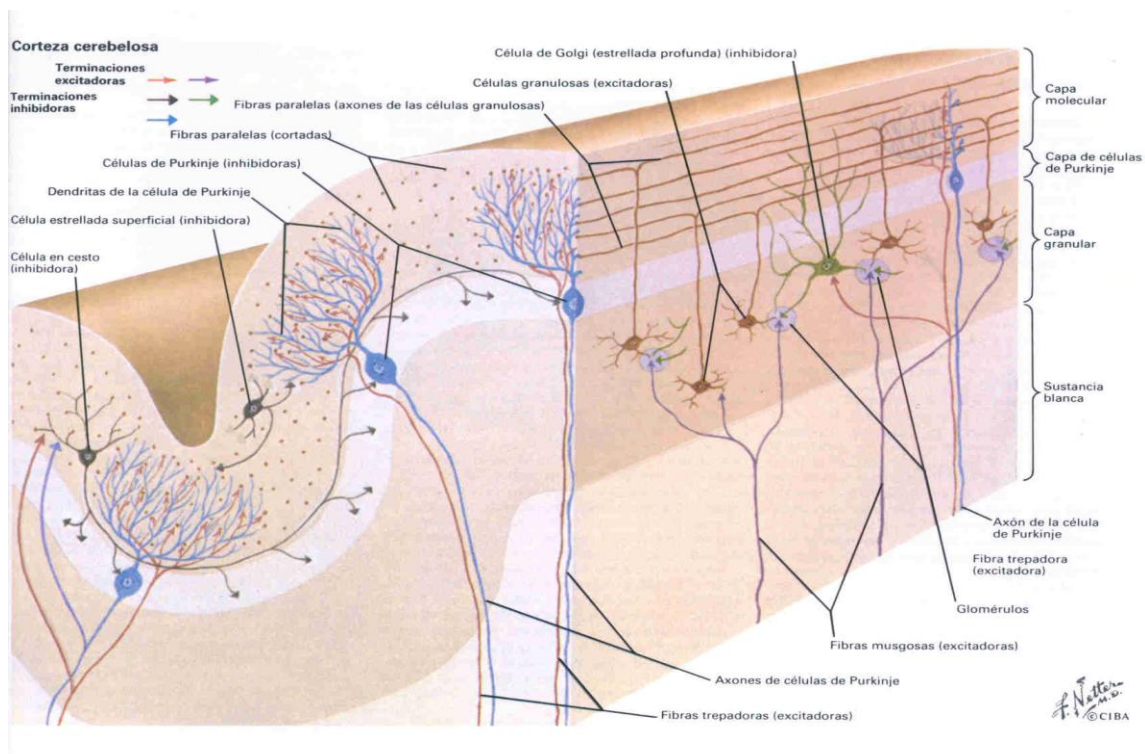


Figura 3. Corteza cerebelosa (reproducido de Netter FH, 1987)

2.1.2.2. Sustancia blanca

Bajo las tres capas corticales está situada la sustancia blanca cerebelosa. La sustancia blanca contiene axones que entran y salen de la corteza. Hay una pequeña cantidad de sustancia blanca en el vermis (árbol de la vida) y una gran cantidad en cada hemisferio cerebeloso. Está compuesta por tres tipos de fibras: intrínsecas, aferentes y eferentes.

Fibras intrínsecas: no abandonan el cerebelo, sino que conectan entre sí diferentes regiones del mismo, tanto intra como inter-hemisféricas.

Fibras aferentes: forman la mayor parte de la sustancia blanca. Entran en el cerebelo, principalmente a través de los pedúnculos cerebelosos inferiores y medios, aunque también del pedúnculo cerebeloso superior, y prosiguen hasta la corteza cerebelosa. Las fibras aferentes son de dos tipos: fibras musgosas gruesas y fibras trepadoras. Las fibras trepadoras se originan en la oliva inferior (en la médula oblongada) y, por tanto, son las fibras terminales de los tractos olivocerebelosos. Entran en la capa molecular de la corteza, donde se ramifican y hacen sinapsis excitadoras con las dendritas de las células de Purkinje. Cada fibra trepadora proyecta a alrededor de 10 células de Purkinje, aunque cada una de ellas recibe aferencias de una única fibra trepadora. Algunas ramas colaterales de las fibras trepadoras hacen sinapsis con células estrelladas y en cesto adyacentes, así como con los núcleos cerebelosos profundos. Por otra parte, las fibras musgosas, el segundo tipo de fibra aferente, que son las fibras terminales de los demás tractos aferentes, ejercen un efecto excitador mucho más difuso. La mayoría de las vías aferentes cerebelosas terminan en forma de fibras musgosas. Estas fibras se ramifican en la sustancia blanca y luego terminan en el interior de la capa granulosa en estructuras encapsuladas por glía llamadas glomérulos. En cada glomérulo, la fibra musgosa forma sinapsis excitadoras con las dendritas de las células granulosas (a través de las que puede estimular a miles de células de Purkinje) y de Golgi. También tienen ramas colaterales que terminan en los núcleos cerebelosos profundos.

Fibras eferentes: toda la actividad cortical cerebelosa es conducida centralmente a través de los axones de las células de Purkinje. Estos axones, mayoritariamente, hacen sinapsis en los núcleos cerebelosos. Las neuronas de los núcleos abandonan el cerebelo, bien a través del pedúnculo cerebeloso superior (núcleos dentado, emboliforme y globoso) o bien a través del pedúnculo cerebeloso inferior (núcleo del fastigio). Algunas células de Purkinje ubicadas en el lóbulo flocculonodular y en partes del vermis pasan por alto los núcleos cerebelosos y abandonan el cerebelo sin hacer sinapsis.

La función del resto de las células de la corteza cerebelosa, es decir de las células estrelladas externas, en cesto y de Golgi, parece ser que consiste en servir como interneuronas inhibitorias. Se cree que limitan el área de corteza excitada y el grado de excitación de las células de Purkinje producido por las aferencias de las fibras trepadoras y musgosas.

2.1.2.3. Núcleos intracerebelosos

Una sección transversal del cerebelo permite distinguir la corteza y núcleos del cerebelo. Empotrados dentro de la sustancia blanca y a cada lado de la línea media del cerebelo se encuentran cuatro masas de sustancia gris: los núcleos cerebelosos profundos. Están compuestos por grandes neuronas multipolares con dendritas que tienen ramificaciones simples. Los axones forman la eferencia cerebelosa en los pedúnculos cerebelosos superiores e inferiores. Desde la zona lateral a la medial, los núcleos intracerebelosos son cuatro: núcleo dentado, emboliforme, globoso y del fastigio o del techo (figura 4). Estos núcleos cerebelosos profundos son elementos clave en el circuito neural del cerebelo.

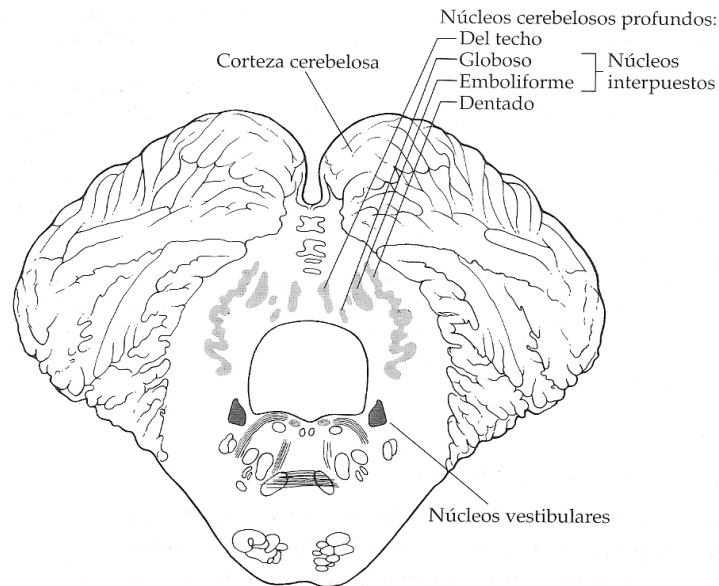


Figura 4. Sección transversal esquemática a través de la protuberancia y el cerebelo, ilustrando la situación de los núcleos cerebelosos profundos. El plano se muestra en la línea discontinua de la figura 2. En los mamíferos inferiores los núcleos globoso y emboliforme forman una estructura única conocida como núcleo interpósito (reproducido de John H. Martin, 1997).

El núcleo dentado muestra a la sección la apariencia de una cinta plegada de sustancia gris en forma de U (hilio del núcleo dentado). Es el más grande de los núcleos cerebelosos. En él terminan las fibras de la mayor parte de la corteza de los hemisferios cerebelosos y de él parten fibras eferentes, que abandonan el núcleo para formar gran parte del pedúnculo cerebeloso superior.

El núcleo emboliforme es ovoide y está ubicado medialmente al núcleo dentado, cubriendo parcialmente su hilio. Las aferencias del núcleo emboliforme, provienen de la corteza situada entre vermis y hemisferio y sus eferencias se dirigen al tálamo a través del pedúnculo cerebeloso superior.

El núcleo globoso consiste en uno o más grupos de células redondeadas que se ubican medialmente al núcleo emboliforme. Recibe también fibras de la corteza vermiana y sus eferencias terminan en núcleos de la médula oblongada.

Los núcleos del techo o fastigio se sitúan en la profundidad de la sustancia blanca, cerca de la línea media en la sustancia blanca del vermis y próximo al techo del

IV ventrículo. Recibe fibras de la corteza del vermis, los núcleos vestibulares y la oliva y, a su vez, manda fibras a los núcleos vestibulares y otras formaciones grises de la médula oblongada.

2.2. CONEXIONES DEL CEREBELO

El cerebelo posee una amplia red de conexiones aferentes y eferentes, tanto corticales como subcorticales.

2.2.1. FIBRAS AFERENTES

Las fibras aferentes del cerebelo provienen desde tres zonas: la corteza cerebral, la médula espinal y el nervio vestibular. Se recogen en la tabla 1.

Fibras aferentes cerebelosas desde la corteza cerebral

La corteza cerebral envía información al cerebelo por tres vías: la vía corticopontocerebelosa, la vía cerebroolivocerebelosa y la vía cerebrolenticocerebelosa.

Vía corticopontocerebelosa: constituye la principal vía de aferencia de la corteza cerebral al cerebelo. Las fibras corticopontinas nacen de las células nerviosas de los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital de la corteza cerebral, tanto de áreas sensitivomotoras como de asociación del córtex prefrontal dorsolateral y dorsomedial, región parietal posterior, región temporal superior, córtex parahipocampal posterior y giro cingulado. Descienden a través de la corona radiada y la cápsula interna y terminan en los núcleos pontinos. Los núcleos pontinos dan origen a las fibras transversas de la protuberancia (fibras musgosas), que atraviesan la línea media e ingresan en el hemisferio cerebeloso opuesto a través del pedúnculo cerebeloso medio.

Vía cerebroolivocerebelosa: las fibras corticoolivares nacen de los diferentes lóbulos cerebrales y descienden a través de la corona radiada y la cápsula interna para terminar bilateralmente en los núcleos olivares inferiores. Los núcleos olivares inferiores dan origen a las fibras que cruzan la línea media y entran en el hemisferio cerebeloso opuesto a través del pedúnculo cerebeloso inferior. Estas proyecciones son las que terminan como fibras trepadoras en la corteza cerebelosa. Están organizadas topográficamente y alcanzan a todas las regiones del córtex cerebeloso.

Vía cerebrorreticulocerebelosa: las fibras corticorreticulares nacen de las células nerviosas de muchas áreas de la corteza cerebral, particularmente de las áreas sensitivomotoras. Descienden para terminar en la formación reticular del mismo lado y del lado opuesto en la protuberancia y bulbo raquídeo. Las células de la formación reticular dan origen a las fibras reticulocerebelosas que ingresan en el hemisferio cerebeloso del mismo lado a través de los pedúnculos cerebelosos inferior y medio. Esta conexión es importante para el control del movimiento voluntario.

Fibras aferentes cerebelosas desde la médula espinal

Las fibras aferentes procedentes de la médula espinal conducen, sobre todo, impulsos de los receptores de estiramiento de los músculos y tendones, aunque algunos estudios han revelado que algunos impulsos exteroceptivos, tales como el tacto, también llegan al cerebelo, aunque las vías que los conducen no son totalmente conocidas.

Las fibras del tracto espinocerebeloso anterior, ingresan en el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso superior y terminan como fibras musgosas en la corteza cerebelosa. Transmiten información musculoarticular desde los husos musculares, los órganos tendinosos y los receptores articulares de las extremidades superiores e inferiores. También se cree que el cerebelo recibe información desde la piel por este tracto. El tracto espinocerebeloso posterior accede al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso inferior y termina en la corteza cerebelosa (ipsilateral mayoritariamente), como fibras musgosas. Transmite información del tronco y las extremidades inferiores. Finalmente, el tracto cuneocerebeloso ingresa en el hemisferio cerebeloso del mismo

lado a través del pedúnculo cerebeloso inferior y transmite información de la extremidad superior y la parte superior del tórax.

Fibras aferentes cerebelosas desde el nervio vestibular

El nervio vestibular recibe información del oído interno relacionada con el movimiento y la posición con relación a la gravedad. El nervio vestibular envía muchas aferencias directamente hacia el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso inferior del mismo lado. Otras fibras aferentes vestibulares pasan primero hacia los núcleos vestibulares del tronco encefálico, donde hacen sinápsis y relevo hacia el cerebelo. Ingresan en el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso inferior del mismo lado. Todas las fibras aferentes desde el oído interno terminan como fibras musgosas en el lóbulo floculonodular del cerebelo.

Otras fibras aferentes

Además, se encuentran en estudio otras vías aferentes, entre ellas las que se proyectan directamente en los núcleos intracerebelosos y las posibles conexiones aferentes desde el tectum y el núcleo rojo. Algunos de los hallazgos existentes sugieren una vía rubrocerebelosa, que se inicia en la corteza cerebral, se dirige al núcleo rojo y, de ahí, directamente a los núcleos intracerebelosos contralaterales. Otra aferencia en estudio la constituyen unas fibras tectocerebelosas, con origen en los tubérculos cuadrigéminos inferior y superior, relevo en los núcleos de la protuberancia y penetración en el cerebelo, a través del pedúnculo cerebeloso superior.

La oliva inferior es una estructura que recibe información desde múltiples vías ascendentes y descendentes del sistema nervioso central, entre ellas la médula espinal, núcleos de la médula oblongada, mesencéfalo, tálamo, núcleo caudado, corteza cerebral y cerebelo. También existe una proyección ipsilateral desde la región parvocelular del núcleo rojo hacia la oliva inferior, cuyo destino puede estar en el núcleo dentado cerebeloso contralateral. Esta aferencia formaría parte de un circuito neural de retroalimentación (Leiner et al, 1993), ya que, a su vez, el núcleo dentado del cerebelo

envía información hacia la región parvocelular del núcleo rojo, tal como veremos más adelante.

Además de los dos tipos de aferencias cerebelosas (musgosas y trepadoras), se ha descrito un tercer tipo de aferencia, las fibras aminérgicas. Sus características morfológicas son diferentes a las anteriores. Se puede clasificar en vías noradrenérgicas y serotoninérgicas, en función del neurotransmisor que producen y liberan. Las proyecciones noradrenérgicas se originan en el *locus coeruleus* y las aferencias serotoninérgicas en los *núcleos de rafe*. Existen evidencias de que ambos tipos de proyecciones terminan en diversas regiones del cortex cerebeloso, así como en los núcleos interocerebelosos (Gilman et al, 1981).

Tabla 1. Principales vías cerebelosas aferentes (adaptado de Snell, 2003)

Origen		Vía	Destino	Función
Desde la corteza cerebral	Lóbulos frontal, parietal, temporal, occipital y sistema límbico	Corticopontocerebelosa	Vía núcleos pontinos y fibras musgosas hacia la corteza cerebelosa	Transmite el control desde la corteza cerebral Posible función cognitiva, en estudio
	Lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital	Cerebroolivocerebelosa	Vía núcleos olivares inferiores y fibras trepadoras hacia la corteza cerebelosa	Transmite el control desde la corteza cerebral Posible función cognitiva, en estudio
	Áreas sensitivomotoras	Cerebrorreticulocerebelosa	Vía formación reticular	Transmite el control desde la corteza cerebral
Desde la médula espinal	Husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares	Espinocerebelosa anterior	Vía fibras musgosas hacia la corteza cerebelosa	Transmite información desde músculos y articulaciones
	Husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares	Espinocerebelosa posterior	Vía fibras musgosas hacia la corteza cerebelosa	Transmite información desde músculos y articulaciones
	Husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares	Cuneocerebelosa	Vía fibras musgosas hacia la corteza	Transmite información desde músculos y articulaciones de la extremidad superior
Desde el nervio vestibular	Utriculo, sáculo y conductos semicirculares	Nervio vestibular	Vía fibras musgosas hacia la corteza del lóbulo floculonodular	Transmite información de la posición y el movimiento de la cabeza
Otras fibras aferentes	Núcleo rojo y techo	Otras vías aferentes	Corteza cerebelosa	Transmite información desde el mesencéfalo

2.2.2. FIBRAS EFERENTES

Toda la eferencia de la corteza cerebelosa ocurre a través de los axones de las células de Purkinje. La mayoría de los axones de estas células terminan haciendo sinapsis con las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos, cuyos axones constituyen el flujo eferente desde el cerebelo. Algunos axones de las células de Purkinje salen directamente del cerebelo hacia el núcleo vestibular lateral. La eferencia del vermis se proyecta hacia el fastigio, las regiones intermedias de la corteza lo hacen hacia los núcleos globoso y emboliforme, y el hemisferio cerebeloso lateral se proyecta hacia el núcleo dentado. Sus eferencias se proyectan al complejo vestibular y la formación reticular, al núcleo rojo y al tálamo, respectivamente.

Las vías cerebelosas eferentes son cuatro: fastigiovestibular, fastigiorreticular, globoso-emboliforme-rúbrica y dentotalámica.

Vía fastigiovestibular

Los axones de las neuronas del núcleo fastigio discurren a través del pedúnculo cerebeloso inferior y terminan proyectándose sobre las neuronas del núcleo vestibular lateral de ambos lados. Debe recordarse que algunos axones de las células de Purkinje se proyectan directamente hacia el núcleo vestibular lateral. Las neuronas de este núcleo forman el tracto vestibuloespinal. El núcleo fastigio ejerce una influencia facilitadora principalmente sobre el tono muscular extensor homolateral.

Vía fastigiorreticular

Los axones de las neuronas del núcleo fastigio discurren a través del pedúnculo cerebeloso inferior y hacen sinapsis con neuronas de la formación reticular. Los axones de estas neuronas influyen en el tono muscular homolateral a través del tracto reticuloespinal.

Vía globoso-emboliforme-rúbrica

Los axones de las neuronas de los núcleos globoso y emboliforme discurren a través del pedúnculo cerebeloso superior y cruzan la línea media hacia el lado opuesto en la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores. Las fibras terminan haciendo sinapsis con células del núcleo rojo contralateral, que dan origen a los axones del tracto rubroespinal. De nuevo, esta vía se decusa en el tracto rubroespinal. Los núcleos globoso y emboliforme influyen en la actividad motora homolateral (facilitan la tonicidad de los músculos flexores).

Vía dentotalámica

Los axones de las neuronas del núcleo dentado discurren a través del pedúnculo cerebeloso superior y cruzan la línea media hacia el lado opuesto en la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores. Estas fibras hacen sinapsis con células del núcleo ventrolateral del tálamo contralateral. Los axones de las neuronas talámicas ascienden a través de la cápsula interna y la corona radiada y terminan en el área motora primaria de la corteza cerebral. La función de esta vía es coordinar la actividad muscular del mismo lado del cuerpo. Recientemente, se ha demostrado que el núcleo dentado también conecta con otros núcleos talámicos como el dorsomedial, ventromedial y núcleos intralaminares (Carpenter, 1964; Gilman et al, 1981; Leiner et al, 1986). A su vez, estos núcleos proyectan a áreas corticales de asociación (Leiner et al, 1986; Middleton y Strick, 1994, 1997; Shmahmann, 1991). Se ha propuesto que alcanzan la corteza motora, premotora y prefrontal, la corteza parietal posterior y el giro temporal superior. Una de las cuestiones sin resolver con respecto a la circuitería cerebro-cerebelosa es la de identificar cuáles son las áreas corticales a las que proyectan esos otros núcleos talámicos y qué aferencias tienen su origen en el cerebelo. Se han producido importantes avances en este sentido, íntimamente relacionados con la posible función cognitiva del cerebelo. Por ello, lo trataremos con más detalle en el apartado dedicado a este tema.

Otras fibras eferentes

Existe una vía dentado-rúbrica, en la cual los axones del núcleo dentado discurren a través del pedúnculo cerebeloso superior y cruzan la línea media hacia el lado opuesto, en la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores. Terminan haciendo sinapsis con las células del núcleo rojo contralateral, principalmente en su región parvocelular, cuyas neuronas se proyectan a la oliva inferior, constituyendo el origen del tracto rubro-olivar. Por otra parte, también existen evidencias de que los núcleos dentado, y también interpósito, envían fibras contralaterales hacia otras regiones del mesencéfalo ricas en dopamina, esto es, al área del tegmento dorsal ventral, sustancia negra y núcleo interpeduncular. Estas conexiones pueden tener importantes implicaciones en cuanto a un posible control del cerebelo sobre la actividad catecolaminérgica del cerebro. Concretamente, se conoce que la sustancia negra proyecta fibras nerviosas hacia el neocórtex y éste, a su vez, hacia la corteza frontal. Del mismo modo se han observado eferencias del núcleo fastigio al *locus coeruleus*, fuente de vías noradrenérgicas ascendentes (Botez et al, 1993). Estas eferencias se encuentran en estudio y las evidencias provienen, principalmente, del estudio de especies animales inferiores.

Los núcleos globoso y emboliforme, también forman parte del sistema eferente del pedúnculo cerebeloso superior y, al igual que el núcleo dentado, proyectan fibras que, tras la decusación de los pedúnculos cerebelosos, se dirigen al tálamo y posteriormente a la corteza cerebral, siguiendo la vía dentotalámica.

También existen evidencias de que el núcleo fastigio, al igual que los demás núcleos intracerebelosos, puede afectar a la actividad neuronal del córtex cerebral y regiones paralímbicas, a través de sus proyecciones (Carpenter, 1964; Gilman et al, 1981; Schmahmann, 1991; Botez-Marquard et al, 1996). Se trata de algunas fibras, originadas en el núcleo fastigio, que se decusan dentro del cerebelo y se dirigen a determinados núcleos del tálamo contralateral.

Por otro lado, desde los estudios de Ramón y Cajal (1909), se conoce la existencia de un haz de fibras que desciende desde la decusación de los pedúnculos cerebelosos

superiores, además del que asciende hacia el tálamo. A través de este haz, las neuronas de los núcleos dentado, globoso y emboliforme pueden proyectarse a diversos núcleos del tronco cerebral y, probablemente, a la médula espinal. Esta división descendente incluye una proyección directa a la oliva inferior (Gilman et al, 1981) y a otros núcleos (reticulotegmentarios y reticulares paramedianos) que, a su vez, se proyectan al cerebelo, constituyendo diferentes sistemas de retroalimentación.

También se ha sugerido la existencia de una conexión directa del núcleo dentado con el complejo nuclear del motor ocular común, ejemplo único de fibra cerebelosa eferente que se proyecta directamente a una neurona motora inferior (Carpenter, 1964) ejerciendo su influencia sobre los movimientos oculares lentos (de seguimiento) y rápidos (sacádicos).

Tabla 2. Principales vías cerebelosas eferentes (adaptado de Snell, 2003)

Origen	Vía	Destino	Función
Núcleo globoso y emboliforme	Globoso emboliforme-rúbrica	Hacia el núcleo rojo contralateral, luego a través del tracto rubroespinal cruzado hacia las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal	Influye en la actividad motora homolateral
Núcleo fastigio	Fastigiovestibular	Principalmente hacia los núcleos vestibulares laterales homolaterales y contralaterales; el tracto vestibuloespinal hacia las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal	Influye en el tono de los músculos extensores homolaterales
Núcleo fastigio	Fastigiorreticular	Hacia las neuronas de la formación reticular; el tracto reticuloespinal hacia las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal	Influye en el tono muscular homolateral
Núcleo dentado	Dentotalámica	Hacia el núcleo ventrolateral contralateral del tálamo, luego hacia la corteza cerebral motora contralateral; el tracto corticoespinal cruza la línea media y controla las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal Hacia el tálamo y luego hacia diversas regiones de la corteza cerebral de asociación y áreas paralímbicas (en estudio)	Influye en la actividad motora homolateral Posible función cognitiva, en estudio

2.3. FUNCIONES COGNITIVAS DEL CEREBELO

Tal y como hemos comentado en el apartado sobre las conexiones del cerebelo (apartado 2.2), algunas eferencias cerebelosas alcanzan regiones motoras y premotoras de la corteza cerebral y, a su vez, estas regiones constituyen una fuente relevante de información hacia el cerebelo. Además, el cerebelo recibe abundantes aferencias espinales y la actividad de sus neuronas se relaciona con patrones del movimiento, por lo que las evidencias anatómicas respecto a sus funciones motoras son numerosas.

La implicación del cerebelo en el control y la coordinación de los movimientos es ampliamente conocida. Ya durante la Primera Guerra Mundial, Gordon Holmes (1907), realizaba las primeras descripciones sobre las manifestaciones motoras tras lesiones cerebelosas, refiriendo incoordinación motora, dificultad en la ejecución de secuencias motoras rítmicas y repetitivas, incapacidad para calcular correctamente la distancia al blanco, etc. Según la localización de la lesión cerebelosa, se puede distinguir el síndrome del vermis (de frecuente etiología tumoral, que afecta principalmente a la coordinación muscular de la cabeza y el tronco y no a las extremidades) y el síndrome de los hemisferios cerebelosos (generalmente de origen tumoral o isquémico, que provoca alteración de las extremidades ipsilaterales al hemisferio dañado).

Estudios más recientes, con técnicas de neuroimagen funcional, han demostrado la activación del córtex sensitivomotor contralateral y el hemisferio cerebeloso ipsilateral al miembro en movimiento, durante la realización de tareas motoras. Además, esta actividad se incrementaba bilateralmente, en el cerebelo y en las áreas motoras suplementarias y premotoras cuando la tarea requería planificación y coordinación motora fina (Friston et al, 1992; Jenkins et al, 1994). Estos resultados pueden relacionarse con la hipótesis de algunos autores, acerca del papel del cerebelo sobre el control y regulación de los patrones temporales del movimiento, implicándolo, así, en los procesos de temporalización interna (Ivry et al, 1988; Ivry y Keele, 1989). Asimismo, se ha demostrado la implicación de la parte medial del cerebelo en aspectos motores básicos del habla, como los movimientos bucales (Fox et al., 1985). Por otro lado, el cerebelo ha sido vinculado con determinados aprendizajes en los que están implicadas respuestas motoras (Mediavilla et al., 1996). Posiblemente, las pruebas más

concluyentes son las que lo relacionan con determinados aprendizajes asociativos y, de forma especial, los estudios con animales sobre el condicionamiento de la respuesta parpebral. Estudios clínicos han confirmado estos resultados en pacientes con lesiones cerebelosas (Topka et al., 1993; Timmann et al., 1998).

Por último, recientes hallazgos apoyan, también, la participación del cerebelo en el aprendizaje de destrezas motoras, entendido como la adquisición de una nueva capacidad, la puesta en marcha de un nuevo plan motor, con una secuencia única de acciones. La mayoría de los investigadores postulan la existencia de un incremento de la actividad cerebelosa durante el proceso de aprendizaje, con un decremento en la misma a medida que el sujeto automatiza la tarea (Friston et al., 1992; Jenkins et al., 1994; Flament et al., 1994; Arriada-Mendicoa et al., 1999; Gómez Beldarrain et al., 1997, 2000; Imamizu et al., 2000). Molinari y colaboradores constataron una importante alteración en una tarea de aprendizaje procedimental en pacientes con lesiones cerebelosas focales unilaterales de etiología heterogénea (Molinari et al., 1997).

Aunque el cerebelo ha sido siempre relacionado con las funciones motoras, en las últimas dos décadas se ha acumulado un número importante de datos que sugieren su participación en los procesos cognitivos superiores. Estas evidencias proceden de estudios anatómicos, estudios de neuroimagen funcional (Resonancia Magnética funcional [RMf], Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples [SPECT] y Tomografía por Emisión de Positrones [PET]), estudios clínicos (estudios de pacientes con afectación focal cerebelosa) y estudios de trastornos del desarrollo. Revisaremos los datos más relevantes sobre la función cognitiva del cerebelo y nombraremos, con especial énfasis, los estudios que convergen en el apoyo de la implicación del cerebelo en las funciones lingüísticas, dada la relevancia que presentan en relación a los objetivos planteados en este trabajo.

2.3.1. EVIDENCIAS ANATÓMICAS E INVESTIGACIÓN ANIMAL

En 1986, Leiner, Leiner y Dow llaman la atención sobre el aumento del volumen del cerebelo a lo largo de la evolución filogenética, especialmente, en la parte lateral de

los hemisferios cerebelosos y en la parte ventrolateral del núcleo dentado. Según estos autores este incremento del tamaño del neocerebelo y del núcleo dentado se ha producido en paralelo al desarrollo de las áreas cerebrales de asociación y, posiblemente, existirían conexiones neurales recíprocas con áreas de asociación corticales. Así, hipotetizaron que estos circuitos corticocerebelosos podían estar implicados en tareas cognitivas (Leiner et al., 1986).

La existencia de aferencias al cerebelo provenientes de diversas áreas corticales cerebrales, principalmente a través de las vías corticopontinas y pontocerebelosas, está claramente establecida. Diversos estudios anatómicos han revelado la existencia de proyecciones pontinas procedentes de la corteza sensitivo-motora (Brodal, 1978). Posteriormente, se han descrito proyecciones al puente, originadas en áreas de asociación del córtex prefrontal dorsolateral y dorsomedial, región parietal posterior, región temporal superior, córtex parahipocampal posterior y giro cingulado. El puente también recibe un input subcortical procedentes de los colículos superiores y cuerpos mamilares (Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann y Pandya, 1993, 1995, 1997; Schmahmann y Sherman, 1998). Aunque las proyecciones pontocerebelosas continúan en estudio, los conocimientos actuales sobre este sistema anatómico apoyan la hipótesis de que las áreas de asociación están conectadas con los hemisferios cerebelosos laterales (Leiner et al., 1986; Schmahmann y Sherman, 1998).

Con respecto a las eferencias del cerebelo a la corteza cerebral, hasta hace algunas décadas, únicamente se conocía la sinapsis que hacen los axones provenientes del núcleo dentado en el tálamo ventrolateral y la proyección de las neuronas de este núcleo al área motora primaria. De ahí la concepción tradicional de que la función de los circuitos cerebro-cerebelosos es la de recolectar información de múltiples y dispersas áreas corticales cerebrales y canalizarla al sistema motor para utilizarla en la iniciación y definición de los parámetros del movimiento. Sin embargo, observaciones y estudios recientes han ido modificando esta idea.

Existen evidencias de que las proyecciones del cerebelo al tálamo no se limitan a la región ventrolateral, sino que también se proyecta a otros núcleos talámicos, como son el núcleo paralamina dorsomedial y el núcleo intralamina central lateral

(Schmahmann, 1991). A su vez, estos núcleos proyectan a áreas corticales diferentes de la corteza motora primaria, concretamente, al córtex de asociación parietal, temporal y prefrontal, así como al giro cingulado y parahipocampal (Leiner et al., 1986; Middleton y Strick, 1994, 1997a, 1997b; Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann y Pandya, 1995). Es posible, por tanto, que el cerebelo pueda ejercer su influencia sobre las mismas áreas de donde proceden las aferencias cerebelosas (Schmahmann y Pandya, 1990; Schmahmann, 1996). Definir cuáles son las áreas corticales terminales de las proyecciones cerebelosas es el argumento anatómico necesario para demostrar la influencia del cerebelo en la cognición.

En esta línea, los trabajos de Middleton y Strick con primates utilizando la técnica de transporte transneuronal (retrógrado) del virus del herpes simple tipo I, han permitido trazar el recorrido completo del circuito cerebelo-tálamo-cortical para algunas de estas conexiones. Concretamente, sus resultados confirman que las vías eferentes del cerebelo no sólo llegan al área motora primaria (4), demostrando que existen también conexiones con el área premotora ventral (6), oculomotora (8) y áreas prefrontales (9 y 46, según la nomenclatura de Walker, 1940) (Middleton y Strick, 1994a, 1997a, 1997b, 2001). Este grupo de investigación señaló posteriormente que las áreas corticales a las que proyecta el cerebelo devuelven la proyección al mismo formando un circuito cerrado (Kelly y Strick, 2003). En concreto, confirmaron el circuito entre el cerebelo, el área motora primaria y el área 46 del córtex prefrontal. Más recientemente, Clower y colaboradores (2001), utilizando la técnica anterior en primates, confirmaron que el lóbulo parietal posterior (específicamente, el área 7) recibe aferencias desde el núcleo dentado cerebeloso vía tálamo al igual que algunas regiones intraparietales (Prevosto et al., 2010).

El grupo de trabajo de Dum y Strick (2002, 2003) estudió la organización funcional topográfica de las vías eferentes del núcleo dentado cerebeloso en primates. Utilizando la técnica de transporte transneuronal observaron que el área del núcleo dentado ocupado por fibras eferentes hacia áreas motoras (aproximadamente un 30%) era comparable al área ocupada por fibras que se dirigen hacia “zonas no motoras”. Además, estas fibras se encuentran en zonas diferentes del núcleo dentado situándose las fibras que proyectan a áreas motoras y premotoras en la parte dorsal del núcleo,

mientras que las que proyectan al córtex prefrontal y parietal posterior se localizan en la parte ventral del mismo. Los autores proponen que las eferencias del núcleo dentado contienen múltiples “canales de salida” cada uno de los cuales proyecta a distintas áreas corticales.

Recientes estudios de neuroimagen en humanos confirman algunas de las conexiones mencionadas. Allen y colaboradores (2005) llevaron a cabo un interesante estudio con la técnica de Conectividad Funcional por Imágenes de Resonancia Magnética (fMRI). Esta técnica permite el examen *in vivo* de las relaciones funcionales entre diferentes áreas cerebrales. Los autores demostraron la conexión entre el núcleo dentado y las áreas de Brodmann (BA) 39 y 40 del lóbulo parietal inferior, así como con las áreas 9, 10 y 46 del córtex prefrontal dorsolateral, vía tálamo. Una de las limitaciones de esta técnica de imagen es que no aporta información sobre la direccionalidad de las conexiones por lo que se desconoce si son aferencias o eferencias cerebelosas. Sin embargo, dado que las conexiones observadas ocurrieron vía tálamo los autores concluyen que se tratan de eferencias cerebelosas a la corteza cerebral. En un estudio posterior, utilizando la misma técnica de imagen, Krienen y Buckner (2009) identificaron cuatro circuitos entre el cerebelo y la corteza frontal. Estos circuitos conectan los hemisferios cerebelosos posteriores y 1) el córtex motor; 2) el córtex prefrontal dorsolateral; 3) el córtex prefrontal medial y 4) el córtex prefrontal anterior. La mayoría de estas conexiones son contralaterales aunque aproximadamente del 20 al 30% de las fibras del neocórtex terminan, vía puente, en el cerebelo ipsilateral. Los autores concluyen que estas conexiones avalan la participación del cerebelo en algunas funciones cognitivas.

Tras los hallazgos anatómicos del grupo de Middleton y Strick, los investigadores se plantearon la pregunta de cuál es la naturaleza de la información que se proyecta a la corteza, a través de cada uno de los canales de salida propuestos. Para empezar a dar respuesta a esta cuestión, diseñaron un estudio neurofisiológico en el que registraban la actividad de las neuronas aisladas, del núcleo dentado, en monos entrenados en la realización de secuencias de movimientos (Mushiake y Strick, 1993, 1995; revisión en Middleton y Strick, 1997a, 1997b). Diseñaron dos condiciones experimentales diferentes: 1) la condición de seguimiento, que consistía en presionar tres cojinetes

según el orden que indicaba la iluminación de unos bombillos; 2) la condición de secuencia memorizada, en la cual primero se iluminaban los bombillos en un determinado orden, y después los monos debían reproducirlo. Esta segunda tarea demanda la intervención de la memoria operativa. Los resultados indican un incremento de la actividad en 172 neuronas y la mayor parte de ellas eran independientes de la tarea, es decir, mostraron cambios de actividad eléctrica en ambas tareas. Pero también hubo neuronas que se activaban exclusivamente, o de forma más pronunciada, en cada una de las diferentes condiciones experimentales. La localización de muchas de las neuronas dependientes de la tarea de ambas tareas coincidía, a grandes rasgos, con los canales de salida de las áreas premotoras y prefrontales, respectivamente, evidenciados en el estudio del transporte transneuronal del virus del herpes (Middleton y Strick, 1994). De este modo, y a partir de estos trabajos, se podría concluir que las proyecciones de determinadas áreas del núcleo dentado a determinadas áreas de asociación prefrontales, tienen un contenido cognitivo, relacionado con la memoria operativa.

En la línea de estudiar las posibles funciones cognitivas del cerebelo en especies inferiores, hay un importante número de trabajos en el campo del aprendizaje instrumental, realizados con ratones cerebelosos mutantes. Estos ratones muestran una degeneración relativamente selectiva, con ausencia de alteraciones morfológicas en otras áreas cerebrales. Muestran déficit en coordinación motora, siendo necesario disociar su efecto del que es propio de las alteraciones en aprendizaje. Una manera de controlar esta variable es utilizar laberintos acuáticos, ya que estos animales nadan mejor de lo que caminan.

Se han utilizado diferentes tipos de laberintos acuáticos para evaluar distintas capacidades siendo el test de Morris el más frecuente en la literatura. En el test del tanque de leche de Morris (Morris et al., 1982) el ratón debe alcanzar una plataforma invisible para poder escapar del líquido. Esta tarea evalúa orientación visoespacial y memoria espacial. En cambio, en la condición de plataforma visible (por encima del nivel del líquido), una ejecución deficitaria nos puede indicar una alteración en la organización visomotora (Lalonde, 1994). Existen evidencias de que los ratones mutantes con degeneración cerebelosa presentan alteraciones en ambos tipos de tareas

(Lalonde, 1987; Lalonde et al., 1988), lo cual parece indicar que el cerebelo está implicado tanto en la organización visomotora, como en las capacidades espaciales. Sin embargo, hay autores que únicamente objetivan alteraciones en la condición de plataforma invisible (Goodlett et al., 1992).

Utilizando el método lesional, los trabajos de Molinari, Petrosini y sus colaboradores (ver resumen en Molinari et al., 1997c) indican que las ratas hemicerebelotomizadas presentan graves alteraciones en la resolución de los laberintos acuáticos de Morris. Concretamente, no desarrollan conductas exploratorias eficientes, sino que se limitan a nadar, de forma compulsiva, siguiendo el perímetro de la piscina. Nunca abandonan totalmente esta conducta, aunque progresivamente se vuelven más competentes en la tarea de encontrar la plataforma, tanto si es visible como si es invisible. En su conjunto, los datos experimentales obtenidos por este grupo de investigación señalan hacia un déficit de tipo procedimental, que afecta específicamente al procesamiento de la información espacial, esto es, a la fase de adquisición del aprendizaje.

En esta línea y con el objetivo de estudiar posibles efectos de lateralización, el grupo de investigación de Colombel, Lalonde y Caston (2004) hemicerebelotomizaron a ratas, seccionando el hemisferio derecho en un grupo de ellas y el izquierdo en otro, y comparando su rendimiento en la misma tarea con ratas no lesionadas. Los autores no encontraron ningún efecto significativo del lado de la lesión. Los resultados replicaron los obtenidos por Molinari y colaboradores (1997).

Joyal y colaboradores (2001) estaban interesados en estudiar la contribución específica del núcleo dentado en tareas visoespaciales. Con este fin, las ratas del estudio fueron sometidas a una lesión circunscrita al núcleo dentado cerebeloso y fueron comparadas con ratas no lesionadas en la ejecución del laberinto de Morris. Los resultados obtenidos van en la línea de los descritos. Las ratas lesionadas presentaban déficit en la resolución del laberinto con la plataforma invisible durante la fase de adquisición. Estas ratas mejoraron con los progresivos ensayos y no mostraron déficit en la resolución del laberinto tras demora, ni cuando la plataforma del laberinto era visible. Los autores atribuyen un rol específico al núcleo dentado en la orientación

espacial (Joyal et al., 2001). Más tarde, Lalonde y Strazielle (2003a, 2003b) describieron resultados similares con ratones mutantes que presentaban degeneración de las células de Purkinje. Estos ratones mostraban déficit en la resolución del laberinto únicamente en la condición de la plataforma oculta y no durante la plataforma visible, constituyendo una evidencia a favor de la implicación del cerebelo en la orientación espacial (Lalonde y Strazielle, 2003a, 2003b).

Autores como Mediavilla, Molina y Puerto (1998, 2000) han obtenido hallazgos interesantes en el estudio de un tipo específico de aprendizaje, el condicionamiento gustativo aversivo. Utilizando ratas y el método lesional, observaron que la preservación de la región interpósito-dentado es esencial para el proceso de adquisición del condicionamiento gustativo aversivo, no siendo así para la retención de un aprendizaje adquirido con anterioridad a las lesiones efectuadas. También existen evidencias de la intervención del cerebelo en la habituación, la forma más simple de aprendizaje, que se caracteriza por la disminución en la respuesta dada ante un estímulo que se repite (ver Schmahmann, 1991 y Mediavilla et al., 1996).

Más recientemente, el grupo de investigación de De Bartolo y colaboradores (2009) llevó a cabo un estudio novedoso con ratas hemicerebelotomizadas (hemisferio derecho) utilizando una tarea que implica flexibilidad cognitiva. Para la tarea, elaboraron un callejón estrecho dividido en cinco compartimentos por cuatro paneles. En cada panel, se encontraban dos puertas giratorias unidireccionales que podrían estar cerradas o abiertas. Si estaban abiertas, cuando el animal empujaba, permitía el paso al siguiente compartimento. Si estaba cerrada sólo permitía una apertura de 2 cm de tal forma que, al empujar, sólo podía asomar el hocico. La tarea consistía en llegar al quinto y último compartimento donde se encontraba la recompensa. Los animales eran sometidos a doce sesiones de entrenamiento durante nueve días. Se les entrenaba las doce sesiones del día con la misma secuencia de puertas abiertas (p.ej., derecha-derecha-izquierda-derecha) aunque las secuencias eran diferentes cada día. Las ratas lesionadas, en comparación con el grupo control, mostraron conductas exploratorias ineficaces, un mayor número de errores y no mejoraban su ejecución tras los diferentes ensayos. La elección de estrategias de acción efectivas y la flexibilidad de cambiarlas en función de las contingencias del contexto ha sido tradicionalmente relacionada con el

lóbulo frontal. Según los autores, el hecho de que las ratas hemocerebelotomizadas muestren déficit en esta función apoya la participación del cerebelo en la flexibilidad cognitiva, probablemente debido a una disfunción de los circuitos fronto-cerebelosos (De Bartolo et al., 2009).

En lo que respecta a la participación del cerebelo en el afecto y la conducta, estudios experimentales en monos a los que se les practicó la ablación del vermis cerebeloso han mostrado defensa primitiva y comportamientos de aislamiento, y alteraciones en la conducta sexual (Berman et al., 1974). También, se han observado conductas agresivas y de ataque en gatos a los que se les ha sometido a la estimulación eléctrica del núcleo fastigio (Reis et al., 1973).

2.3.2. ESTUDIOS CON TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Para estudiar la relación entre la ejecución en tareas cognitivas y la actividad cerebelosa se han utilizado dos paradigmas o procedimientos. Por un lado, los estudios de activación, en los que el sujeto realiza una tarea cognitiva simultáneamente a la adquisición de la imagen. En estos casos se analiza si en el cerebelo en general, o en determinadas regiones cerebelosas, se produce un cambio de actividad con respecto al nivel basal o con respecto a una tarea de control. Por otro lado, se han realizado estudios basales con el objetivo de detectar los patrones metabólicos que caracterizan a grupos de sujetos con patologías. Los estudios de activación suelen realizarse con sujetos neurológicamente normales y con las técnicas de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o imagen por Resonancia Magnética funcional (RMf). En los estudios, basales se utilizan pacientes con afectación estructural cerebelosa o cerebral, y la técnica de SPECT.

2.3.2.1. Estudios de activación

En las últimas décadas se han llevado a cabo múltiples estudios de neuroimagen funcional sobre la posible implicación del cerebelo en la cognición. Se han aportado

diversos datos que apoyan la participación del cerebelo en algunas funciones cognitivas, especialmente en la **memoria de trabajo verbal**, donde se han obtenido las evidencias más consistentes (Ben-Yehudah et al., 2007). La activación del cerebelo observada en tareas de memoria de trabajo verbal, se ha asociado con la implicación del cerebelo en mecanismos de repaso subvocal de la información, lo que se denomina articulación encubierta (“habla interior”). Fiez y Raichle (1997) proponen la existencia de un sustrato neural de la articulación encubierta, constituido por el cerebelo, el área motora suplementaria y el opérculo frontal izquierdo. Estas áreas incrementaban su actividad durante tareas de memoria operativa verbal (Awh et al., 1996, Paulesu et al., 1993, 1995), pero no durante tareas de memoria operativa espacial o visual, excepto en algunos casos en que los estímulos son verbalizables (p.ej. caras).

En contraposición a los datos que apoyan la participación del cerebelo en los mecanismos de repaso mediante la articulación encubierta, Chein y Fiez (2001) utilizando la técnica de RMf, estudiaron una tarea de memoria de trabajo en la que diferenciaban tres componentes: aprendizaje, mantenimiento o repaso y recuperación de información. La tarea consistía en presentar cinco palabras o no palabras, que los sujetos debían repetir en silencio durante 20 segundos para posteriormente reproducir la información en el mismo orden que la habían oído. Los autores objetivaron activación cerebelosa durante las fases de aprendizaje y recuperación de información y no durante la fase de mantenimiento (fase en la que los sujetos eran instruidos para repetir silenciosamente la información). Sin embargo, de acuerdo con el sustrato neural de la articulación encubierta propuesto, sí observaron activación de áreas corticales prefrontales durante las tres fases.

Chen y Desmond (2005a), basándose en resultados previos de su grupo de investigación (Desmond et al., 1997), profundizaron en el estudio de la activación del cerebelo durante una tarea de memoria de trabajo. La tarea consistía en presentar una o seis letras simultáneamente. Los participantes debían mantener el set de estímulos durante unos cinco segundos, tras los cuales se les presentaba una letra. Los sujetos debían decidir si dicha letra pertenecía al set de estímulos aprendidos o no. Como tarea control, los participantes debían leer silenciosamente el set de estímulos cuatro veces. Los autores observaron activación bilateral de los lóbulos cerebelosos superiores y el

área de Broca en la tarea de memoria de trabajo y en la tarea control, mientras que la activación del lóbulo cerebeloso inferior derecho sólo se observó durante la tarea de memoria de trabajo, junto a la activación del lóbulo parietal inferior. Según los autores, los datos apoyarían la existencia de dos redes neurales en la memoria de trabajo verbal: 1) un sistema de control articulatorio: frontal-cerebelo superior (bilateral) y 2) un sistema de almacenamiento fonológico parietal-cerebelo inferior derecho. Postulan que la segunda red estaría implicada en un proceso de “detección y corrección de errores” del sistema de memoria. Así, la red compararía los contenidos almacenados fonológicamente con aquellos que se encuentran en el circuito articulatorio. Estos autores replicaron y ampliaron estos resultados en un trabajo posterior, observando cambios en la activación cerebelosa dependiendo de la carga de memoria y de la práctica en la tarea (Kirschen et al., 2005).

Recientemente, Durisko y Fiez (2010) han replicado las redes neurales implicadas en la memoria de trabajo propuestas por Desmond y colaboradores (Desmond et al., 1997, Chen y Desmond 2005a, b) aunque con ligeras diferencias en dos cuestiones. Por un lado, con respecto a la primera red, señalan que puede establecerse una subdivisión en la activación cerebelosa superior, en su parte medial y lateral. La primera, estaría más involucrada en aspectos motóricos mientras que la segunda estaría más comprometida con aspectos cognitivos. Por otro lado, en relación a la segunda red, observan una activación bilateral del cerebelo inferior y no únicamente del hemisferio derecho.

En comparación con la memoria de trabajo, la implicación del cerebelo en **memoria episódica** ha sido poco estudiada. Grasby y colaboradores han aportado evidencias de activación del vermis y hemisferios cerebelosos, así como del tálamo, giros frontales superior y medio, parte anterior de la ínsula, cíngulo anterior, precuneo y áreas premotoras, bilateralmente, en relación a una tarea de aprendizaje de listas de palabras. Concretamente, estas regiones incrementaban su nivel de actividad a medida que aumentaba el número de elementos de la lista de palabras que los sujetos debían recordar. También se asociaba un decremento de actividad en otras múltiples regiones cerebrales, principalmente posteriores, evidenciándose que el sistema neural

responsable de la memoria auditivo-verbal está ampliamente distribuido (Grasby et al., 1994).

Con el interés de valorar en profundidad la implicación del cerebelo en el proceso de codificación de información, Fliessbach y colaboradores (2007) elaboraron una tarea de aprendizaje incidental de palabras. Se trataba de 252 palabras que se presentaban individualmente. Antes de la aparición de la palabra en la pantalla, el sujeto era instruido para decidir si la palabra que iba a ver a continuación 1) se trataba de un objeto animado o inanimado; 2) si era mayor o menor que una caja de zapatos ó 3) si la primera y última letra se encontraban en orden alfabético. Al terminar el proceso de aprendizaje y tras una demora de 10 minutos, fuera del escáner, se les pedía a los participantes decidir si recordaban o no las palabras que se les presentaban. Los autores observaron que aquellas palabras que eran recordadas tras demora habían provocado una mayor activación en el hemisferio cerebeloso derecho posterior en la fase de codificación, que era independiente de la condición de aprendizaje. Adicionalmente, hallaron una activación en el hemisferio cerebeloso derecho superior asociado específicamente a las condiciones semánticas de aprendizaje (1 y 2) y una activación cerebelosa bilateral asociada con la condición no semántica (3). Los investigadores concluyen que el cerebelo está implicado en el aprendizaje de información y su mantenimiento tras demora (Fliessbach et al., 2007).

Aunque en menor grado, otros componentes del sistema mnésico han sido relacionados con el cerebelo. Así, Kim y colaboradores informan de actividad cerebelosa en tareas de reconocimiento, una actividad que no es específica del material, ya que se produce tanto para palabras como para caras (Kim et al., 1999).

Por lo que respecta a la participación del cerebelo en **tareas atencionales**, Allen y colaboradores utilizaron la RMf para analizar la actividad de dos ROIs definidas a priori: una ROI motora, (lobulillos central y cuadrilátero anterior del lóbulo anterior derecho y porción anterior derecha del vermis) y una ROI atencional (lobulillos cuadrilátero posterior y semilunar superior del lóbulo posterior izquierdo del cerebelo). Las tareas fueron las siguientes: 1) tarea de atención visual (conteo silencioso de estímulos *target*, de determinada forma y color, que se presentaban en un punto central

del campo visual); 2) tarea motora (movimientos repetitivos con la mano derecha); 3) tarea que combina la atención visual con la respuesta motora (responder al estímulo visual con un movimiento de la mano derecha). Los resultados de este estudio ofrecieron evidencias de que existe una disociación estructura/función entre las distintas regiones del cerebelo: la atención visual activó determinada localización anatómica dentro del córtex cerebeloso (ROI atencional, con más intensidad en cortes posteriores) y la ejecución motora activó un área diferente (ROI motora, con más intensidad en el corte más anterior). Por otra parte, analizando el curso temporal de la activación, observaron una activación inicial transitoria en la ROI atencional, durante la realización de la tarea motora (Allen et al., 1997).

Ortuño y colaboradores (2002), utilizando la técnica de PET, observaron activación del cerebelo, junto a áreas motoras, putamen y cíngulo anterior, en una tarea de conteo de sonidos. El grupo de investigación de Hayter y colaboradores (2007), en un estudio con RMf, observaron activación en el lóbulo VII del cerebelo durante la ejecución del Paced Auditory Verbal Test (PASAT), una tarea que implica mantenimiento atencional y memoria de trabajo.

Se ha informado también de activación cerebelosa en tareas de atención selectiva/inhibición de respuestas (lámina de interferencia del test de Stroop), junto a la activación del cíngulo anterior, área motora suplementaria y tálamo (Ravnkilde et al., 2002). Por su parte, Tana y colaboradores (2010), estudiaron a ocho sujetos durante la ejecución de la tarea de Connors-CPT, que implica también inhibición de respuestas: los participantes debían presionar una tecla si veían en la pantalla cualquier letra excepto la “x”. Los autores observaron la activación del hemisferio cerebeloso izquierdo, además de activación en la región cortical fronto-temporo-occipital. Los resultados de ambos estudios suponen un apoyo a la participación del cerebelo en tareas atencionales vinculadas al lóbulo prefrontal.

La **planificación** es otro componente importante de las funciones prefrontales que ha sido asociado con el cerebelo. Así, por ejemplo, el grupo de investigación de Kim y sus colaboradores (1994), utilizando la técnica de RMf, visualizaron cambios en la actividad del núcleo dentado, en una tarea visomotora y una tarea de resolución de

problemas con unas demandas de planificación similares a las de la Torre de Hanoi y la Torre de Toronto. La tarea visomotora consistía en ir traspasando una serie de clavijas desde unos agujeros hasta otros situados al lado opuesto del tablero. La tarea de resolución de problemas, tenía la misma demanda motora y visual que la anterior. Consistía en traspasar las clavijas a los agujeros del otro lado del tablero, estando estos agujeros ocupados por unas clavijas de otro color. Para realizar estos movimientos había una serie de reglas preestablecidas (mover las clavijas de una en una, moverlas a un agujero contiguo o saltando sobre otra clavija y moverlas siempre hacia delante). Los investigadores observaron una pequeña activación en el núcleo dentado del cerebelo en seis de los siete sujetos, durante la realización de la tarea visomotora; en cuatro de ellos la activación era bilateral. En el caso de la tarea de resolución de problemas se registró un importante aumento bilateral de la actividad en el núcleo dentado en todos los sujetos. Más aún, el área activada fue de tres a cuatro veces mayor que la que se activó en el caso de la tarea visomotora. Estos resultados sugieren que existe una región del núcleo dentado implicada en el procesamiento cognitivo que, además, es distinta a la que está relacionada con el control motor de los ojos y extremidades (Kim et al., 1994).

En un trabajo posterior, utilizando la técnica PET, Rowe y asociados (2001) estudiaron el sustrato neural de la planificación valorada con la tarea de la Torre de Londres. Examinaron la ejecución bajo dos condiciones: 1) los sujetos debían realizar los movimientos de las fichas hasta conseguir el modelo y 2) los sujetos debían imaginar dichos movimientos. Los autores describieron activación del córtex prefrontal dorsal, córtex premotor y parietal y el cerebelo (tanto en vermis como en hemisferios cerebelosos) en ambas condiciones. Beauchamp y sus colaboradores (2003), utilizando una metodología parecida, publicaron resultados muy similares. Estos grupos de investigación concluyen que estos datos apoyan la implicación del cerebelo en tareas de planificación. Más recientemente, en un estudio con la técnica PET, Lie y colaboradores (2006), observaron activación del cerebelo durante la ejecución del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin [WCST], otra tarea indicadora del funcionamiento ejecutivo (Lie et al., 2006).

Otros resultados apoyan la implicación del cerebelo en la **imágenes motora** (Decety et al., 1990; Ryding et al., 1993). Parsons y Fox (1995b) han demostrado la

existencia de activación en el cerebelo, incluidos los hemisferios laterales, y en el área motora suplementaria durante una tarea que implica rotación mental de las manos. Resultados similares fueron descritos por el grupo de Vingerhoets y colaboradores (2002). En el estudio se utilizaron dos tareas. La primera implicaba la rotación mental de manos y, la segunda la rotación mental de herramientas. Los autores observaron activación del lóbulo parietal superior bilateral, del córtex visual extraestriado, del córtex premotor y del cerebelo durante ambas tareas. Sin embargo, la activación cerebelosa fue de mayor magnitud durante la rotación de herramientas. Los autores concluyen que en la rotación de herramientas los sujetos imaginan los movimientos de sus manos manipulando los objetos para rotarlos en el espacio. En esta línea, Higuchi y colaboradores (2007) visualizaron activación cerebelosa, del córtex parietal posterior y del área motora suplementaria durante la utilización de herramientas, tanto en la condición de manipulación real como imaginaria. En la condición imaginaria observaron una activación cerebelosa más lateral que en la condición de manipulación real. Por otro lado, el grupo de Jahn y colaboradores (2004), llevaron a cabo un interesante estudio utilizando una tarea de imaginaria motora que no implicaba el uso de objetos sino la realización de movimientos corporales generales. Los participantes debían imaginarse a sí mismos realizando tres tipos de movimientos: 1) levantándose, 2) caminando y 3) corriendo. Los autores visualizaron activación cerebelosa (tanto en vermis como en hemisferios cerebelosos) durante las tres tareas de imaginaria motora, aunque en la tercera condición (imaginarse corriendo) la activación cerebelosa resultó ser seis veces mayor que durante las otras dos condiciones.

La asociación del cerebelo con los **procesos visoespaciales** se pone de manifiesto en el estudio de Parsons y Fox (1995a) sobre rotación mental, un proceso vinculado con la imaginación mental pero sin componente motor intrínseco. En este experimento, los sujetos debían discriminar entre parejas de objetos simples (abstractos) mientras se adquirían las imágenes (*PET*). Se utilizaron dos condiciones distintas: 1) los objetos de cada pareja estaban rotados con respecto a su eje central más largo; 2) los objetos no estaban rotados. La activación específica del proceso de rotación mental se podía dissociar de los procesos de codificación, comparación y juicio, sustrayendo la activación de 2) a la de 1). Este incremento en la actividad metabólica específica del proceso de rotación resultó ser muy intensa y extensa en el cerebelo, incluso mucho más

que en cualquier otra región cerebral. Es interesante señalar que no se detectaron incrementos significativos en la actividad en otras áreas relacionadas con movimientos corporales implícitos o imaginados, planificación o ejecución motora. La actividad cerebelosa se pudo observar en el vermis superior, núcleos intracerebelosos y áreas laterales superiores e inferiores de ambos hemisferios cerebelosos, aunque con doble intensidad en el lado derecho.

Recientes resultados apoyan también la participación del cerebelo en algunas funciones visoespaciales. El grupo de trabajo de Lee y colaboradores (2005) observó activación en los lóbulos cerebelosos durante la tarea de Juicio de Orientación de Líneas de Benton (JLOT). Además, observaron activación de áreas corticales incluyendo la región parietal (área de Broadmann 7), occipital (área de Broadmann 19) y prefrontal bilateral (áreas de Broadmann 9, 10, 44 y 46). Otros autores han utilizado otro tipo de tareas de estimación visoespacial de bisección de líneas. La tarea consistía en decidir si las líneas verticales y horizontales que se presentaban estaban correctamente biseccionadas. Los investigadores visualizaron activación del vermis cerebeloso, hemisferio cerebeloso izquierdo y córtex parietal derecho durante la tarea (Fink et al., 2000; Fink et al., 2001).

Recientes estudios de neuroimagen sugieren la implicación del cerebelo en la habilidad para juzgar la velocidad de estímulos en movimiento (Lewis y Miall, 2003; Smith et al., 2003), apoyando la hipótesis del grupo de investigación de Ivry sobre la participación del cerebelo en procesos de **temporalización interna** (Ivry et al., 2002; Ivry y Spencer, 2004). En esta línea, O'Reilly, Mesulam y Nobre (2008) diseñaron una tarea en la que se presentaba una cruz en movimiento. Los participantes observaban la velocidad y la dirección de la cruz durante unos segundos, tras los cuales continuaba su trayectoria de forma invisible. En este momento, podían producirse cambios tanto en la velocidad como en la dirección de la misma. Finalmente, se presentaba una cruz que representaba un posible fin de la trayectoria. Los participantes debían juzgar, en unos ítems, si la cruz llegó más cerca o más lejos de lo predecible (según su velocidad inicial) y, en otros ítems, si la cruz se situó más a la derecha o a la izquierda de su localización predecible (según su dirección inicial). Las imágenes de RMf revelaron activación del cerebelo posterior y áreas fronto-parietales durante el juicio de velocidad.

Con respecto al **lenguaje**, la intervención del cerebelo en el *output* motor del habla es ampliamente conocida. Esta intervención parece producirse también en ausencia de una respuesta motora abierta. Así, tal como hemos señalado, los estudios de neuroimagen funcional sobre memoria operativa verbal han aportado evidencias que sugieren la participación del cerebelo en la articulación encubierta (“habla interna”) (Fiez y Raichle, 1997; Chen y Desmond 2005a, b). En esta línea, Ackermann y asociados (1998) utilizando una tarea que consiste en recitar los meses del año de forma silenciosa (tarea que implica articulación encubierta con escasa demanda cognitiva) observaron activación del hemisferio cerebeloso derecho y el giro precentral izquierdo.

El trabajo de Petersen y colaboradores (1989) con PET, constituye una de las primeras evidencias a favor de la participación del cerebelo en una tarea lingüística. Concretamente, en una tarea de asociación semántica. Una parte de esta investigación consistía en que los sujetos debían decir, en voz alta, verbos semánticamente apropiados para determinados nombres que les eran presentados (visual o auditivamente). La lectura de palabras en voz alta o la repetición de las mismas fueron utilizadas como tareas control. De forma inesperada, los autores observaron la activación de un área cerebelosa lateral derecha en la tarea de generar verbos, claramente diferenciada de las áreas mediales activadas tanto en esta tarea como en la de repetir palabras. Además, observaron activación del córtex frontal izquierdo durante la tarea de generación de verbos. Este dato concuerda con el hecho de que las proyecciones cerebelosas sobre la corteza sean contralaterales. Estos resultados fueron posteriormente replicados por Fiez y Raichle (1997). Papathanassiou y colaboradores, en un estudio con PET, utilizaron una tarea de generación silenciosa de verbos ante sustantivos presentados auditivamente, observando un patrón de activación cerebelosa similar al obtenido en el trabajo pionero de Petersen y colaboradores (Papathanassiou et al., 2000). Más recientemente, el grupo de investigación de Frings, ha replicado algunos resultados descritos. Los autores evaluaron la generación de verbos ante sustantivos presentados visualmente y compararon esta tarea con la lectura de los mismos verbos que los sujetos habían evocado. En la tarea de generación de verbos visualizaron activación del lóbulo VI del hemisferio cerebeloso derecho. Esta activación estaba claramente diferenciada de la activación bilateral de los lóbulos paravermales observada durante la lectura de verbos (Frings et al., 2006).

Existe una polémica en torno a si la activación del hemisferio cerebeloso derecho está relacionada con el componente de producción verbal de la tarea de generar verbos o si es consecuencia de algún factor más general. Concretamente, se ha sugerido la relación entre la recuperación de palabras relacionadas con acciones (p.ej. verbos) y los sistemas neurales implicados en la representación del movimiento en el tiempo y el espacio (Damasio y Tranel, 1993). La investigación de Martin y colaboradores (1995) apoya esta hipótesis. Estos autores utilizaron dos tareas: generar verbos semánticamente relacionados con unos dibujos y evocar un color apropiado para determinado objeto (p.ej. decir “amarillo” ante la presentación de la foto de un plátano). Observaron una activación tanto del hemisferio cerebeloso derecho como del córtex temporal medial izquierdo (cerca de un área asociada con la percepción del movimiento) en la tarea de generar verbos, mientras que en la segunda tarea la activación se produjo en la corteza del lóbulo temporal inferior izquierdo (área asociada con la percepción del color).

No obstante, existen otros estudios de neuroimagen funcional que demuestran que el cerebelo está implicado en tareas de generación de palabras que no implican ningún análisis del movimiento, ofreciendo, por tanto, resultados contradictorios con la hipótesis de Damasio y Tranel (1993). El trabajo de investigación de Klein y colaboradores (1995), utilizando la técnica de PET, constituye una evidencia a favor de la participación del cerebelo en algunas tareas como generación de rimas y sinónimos y traducciones de un idioma a otro (Klein et al, 1995). Desmond y colaboradores (1998), observaron activación del cerebelo en una tarea de compleción de palabras. En esta tarea los sujetos debían completar (silenciosamente) palabras a partir de una raíz determinada. En ocasiones, la raíz suscitaba numerosas palabras candidatas (condición MANY) y en otros casos esa raíz evocaba pocas palabras (condición FEW). Los autores observaron activación en el lóbulo frontal izquierdo en la condición MANY, mientras que en la segunda condición la activación se produjo en el hemisferio cerebeloso derecho. Los investigadores concluyen que mientras que el lóbulo frontal está involucrado en la selección de una respuesta, el cerebelo participa en la búsqueda exhaustiva de información (Buckner et al., 1995; Desmond et al., 1998). Otros estudios de neuroimagen funcional también sugieren la participación del cerebelo en tareas relacionadas con la categorización semántica (Binder et al., 1997; Fulbright et al., 1999; de Zubicaray et al., 2000 y McDermott et al., 2003; Xiang et al., 2003).

Las imágenes adquiridas en el trabajo de Raichle y sus colaboradores (1994), mostraron activación de las áreas Silvio-insulares y el área motora primaria en tareas de lectura y repetición de palabras. Sin embargo, en tareas de generación de verbos, el incremento de la actividad se producía en áreas frontales izquierdas, cíngulo anterior y cerebelo derecho. Los autores sugirieron que estos patrones diferenciales de actividad podrían deberse a que la tarea de generación de verbos requiere el uso de estrategias de búsqueda de la información apropiada, mientras que las otras tareas se pueden realizar de manera más automatizada. Con el propósito de demostrar esta hipótesis diseñaron un experimento en el que los sujetos debían practicar la tarea de generar verbos ante una misma lista de palabras, durante aproximadamente diez minutos. Al cabo de este tiempo sus respuestas eran más rápidas y automatizadas, y el patrón de activación cerebral era indistinguible del que se observaba durante la lectura de palabras (Raichle et al, 1994). Resultados similares fueron obtenidos en el trabajo de Petersen y colaboradores (1998). Raichle y asociados (1994), relacionaron sus resultados con los informados por otros investigadores en el campo del aprendizaje motor; concretamente, se ha observado un decremento en la actividad del cerebelo a medida que el sujeto aprende la tarea en cuestión (Friston et al., 1992).

Los datos obtenidos en el estudio con RMf de Seger y Desmond (2000), constituyen un apoyo a la hipótesis formulada por Raichle y colaboradores (1994) sobre la implicación del cerebelo en tareas novedosas, en las que se requiere una búsqueda activa de información verbal ante consigna. Los autores elaboraron una tarea en la que los sujetos debían generar (de forma silenciosa) verbos típicos y atípicos ante sustantivos presentados visualmente. Los verbos atípicos son verbos semánticamente relacionados con el sustantivo, aunque esta relación es inusual (p. ej. para la palabra “comida” un verbo inusual podría ser “tirar”); en el caso de los verbos típicos las relaciones son usuales, típicas o frecuentes. Los autores observaron distintos patrones de activación en las tareas del estudio. En la condición de generación de verbos típicos, la activación se produjo en áreas frontales izquierdas, el hemisferio cerebeloso derecho y en las partes laterales del lóbulo anterior del cerebelo. En la condición de generación de verbos atípicos, se mantienen las activaciones observadas en la tarea anterior, aunque se observa, adicionalmente, un aumento de la actividad en el lóbulo frontal derecho, giro frontal medio izquierdo y en el neocerebelo (parte lateral de ambos hemisferios

cerebelosos). En relación a lo anterior, Grönholm y colaboradores, en un trabajo llevado a cabo con PET, estudiaron una tarea de denominación de objetos familiares y no familiares. Los objetos no familiares consistían en herramientas antiguas poco conocidas en la actualidad. Los participantes del estudio eran sometidos a cuatro días de entrenamiento en los que debían aprender los nombres de dichos objetos. Los autores no especifican a qué categoría pertenecen los objetos familiares, aunque establecen una equiparación léxica (longitud de las palabras y número de vocales y consonantes) entre los ítems familiares y no familiares. Los investigadores observaron activación cerebelosa, junto a la activación de áreas frontotemporales, en la tarea de denominación de objetos no familiares (Grönholm et al., 2005). Estos resultados deben ser interpretados con cautela puesto que la activación cerebelosa es observada en la tarea que implica un componente mnésico por lo que podría interpretarse como un apoyo de la participación del cerebelo en memoria verbal y no en una tarea puramente de denominación.

En lo que se refiere a la fluidez verbal ante consignas fonéticas, los estudios de neuroimagen funcional apoyan consistentemente la implicación del córtex prefrontal dorsolateral en esta prueba, así como de regiones temporales y parietales (Parks et al., 1988; Frith et al., 1991; Shedlack et al., 1991; Boivin et al., 1992; Cuenod et al., 1995; Elgfren et al., 1998). Se han aportado datos que evidencian la participación del cerebelo en la fluidez verbal ante consignas fonéticas (Schlösser et al., 1998; Gourovitch et al., 2000; Hubrich-Ungureanu et al., 2002) y también ante consignas semánticas (Gourovitch et al., 2000). Schlösser y colaboradores (1998), en un estudio con RMf, demostraron la activación del córtex prefrontal izquierdo y el hemisferio cerebeloso derecho en la tarea de generación de palabras (de forma silenciosa) ante consignas fonéticas. Resultados similares fueron obtenidos en el trabajo realizado por Hubrich-Ungureanu y colaboradores (2002). Estos autores, se plantearon ampliar estos resultados poniéndolos en relación con la preferencia manual. Para ello, estudiaron a un sujeto diestro y otro zurdo, observando activaciones asimétricas. Durante la tarea de fluidez silente, se objetivó la activación del córtex fronto-parietal izquierdo y el hemisferio cerebeloso derecho en el sujeto diestro; mientras que en el zurdo, la activación se producía en el córtex fronto-parietal derecho y hemisferio cerebeloso izquierdo. Los autores concluyen que el cerebelo, al igual que los hemisferios

cerebrales, muestra una organización lateralizada en las funciones lingüísticas. Resultados parcialmente diferentes fueron obtenidos por Jansen y colaboradores (2005) estudiando a 14 participantes durante una tarea de fluidez fonética. Cinco sujetos eran zurdos aunque la preferencia manual no fue un criterio de selección. Las imágenes de RMf revelaron activación del hemisferio cerebeloso contralateral a la activación del córtex prefrontal, pero sin el patrón anterior de asimetría cortical izquierda. En siete casos, observaron activación del córtex prefrontal izquierdo y del hemisferio cerebeloso derecho. En los siete casos restantes, obtuvieron un patrón de activación inverso. Independientemente de no haber apreciado la lateralización izquierda prevista para la activación frontal, este estudio reproduce el hallazgo habitual de activación cerebelosa contralateral. En cuanto a la fluidez verbal ante consignas semánticas, Gourovitch y asociados (2000) utilizando la técnica PET, valoraron a dieciocho participantes sanos durante la generación de palabras, en voz alta, pertenecientes a varias categorías semánticas (deportes, animales, frutas, profesiones, verduras y partes del cuerpo). Como tarea control, los participantes debían recitar oralmente los días de la semana y los meses del año de forma alternante. En comparación con la tarea control, los autores observaron activación cerebelosa junto a activación del córtex prefrontal, giro cingulado anterior y tálamo durante la tarea de fluidez verbal ante consignas semánticas. Estos autores también confirmaron la activación cerebelosa durante una tarea de fluidez verbal ante consignas fonéticas.

El cerebelo se ha implicado también en el proceso de lectura y de comprensión oral. El grupo de trabajo de Turkeltaub y colaboradores (2002) llevaron a cabo un meta-análisis de once trabajos realizados con PET durante la tarea de lectura de palabras. Los autores observaron que las regiones en las que se observa mayor activación durante la tarea son el córtex motor y temporal bilateral, el giro fusiforme izquierdo y el cerebelo. Los estudios con RMf han aportado datos que vinculan también al cerebelo con la lectura. Así, por ejemplo, Senaha y colaboradores, observaron activación del hemisferio cerebeloso derecho durante la lectura de palabras y no-palabras, siendo mayor la activación en el primer caso (Senaha et al., 2005). Por lo que respecta a la participación del cerebelo en la comprensión oral, Papathanassiou y colaboradores (2000) realizaron estudio de PET en el que se presentaban varias historias auditivamente. Al final de cada historia se realizaban algunas preguntas sobre lo escuchado. Los autores observaron

activación del cerebelo, especialmente del hemisferio derecho, durante la escucha de las historias. Hay que señalar que estos resultados también podrían interpretarse como apoyo a la implicación del cerebelo en memoria verbal.

2.3.2.2. Estudios basales

Desde una perspectiva diferente a la que venimos desarrollando, los estudios de la actividad metabólica basal del cerebro muestran dos fenómenos ilustrativos de la implicación del cerebelo en la actividad cortical. El primero, y más conocido, es el fenómeno de diasquisis cerebelosa cruzada y el segundo es la diasquisis cerebelo-cerebral cruzada, también denominada diasquisis cerebral cruzada.

La diasquisis cerebelosa cruzada (*CCD*) consiste en que una lesión cerebral unilateral puede producir una reducción del flujo sanguíneo, del metabolismo del oxígeno o de la glucosa en el hemisferio cerebeloso contralateral (Abe et al., 1997). Se ha hipotetizado que la *CCD* se debe a una lesión de las vías corticopontocerebelosas, ya que hay evidencias de que su frecuencia y gravedad es mayor cuando se produce un infarto en el territorio de irrigación de la arteria cerebral media, afectando a la cápsula interna; sin embargo, también se produce en relación a infartos corticales y talámicos (Jenkins y Frackowiak, 1993).

Se ha informado de la presencia de *CCD* en pacientes con afasia de Broca (Abe et al., 1997). Estos pacientes presentaban lesiones vasculares en el giro frontal inferior y parte inferior del giro precentral. Otro grupo de pacientes, cuyas lesiones se limitaban a la parte inferior del giro precentral, únicamente mostraban anomia y no presentaban *CCD*. Este resultado indica que existe una relación anatómica y funcional entre el giro frontal inferior y el cerebelo, sugiriendo, por tanto, una contribución lingüística de esta estructura. Sin embargo, la importancia funcional de la *CCD* no está clara, entre otras cosas porque no siempre va asociada a síntomas clínicos de afectación cerebelosa.

La diasquisis cerebelo-cerebral cruzada (*CC-CD*) consiste en una alteración funcional en áreas corticales cerebrales, inducida por un daño cerebeloso (Boni et al., 1992). Las escasas descripciones de este fenómeno se refieren tanto a lesiones

cerebelosas vasculares como a extirpaciones tumorales, y la localización de la hipoperfusión cerebral es heterogénea: áreas rolándicas, premotoras, temporales, parietales, prefrontales e, incluso, ganglios basales (Lèveillé et al., 1990; Botez et al., 1991a; Boni et al., 1992; Botez-Marquard et al., 1994; Mariën et al., 1996; Rousseaux y Steinling, 1999). También hay hallazgos de diasquisis cerebral ipsilateral (Gómez-Beldarrain et al., 1997) y bilateral (Atting et al., 1991; Sönmezoglu et al., 1993; Hausen et al., 1997) y evidencias de hiperperfusión contralateral a la lesión, concretamente en el tálamo, ganglios basales y lóbulo frontal bilateral (Sönmezoglu et al., 1993; Mariën et al., 1996).

El fenómeno neurobiológico que induce la presencia de diasquisis es un tema de debate. No obstante, dado que prácticamente toda la corteza cerebral se proyecta a los hemisferios cerebelosos, a través del tracto corticopontocerebeloso, y los más de 20 millones de fibras nerviosas que lo constituyen, se puede explicar la *CCD* como un efecto de la depresión metabólica transneuronal (anterógrada), mediada por las vías corticopontocerebelosas (Boni et al., 1992). Del mismo modo, se puede pensar que la *CC-CD* se produce como consecuencia de una depresión metabólica transneuronal, mediada por la vía dentado-tálamo-cortical. Así, los hallazgos descritos de *CC-CD* constituyen una evidencia anatómica de las proyecciones cerebelosas a áreas corticales prefrontales y de asociación, además de las áreas motoras y premotoras. Sin embargo, también hay autores que sugieren la posibilidad de que la *CC-CD* se produzca por una interrupción de la vía corticopontocerebelosa y una consecuente depresión transneuronal de tipo retrógrado (Sönmezoglu et al., 1993). La interpretación anátomo-funcional de la diasquisis cerebral ipsilateral y bilateral es más compleja y controvertida, dado que las proyecciones dentadotálamo-corticales se cruzan al hemisferio cerebral contralateral (Botez et al., 1991; Schmahmann, 1992; Sönmezoglu et al., 1993; Gómez-Beldarrain et al., 1997).

Al igual que ocurre con la *CCD*, también existe una polémica en torno a las implicaciones funcionales de la *CC-CD*. Algunos autores opinan que puede producir déficits neurológicos o neuropsicológicos adicionales y otros opinan que la diasquisis cerebral no tiene ninguna consecuencia funcional (Gómez-Beldarrain *et al.*, 1997). De hecho, Botez-Marquard y Botez (1992) detectaron hipoperfusión de ganglios basales y

regiones frontoparietales contralaterales a la lesión isquémica, en seis pacientes crónicos, sin que se acompañara de déficits neuropsicológicos.

Se han descrito casos únicos con lesiones cerebelosas derechas, que presentan agramatismo (Silveri et al., 1994), afasia de tipo motora-transcortical (Mariën et al., 1996), alteraciones en funciones ejecutivas, funciones premotoras y desinhibición conductual (Hausen et al., 1997). En todos estos casos las exploraciones con *SPECT* mostraban alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. Concretamente, el grupo de Silveri observó hipoperfusión en todo el hemisferio cerebral izquierdo; Hausen y colaboradores observaron hipoperfusión en el lóbulo frontal y temporal, bilateralmente; y Mariën y sus asociados, principalmente, en regiones parieto-occipitales izquierdas y fronto-parietales izquierdas (giro frontal medio e inferior, giro precentral y poscentral). Estos últimos autores (Mariën et al., 1996) objetivaron también un defecto de perfusión menos marcado en las regiones parieto-occipitales del lado derecho, así como hiperperfusión en el núcleo lenticular izquierdo y en regiones frontales bilaterales, si bien atribuyeron este último hallazgo a un artefacto metodológico. En definitiva, consideran que la co-ocurrencia de una lesión cerebelosa derecha y un síndrome afásico (motor-transcortical) en el paciente de su estudio, constituye un apoyo a la hipótesis de la desactivación de las funciones lingüísticas del área prefrontal del hemisferio izquierdo, ocasionada por la pérdida de impulsos excitatorios a través de la vía dentotalámica. Posteriormente, Marien y colaboradores (2009) describieron hipoperfusión en hemisferio cerebeloso derecho y lóbulo frontal medio izquierdo en un caso único tras infarto cerebeloso derecho que cursó con alteraciones en la lectura y escritura.

También se han descrito casos con lesiones cerebelosas izquierdas y déficits neuropsicológicos, a la vez que evidencias de *CC-CD*. Concretamente, Botez-Marquard et al. (1994) informaron de déficits neuropsicológicos, indicativos de disfunción del hemisferio cerebral derecho y enlentecimiento, en un paciente con una lesión vascular en el hemisferio cerebeloso izquierdo. Presentaba hipoperfusión en el hemicerebelo izquierdo y en ganglios basales y áreas fronto-parietales del hemisferio cerebral contralateral. Realizaron un estudio de seguimiento a los 8-12 meses y observaron que, mientras que las alteraciones en la *SPECT* persistían, los déficits neuropsicológicos

habían remitido. Baillieux y colaboradores (2010) hallaron un déficit de perfusión supratentorial en diez de los trece pacientes con lesiones cerebelosas focales estudiados. La muestra estudiada era heterogénea con respecto a la etiología de las lesiones (vascular o tumoral) y la localización de las mismas (afectación del hemisferio cerebeloso derecho, izquierdo o bilateral o afectación exclusiva del vermis cerebeloso). En ocho de los pacientes se observó hipoperfusión frontal y en dos hipoperfusión parietal. Además, objetivaron una correlación entre los hallazgos de neuroimagen y los déficits neuropsicológicos en la mayoría de los casos. Siete de los ocho pacientes con hipoperfusión frontal presentaron déficits en funciones ejecutivas y alteraciones conductuales. Ambos pacientes con hipoperfusión parietal presentaron agrafia. Sin embargo, esta correlación no se obtuvo en cuatro casos. Por un lado, no se apreció un patrón de perfusión anormal en dos pacientes con déficit ejecutivos y, por otro lado, se observó hipoperfusión supratentorial en dos pacientes que mostraron un rendimiento neuropsicológico normal.

Gómez-Beldarrain y sus colaboradores presentan un resultado negativo con respecto a las implicaciones neuropsicológicas de la presencia de *CC-CD*. No objetivaron alteraciones cognitivas en una muestra de 19 pacientes con lesiones vasculares cerebelosas unilaterales (izquierdas y derechas), a pesar de que un 68% de la muestra mostraba diasquisis cerebral (en seis casos era contralateral y en siete ipsilateral). Únicamente detectaron alteraciones en una prueba de coordinación visomotora y rapidez (*Purdue Pegboard Test*). Tampoco hallaron ninguna relación entre la presencia o ausencia de diasquisis y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas (Gómez-Beldarrain *et al.*, 1997). Una posible explicación de este resultado negativo es la heterogeneidad de la muestra, con respecto a la localización de la lesión y de las áreas cerebrales de hipoperfusión (frontoparietales o temporales), así como en el tiempo transcurrido desde la lesión.

2.3.3. ESTUDIOS CLÍNICOS

En este apartado vamos a resumir las principales evidencias clínicas acerca del papel cognitivo del cerebelo, obtenidas a partir del estudio de pacientes con lesiones agudas, generalmente de etiología vascular o tumoral.

2.3.3.1 Del “Mutismo Cerebeloso” al “Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo”

Uno de los ejemplos más claros de afectación de un proceso cognitivo a consecuencia de una lesión cerebelosa focal es el denominado “mutismo cerebeloso”, descrito por primera vez en el año 1979. Se trata de la pérdida total y transitoria del habla, transcurrido desde unas horas hasta varios días (generalmente, 1 ó 2) de la intervención quirúrgica, especialmente si hay daño del vermis, con una posterior disartria. El síndrome ha sido descrito tanto en población adulta como pediátrica, aunque es más común en niños (Ildan et al., 2002), informándose hasta la fecha de más de 200 casos (Robertson et al., 2006). Mayoritariamente, se produce como consecuencia de la extirpación de un tumor cerebeloso, que en el 25% de los casos es un meduloblastoma, aunque también se han descrito casos tras otras patologías (evacuación de hematomas subdurales en fosa posterior, MAV en vermis, cerebelitis aguda, etc.) (Wells et al., 2008). Junto al mutismo, los síntomas más comunes son la ataxia y la hipotonía. La incidencia del mutismo cerebeloso está estimada entre un 8-31% de pacientes sometidos a la intervención quirúrgica mencionada (De Smet et al., 2009). Hasta la fecha, no existen características demográficas, clínicas o de neuroimagen que puedan predecir qué pacientes desarrollarán este síndrome (Wells et al., 2008).

En la última década, se han realizado estudios en mayor profundidad del cuadro clínico presentado por estos niños. Así, por ejemplo, Riva y Giorgi (2000) estudiaron a 26 niños tras la extirpación de tumores cerebelosos (11 con meduloblastoma en vermis y 15 con astrocitoma en hemisferios cerebelosos). Observaron que aquellos pacientes con tumores en el hemisferio cerebeloso derecho no sólo presentaban alteraciones en el procesamiento lingüístico sino también en memoria verbal. Aquellos con tumores en el

hemisferio izquierdo mostraron déficits en tareas visoespaciales y memoria visual. Además, apuntaron que la lesión del vermis provocaba dos perfiles: 1) mutismo postquirúrgico que evolucionaban con alteraciones lingüísticas similares a agramatismo, y 2) alteraciones conductuales desde irritabilidad hasta conductas de espectro autista (tendencia al aislamiento). Según estos autores, el mutismo cerebeloso puede ser debido a un fenómeno de diasquisis que interrumpe los circuitos que conectan el cerebelo con las estructuras supratentoriales.

Trabajos recientes demuestran que, aunque el mutismo se recupera en un periodo de semanas a meses, permaneciendo tan sólo una disartria residual, a largo plazo pueden observarse déficits cognitivos y afectivos. De hecho, el mutismo cerebeloso se tiende a englobar actualmente bajo el término “síndrome de la fosa posterior” incluyendo así otros efectos cognitivos y la posibilidad de secuelas cognitivas a largo plazo.

Uno de los estudios que demuestra la presencia de estos déficits una vez superado el mutismo es el realizado por Levisohn y colaboradores (2000). Estos autores estudiaron a 19 niños, con un rango de edad entre 3 y 14 años, a los que se les había intervenido de un tumor en fosa posterior y que no habían recibido tratamiento radio o quimioterapéutico. Llevaron a cabo el estudio a los 5 meses tras la intervención. Observaron que en torno al 30 % de los pacientes mostraba déficits lingüísticos, ejecutivos, visoespaciales, en memoria verbal y alteración afectiva. Con respecto al lenguaje, concretamente hallaron alteraciones en lenguaje expresivo, caracterizado por respuestas cortas y poco elaboradas, pérdida de iniciativa para mantener una conversación, alta latencia de respuesta y anomia. De Smet y colaboradores (2009) observaron déficits lingüísticos similares en una muestra de cuatro pacientes que habían desarrollado mutismo cerebeloso tras la intervención. Tras dos años de la misma, dos de los pacientes continuaban mostrando alteración en la fluidez verbal espontánea y ante consigna.

Uno de los estudios con una muestra más amplia es el realizado por Robertson y colaboradores (2006). Estudiaron 107 niños intervenidos de meduloblastoma cerebeloso que presentaron el síndrome de mutismo cerebeloso. Formaron dos grupos en función de la gravedad del síndrome, valorando el tiempo transcurrido desde la operación al

inicio del síndrome, la magnitud de la ataxia e hipotonía, la alteración del lenguaje (mutismo) y del estado anímico (irritabilidad). En el grupo que se consideró con síndrome “severo”, tras un año desde el diagnóstico, en torno al 60% de los pacientes continuaba presentando alteraciones del lenguaje y del estado cognitivo general. Aquellos que mostraron un síndrome “moderado”, en torno al 20% de ellos mantenían estos déficits. Los autores concluyeron que la presencia de estas alteraciones a largo plazo es muy común y que están directamente relacionadas con la severidad inicial del cuadro (Robertson et al., 2006).

Cuando los seguimientos se han realizado tras un intervalo temporal aún mayor los resultados son similares. El grupo de investigación de Steinlin y colaboradores (2003) realizó un seguimiento de 24 pacientes, intervenidos en su niñez de tumores cerebelosos que no requirieron radio o quimioterapia. Llevaron a cabo el estudio transcurridos un promedio de siete años y medio tras la intervención. A pesar de que todos los pacientes mostraron un coeficiente intelectual normal, un 57% de ellos presentaron un rendimiento alterado en algunos subtests de la batería de inteligencia usada. Además, en dos tercios de la muestra, observaron alteraciones en atención, memoria, velocidad de procesamiento y en funciones visoconstructivas, así como alteraciones conductuales y psiquiátricas (mutismo selectivo, ludopatía, anorexia o fobia). No hallaron una influencia significativa de la edad al momento de la operación o del tamaño del tumor. Aquellos con afectación vermiana mostraron una mayor afectación cognitiva y afectiva. Con respecto a los posibles efectos de lateralización, observaron mayor afectación en pacientes con tumores cerebelosos izquierdos aunque los autores apuntan que en este grupo existía un mayor daño del vermis cerebeloso (Steinlin et al., 2003).

Los resultados de los estudios señalados demuestran que las lesiones focales adquiridas en la infancia pueden dar lugar a un cuadro similar al llamado “Síndrome Cerebeloso Cognitivo Afectivo”, un perfil de afectación descrito por Schmahmann y Sherman (1997, 1998) para pacientes adultos con lesiones cerebelosas. Estos autores llevaron a cabo un estudio prospectivo, de siete años de duración, con el objetivo de definir si la lesión del cerebelo producía un patrón de cambios cognitivos y conductuales clínicamente relevantes. Incluyeron pacientes de etiología heterogénea:

trece pacientes con isquemia cerebelosa, tres con cerebelitis post-infecciosa, tres con atrofia cerebelosa cortical (CCA) y un paciente intervenido de un tumor cerebeloso medial. Observaron alteraciones clínicamente relevantes en pacientes con lesiones en el vermis y lóbulo posterior del cerebelo, hasta el punto de ser, en algunos casos, la característica más llamativa de la sintomatología que presentaban.

Los cambios cognitivo/conductuales observados los agrupan en cuatro categorías. Por un lado, alteraciones en funciones ejecutivas, tales como planificación, flexibilidad, fluidez verbal, razonamiento abstracto y memoria de trabajo. Por otro, dificultades en las capacidades espaciales, incluyendo la organización visoespacial y memoria y alteraciones en el lenguaje, caracterizadas por agramatismo y disprosodia. Finalmente, cambios de personalidad consistentes en un embotamiento afectivo o desinhibición y un comportamiento inapropiado. Por otra parte, las lesiones del lóbulo anterior del cerebelo se acompañaban sólo de leves cambios en funciones ejecutivas y visoespaciales. Para tres de los pacientes estudiados aportaron datos de SPECT/PET, con hallazgos de hipoperfusión en regiones parietales, temporales y prefrontales, y alteraciones en la perfusión de ganglios basales y tálamo. Consideran que, en estos casos, es imposible distinguir la contribución del cerebelo a la afectación neuropsicológica, de la de las regiones cerebrales deprivadas de sus conexiones con el mismo. Estos autores también señalan la transitoriedad de los déficits, aún con la persistencia de la hipoperfusión cerebral.

Schmahmann y Sherman (1997, 1998) denominan a esta entidad clínica, “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo” y proponen que este conjunto de déficits es sugestivo de una disrupción de la modulación que ejerce el cerebelo sobre circuitos neurales que lo conectan con la corteza prefrontal, parietal posterior, temporal superior y límbica. El síndrome cerebeloso cognitivo afectivo proponen que está asociado a la afectación del lóbulo cerebeloso posterior, mientras que la lesión del lóbulo anterior se asociaría a los déficits motores. Por otro lado, el vermis es considerado como equivalente al sistema límbico, vinculado con los aspectos emocionales y afectivos, (Schmahmann, 2004, Exner et al., 2004, Schmahmann et al., 2009).

Independientemente de que se engloben bajo el término “síndrome cerebeloso cognitivo afectivo” o no, disponemos actualmente de un amplio cuerpo de resultados sobre las alteraciones cognitivas producidas por lesiones cerebelosas focales. En el siguiente apartado desarrollaremos de forma más detallada estas alteraciones.

2.3.3.2. Funciones cognitivas alteradas tras lesión cerebelosa focal

Las alteraciones en **funciones visoperceptivas/visoespaciales** están entre las primeras descritas en pacientes con daño cerebeloso. Los trabajos realizados por el grupo de Botez son pioneros en este campo y les llevaron a proponer la existencia de un síndrome fronto-parietal asociado a las lesiones cerebelosas. Publican, en primer lugar, un estudio de caso único de una paciente epiléptica con ataxia cerebelosa reversible y un leve síndrome cognitivo fronto-parietal (Botez et al., 1985). Posteriormente, obtuvieron hallazgos similares en una muestra de 33 pacientes con una larga historia de epilepsia y consumo de fenitoína. Estos pacientes mostraban atrofia en TAC, tanto en el cerebelo como en el tronco cerebral. Compararon su ejecución con la de pacientes que mostraban una TAC normal. Los déficits neuropsicológicos objetivados abarcaban las siguientes áreas: 1) organización visoespacial; 2) planificación y programación de las actividades diarias, relacionada con los circuitos cerebelo-frontales; 3) velocidad de procesamiento, (Botez et al., 1989). Estos autores postulan que, por una parte, el cerebelo juega un papel indirecto en este leve síndrome fronto-parietal, a través de las conexiones con las correspondientes regiones cerebrales (circuitos cerebelo-parietales y cerebelo-frontales), mediadas por mecanismos fisiológicos y neuroquímicos. Por otra parte, consideran que el cerebelo juega un papel directo en el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento, una función que considera regulada subcorticalmente (Botez-Marquard y Botez, 1997).

Este grupo de investigación no obtuvo hallazgos significativos en el estudio neuropsicológico de pacientes con isquemias cerebelosas crónicas unilaterales, derechas e izquierdas, con hipoperfusión contralateral en ganglios basales y regiones fronto-parietales. En cambio, sí detectaron enlentecimiento y un bajo rendimiento en el Test de Matrices Progresivas de Raven (razonamiento visoespacial) en casos agudos, evaluados

entre 5 y 10 días después de que se produjera la lesión (isquemia). En algunos pacientes, la ejecución en las pruebas neuropsicológicas es sugestiva de afectación del hemisferio cerebral contralateral (Botez-Marquard y Botez, 1997). Los autores consideran que las alteraciones neuropsicológicas pueden persistir durante un período de 3-6 meses; posteriormente, a pesar de la persistencia de *CC-CD*, se produce una remisión de los déficits.

El síndrome fronto-parietal ha sido descrito también por este grupo de investigadores en un paciente adulto con agenesia congénita del hemisferio cerebeloso derecho que sufrió un infarto isquémico en hemisferio cerebeloso izquierdo. La capacidad intelectual general premórbida del paciente se encontraba dentro de límites de normalidad. Tras un mes del ACV, los autores objetivaron déficits severos en funciones visoespaciales, además de alteraciones en funciones ejecutivas y en memoria de trabajo y un importante cambio de personalidad (desinhibición, hilaridad inapropiada, hábitos alimenticios inadecuados, etc.). Tras ocho meses, a pesar de que observó cierta mejoría, especialmente en tareas de atención, los déficits objetivados inicialmente se mantuvieron. Las imágenes de SPECT obtenidas a los dos meses tras el ACV muestran el fenómeno *CC-CD*, mostrando hipoperfusión en hemisferio cerebeloso izquierdo y en ambos lóbulos frontales, especialmente en hemisferio derecho. Este patrón de afectación permanecía transcurridos siete meses, aunque había disminuido su gravedad (Botez-Marquard et al., 2001).

Otros investigadores han obtenido resultados que apoyan la existencia de esta afectación parietal. Así, Wallesch y Horn (1990) estudiaron a una muestra de 12 pacientes con lesiones cerebelosas unilaterales, de los cuales 11 habían sido intervenidos quirúrgicamente de tumores y un paciente había sufrido una isquemia. A pesar de que las lesiones eran crónicas (antigüedad superior a seis meses), observaron déficits leves en tareas que implicaban realizar operaciones mentales espaciales tales como conjunción de partes en un todo, rotaciones espaciales, etc., especialmente en el subgrupo con afectación cerebelosa izquierda. Molinari y colaboradores (2004) informan también de déficits en operar mentalmente con figuras bidimensionales o tridimensionales. Otras tareas más sencillas como juzgar la orientación de líneas o reproducir figuras relativamente complejas (Figura de Rey) se ejecutan con normalidad

(Molinari et al., 2004; Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006.). Los datos sobre el rendimiento en la tareas de Diseño de Bloques del WAIS son inconsistentes, apreciándose tanto una ejecución alterada (Neau et al., 2000; Gottwald et al., 2004) como conservada (Molinari et al., 2004). Además, el componente motor y las demandas de velocidad de procesamiento de esta tarea no suelen tenerse en cuenta a la hora de valorar la ejecución de los pacientes con lesión cerebelosa.

La **atención** es otra de las áreas cognitivas con las que se ha vinculado al cerebelo. Courchesne y colaboradores proponen que el neocerebelo juega un papel importante en la coordinación de la atención y el arousal, de forma análoga al papel que juega en el control motor (Courchesne et al., 1994a, 1994b). Para ello, han recogido evidencias desde diferentes campos de investigación, entre ellos el estudio de pacientes con lesiones cerebelosas focales y autistas. En primer lugar, hipotetizaron que el desarrollo anómalo del cerebelo, una característica estable del autismo, hace que el paciente afectado sea incapaz de ajustar su foco atencional para seguir los rápidos cambios de las señales verbales, gestuales, posturales, táctiles y faciales, que caracterizan a la comunicación social. Pusieron a prueba esta hipótesis mediante la administración de una tarea experimental que consistía en realizar rápidos cambios de foco atencional entre estímulos visuales y auditivos. Comprobaron que, tanto los niños y adultos autistas, como los pacientes con lesiones cerebelosas adquiridas, mostraron una alteración en la capacidad de realizar cambios voluntarios rápidos y precisos en el foco atencional. En cambio, ejecutaban correctamente la tarea cuando se les proporcionaba más tiempo para realizar los cambios (Akshoomoff y Courchesne, 1992; Courchesne et al., 1994a; Akshoomoff et al., 1997). También han aportado evidencias de que este tipo de pacientes presenta enlentecimiento en la orientación de la atención, esto es, al orientar la atención espacial ipsilateralmente. 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 (Akshoomoff et al., 1997).

Diversos autores han estudiado otras funciones atencionales especialmente vinculadas con el lóbulo prefrontal. Así, Gottwald y colaboradores (2003), estudiaron a 16 pacientes con lesiones cerebelosas focales (13 de etiología tumoral y 3 de etiología

vascular) utilizando el paradigma go-no go y una tarea de atención dividida. Los resultados indicaron que los pacientes mostraron déficit en atención dividida en comparación con los controles. En un estudio posterior, confirmaron la alteración de la atención dividida, mientras que la atención selectiva valorada mediante el test de Stroop se mantenía preservada y 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 et al 2004). Posteriormente, Hokkannen y asociados (2006) mediante pruebas de atención selectiva, dividida y sostenida muestran que el dominio atencional está conservado en pacientes con infartos cerebelosos.

Recientemente, Baillieux y colaboradores (2010) informan de la presencia de alteraciones en un alto porcentaje (72%) de una muestra de pacientes con afectación cerebelosa focal (de origen vascular en 13 de ellos y tumoral en los 5 restantes). 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**, también vinculadas al lóbulo prefrontal, han sido objeto de estudio en prácticamente todos los estudios revisados con resultados diversos. Así, por ejemplo, se han informado de déficits en formación de conceptos, valorada a través del test de Semejanzas (WAIS) (Neau et al., 2000; Gottwald et al., 2004) y mediante tareas de clasificación, como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), que implican también flexibilidad cognitiva y capacidad para cambiar de criterios (Hokkanen et al., 2006), aunque otros autores, por el contrario, informan de un rendimiento normal en el WCST (Gottwald et al., 2004). La fluidez verbal o de diseño aparece frecuentemente como deficitaria (Neau et al., 2000; Gottwald et al., 2004). Baillieux y colaboradores (2010) señalan que un 50% de los pacientes estudiados presentaba una ejecución alterada en funciones ejecutivas, evaluadas mediante diversas pruebas entre las que se incluye el WCST y diversas tareas atencionales. Según la revisión de Bellebaum y

Daum (2007) la diversidad de resultados en el estudio del funcionamiento ejecutivo en pacientes cerebelosos impide extraer conclusiones sobre la naturaleza de su participación. Además, las evidencias informadas se han obtenido en muchas ocasiones a partir de tareas con un importante componente motor, como es el caso de las tareas de fluidez.

Con respecto a la **memoria de trabajo**, a pesar de que la activación del cerebelo es un hallazgo común en pruebas de neuroimagen, los datos derivados de pacientes con afectación focal cerebelosa no son consistentes. En general, se informa de un rendimiento normal en tareas de span de dígitos (Fiez et al., 1992; Hokkanen et al., 2006), aunque hay algunos autores que describen alteraciones leves en este test (Silveri et al., 1998; Ravizza y Ivry, 2001; Ravizza et al., 2006) sin objetivar afectación en tareas de span visoespacial (Fiez et al., 1992; Silveri et al., 1998; Ravizza et al., 2006). Utilizando otras tareas, como span de frases, PASAT o *2-back*, se han detectado también alteraciones (Neau et al., 2000; Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006). Por lo que respecta a la naturaleza de la participación del cerebelo en la memoria de trabajo verbal, se ha propuesto, especialmente a partir de los datos de estudios de neuroimagen funcional, que participaría en el repaso de la información mediante la articulación encubierta (Fiez y Raichle, 1997; Chen y Desmond 2005a, b). En esta línea, Ravizza y colaboradores (2006) estudiaron el efecto de la longitud de las palabras o de la supresión articulatoria en tareas de memoria de trabajo verbal, observando que se producen de forma equivalente en el grupo de pacientes y de controles. Dado que la lesión del cerebelo no elimina o reduce estos indicadores del proceso de repetición o refresco de la información, los autores concluyen 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 en la codificación fonológica inicial de la información y/o en reforzar el trazo de memoria. Otros estudios han obtenido también datos contrarios a una función del cerebelo en los procesos de articulación encubierta (Ben-Yehudah et al., 2007).

En cuanto a **memoria declarativa y aprendizaje**, Neau y colaboradores (2000) informaron de un rendimiento deficitario en el aprendizaje y recuerdo de listas de palabras (AVLT-Rey) en un grupo de pacientes valorados a las dos semanas de un

infarto cerebeloso. Sin embargo, después de un año, los pacientes presentaron un rendimiento normal en esta tarea en comparación con el grupo control. Resultados similares fueron descritos por Hokkanen y colaboradores (2006). Sin embargo, Gottwald y colaboradores (2004) no observaron déficits en el aprendizaje de pares verbales asociados, aunque sí apreciaron alteraciones en el aprendizaje y recuerdo de textos. Por lo que se refiere al dominio visual, se ha descrito tanto un rendimiento deficitario en el recuerdo de figuras (Subtest de Reproducción Visual de la WMS; Gottwald et al., 2004) como una ejecución normal (Figura Compleja de Rey; Gottwald et al., 2004; Hokkanen et al., 2006).

La implicación del cerebelo en el **lenguaje** es incuestionable por lo que se refiere al output motor del habla. Dos evidencias claras la constituyen el mencionado “síndrome de mutismo cerebeloso” tras extirpaciones de tumores en fosa posterior y la presencia, altamente frecuente, de disartria en pacientes con afectación cerebelosa. Este último déficit articulatorio se debe a la incoordinación de los músculos de la laringe y está causada por la afectación de la región vermal y paravermal del cerebelo anterior, en el área de irrigación de la arteria cerebelosa superior, teniendo una mayor incidencia tras lesiones cerebelosas izquierdas (Gilman et al., 1981; Fiez y Raichle, 1997). Sin embargo, como hemos comentado, recientes hallazgos del campo de la neuroimagen funcional sugieren la participación del cerebelo no sólo en el *output* motor del habla sino también en los procesos de articulación encubierta y en otro tipo de procesos lingüísticos.

Entre los primeros análisis de las funciones lingüísticas en pacientes con lesiones focales adquiridas, contamos con el estudio de caso único, informado por el grupo de Fiez et al. (1992). Este trabajo estaba inspirado en un hallazgo previo del campo de estudio de la neuroimagen funcional (Petersen et al., 1989). El paciente había sufrido un infarto cerebeloso en el territorio de irrigación de la arteria cerebelosa posterior inferior derecha. Se le administraron varias tareas de generación asociativa de palabras, objetivándose un déficit generalizado para producir respuestas correctas y típicas, así como una ausencia de mejoría con la práctica (Fiez et al., 1992). Los errores consistían, principalmente, en intrusiones a las normas; esto es, respondía con una palabra semánticamente asociada, pero que no correspondía a la categoría que se le solicitaba.

Por ejemplo, si se le pedía un verbo asociado a “perro”, respondía “gato”, en vez de “ladrar”.

Helmuth y colaboradores (1997) reprodujeron este estudio utilizando una muestra mayor de pacientes con lesiones cerebelosas focales crónicas (seis derechas y tres izquierdas) y con lesiones de tipo degenerativo (dos atrofas olivopontocerebelosas y una atrofia vermiana), a los que administraron una tarea de generación de verbos. El número de errores fue mínimo, tanto en pacientes como en controles y no se apreciaron diferencias significativas en el tiempo de respuesta con respecto a los controles. El tiempo de ejecución mejoraba con la repetición de los ensayos y los resultados fueron semejantes, al analizar, por separado, una submuestra de pacientes con lesiones derechas. En contraposición a los hallazgos de Fiez et al. (1992), estos resultados no apoyan la hipótesis de la intervención del cerebelo en la generación asociativa de palabras y aprendizaje asociativo, aunque la heterogeneidad de esta muestra ha podido obscurecer los resultados.

Utilizando otro tipo de tarea de generación de palabras, Gebhart y sus colaboradores (2002), realizaron un estudio de pacientes con lesiones focales cerebelosas. 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 aquellos con lesión en el hemisferio izquierdo. Los errores consistían, principalmente, en intrusiones; es decir, respondían con una palabra semánticamente asociada, pero que no correspondía a la categoría que se les solicitaba. Por ejemplo, si se les pedía un antónimo de “viejo”, respondían “anciano” (Gebhart et al., 2002).

En cuanto a tareas de fluidez verbal ante consignas, diversos estudios han observado una menor producción de los pacientes cerebelosos con respecto a los controles normales, aunque existen también resultados indicativos de una producción normal (Hokkanen et al., 2006). Leggio y colaboradores han estudiado el rendimiento de pacientes cerebelosos de diferentes etiologías en tareas de fluidez verbal ante consigna, tanto en su versión fonética (demandar que produzcan palabras que comiencen por una letra dada) como semántica (palabras de una determinada categoría, por ej, animales, muebles, aves, etc) (Leggio et al., 1995, 2000). Los pacientes tuvieron

una peor ejecución, que en el segundo estudio fue específica para la modalidad de consigna fonética. Utilizando la disartria como covariante, se demostró que el déficit no es atribuible a la alteración motora del habla. Estos autores proponen que el daño cerebeloso afecta más a la tarea fonética por demandar unas estrategias más novedosas y menos automatizadas. En lo referente a las estrategias utilizadas en el proceso de recuperación de palabras o de acceso al léxico, los pacientes cerebelosos presentaron déficits en la agrupación fonológica, tanto en las tareas con consignas semánticas como fonéticas (Leggio et al., 2000). La mayor afectación de la fluidez fonética en comparación con la semántica se observó también en el estudio de Neau y colaboradores, en el que los pacientes rindieron con normalidad en la tarea semántica y sólo se objetivaron alteraciones en la fonética y en una versión de la semántica que exige sucesivos cambios de categorías (Neau et al., 2000). Sin embargo, en el estudio de Gottwald y colaboradores (2004), ambas modalidades, fonética y semántica, resultaron deficitarias.

Con respecto a la lateralización de la lesión, Leggio y colaboradores (2000) señalan que la fluidez verbal de los pacientes con lesiones derechas estaba más afectada que la de los pacientes con lesiones izquierdas, aunque únicamente constituía una tendencia estadística. En el estudio de Gottwald y asociados (2004) las diferencias entre pacientes y controles obtenidas para la muestra general se mantuvieron al analizar sólo las lesiones cerebelosas derechas, pero desaparecieron para el grupo de lesiones izquierdas. Más recientemente, Richter y colaboradores (2007) estudiaron a 21 pacientes tras sufrir un infarto cerebeloso. Los pacientes mostraron déficits en la fluidez verbal ante consigna fonética (utilizando una versión escrita), objetivando un peor rendimiento en aquellos con lesiones en hemisferio derecho. Además, la ejecución de los pacientes correlacionaba con las lesiones estructurales posterolaterales cerebelosas derechas (Richter et al., 2007).

Por lo que respecta a la lectura, diversos estudios han puesto de manifiesto diferencias en la morfología del cerebelo entre disléxicos y controles (Vlachos et al., 2007). En el próximo apartado (2.3.4) se comentarán algunos resultados relevantes en este campo. Sin embargo, la afectación de la lectura por lesiones focales está escasamente estudiada. Moretti y colaboradores (2002) objetivaron dificultades de

lectura en pacientes que habían sufrido un tumor vermiano o paravermiano, y Märien y colaboradores (2009) objetivaron dislexia y agrafia en un paciente que había sufrido un ictus cerebeloso derecho.

En el apartado dedicado a los estudios metabólicos y a los fenómenos de diasquisis cerebelo-cerebral, hemos hecho referencia a la existencia también de alteraciones gramaticales tras lesión cerebelosa. Concretamente, el grupo de Silveri presentó el caso de un paciente con una isquemia cerebelosa derecha e hipoperfusión en el hemisferio cerebral izquierdo, que mostraba un habla espontánea agramática (Silveri et al., 1994). Hipotetizaron que las complejas operaciones morfosintácticas, que permiten la construcción de frases, están representadas en las áreas de asociación posteriores, y que requieren una modulación temporal precisa, en la cual intervendría el cerebelo. Por tanto, la lesión cerebelosa induce un desemparejamiento de estos procesos, debido a un enlentecimiento que hace que los morfemas decaigan de la memoria operativa y se produzca una desintegración de las frases. Otros autores han informado de déficits morfosintácticos tras lesiones cerebelosas vasculares o tumorales (Märien et al., 1996, 2001; Fabbro et al., 2000).

En resumen, el estudio de las consecuencias de las lesiones cerebelosas sobre la cognición ha aportado datos sobre la posible participación del cerebelo en diversas funciones cognitivas. Sin embargo, la interpretación de muchos de los resultados se ve dificultada por la falta de control de diversos aspectos como el componente motor de las tareas o el momento de la evaluación (fase aguda o crónica). Con respecto a este último punto, algunos estudios de seguimiento han observado una mejoría de los déficits neuropsicológicos (Neau et al., 2000; Botez-Marquard et al., 2001).

Por otro lado, a pesar de los datos disponibles en la actualidad, la función del cerebelo en estos procesos está aún lejos de ser comprendida. Se han realizado diversas propuestas parciales a partir de su implicación en funciones específicas (p.ej., Ivry y Fiez, 2000; Molinari y Leggio, 2007; Ben-Yehudah et al., 2007). Schmahmann adopta una perspectiva más general al proponer que la lesión cerebelosa produce una “dismetría del pensamiento”. Según este autor, los múltiples subsistemas que forman los circuitos cerebro-cerebelosos facilitan la implicación del cerebelo en diferentes

dominios funcionales: motores, sensoriales, cognitivos y afectivos. El cerebelo sería un nódulo de los circuitos, ampliamente distribuidos, que soportan tales funciones. En los aspectos cognitivos, ejercería el mismo papel modulador que ejerce en las funciones motores. De la misma forma que regula el ritmo, fuerza y precisión de los movimientos, regularía la velocidad, capacidad, consistencia y adecuación de los procesos cognitivos y emocionales. Concretamente, y continuando la analogía con el funcionamiento motor, postulan que la pérdida del componente cerebeloso en los circuitos cognitivos produce una “dismetría del pensamiento”, al igual que su pérdida en los circuitos motores provocaría la ataxia (Schmahmann y Sherman 1997, 1998, Schmahmann, 1991, 1996, 2004; Schmahmann, Weilburgh y Sherman, 2007).

2.3.4. TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Otros datos a favor de la participación del cerebelo en las funciones cognitivas se derivan de algunos resultados generales de afectación cognitiva en niños con malformaciones cerebelosas congénitas. Se ha observado que la aplasia cerebelosa (desarrollo incompleto del cerebelo) está frecuentemente asociada a retraso mental, aunque no de manera invariable. Los síntomas motores y cognitivos de una malformación parcial del vermis o de los hemisferios cerebelosos muestran una gran variabilidad, hasta el punto de que, en ocasiones, la malformación cerebelosa se descubre accidentalmente en la autopsia. Sin embargo, la hipoplasia cerebelosa (reducción del volumen cerebeloso) sí cursa generalmente con retraso mental. No obstante, se observan también afectaciones supratentoriales adicionales, que impiden extraer conclusiones claras en relación a la contribución específica del cerebelo (Daum y Ackerman, 1997).

Guzzetta y sus colaboradores estudiaron siete casos de ataxia cerebelosa congénita no-progresiva, de herencia autosómica recesiva o esporádicos, que presentaban hipoplasia cerebelosa. Se trataba de niños entre 4 y 8 años, con un leve retraso mental. De su perfil de alteraciones destacaba una mayor afectación de las pruebas manipulativas de la Escala de Inteligencia de Wechsler y tiempos de reacción

prolongados (Guzzetta et al., 1993). Si bien no existían evidencias de afectación supratentorial en TAC o RM, los autores no descartaron la posibilidad de que existieran cambios extracerebelosos mínimos no apreciables con las técnicas de neuroimagen utilizadas.

Posteriormente, Steinlin, Styger y Boltshauser realizaron otro estudio con pacientes afectados de ataxia cerebelosa congénita no-progresiva, obteniendo resultados similares a los de Guzzetta y colaboradores (1993). La muestra constaba de doce pacientes, de los cuales ocho contaban con un estudio de neuroimagen. En cinco de ellos se objetivó atrofia cerebelosa. Ninguno de los estudios mostró alteraciones a nivel supratentorial. A partir de la Escala de Inteligencia de Wechsler, formaron dos subgrupos de pacientes, los que tenían un CI entre 62 y 90 (grupo A) y los que tenían un CI entre 30 y 49 (grupo B). El grupo A presentaban un perfil de alteraciones asimétrico, con una mejor ejecución en pruebas verbales que en pruebas manipulativas. Mostraron especiales dificultades en las capacidades visoconstructivas reflejadas principalmente en tareas como la Copia de la Figura Compleja de Rey y el Test de Construcción de Cubos. Los autores relacionaron estos déficits con las conexiones existentes entre el cerebelo y las regiones cerebrales parietales. El grupo B, mostraban un patrón neuropsicológico de afectación cognitiva generalizada aunque, aún así, se observaba una tendencia hacia la disociación verbal/manipulativa descrita (Steinlin et al., 1999). Estos autores no objetivaron una relación directa del deterioro cognitivo con el grado de atrofia cerebelosa ni con el déficit motor.

Más recientemente, Tavano y colaboradores (2007) estudiaron a 27 pacientes con malformaciones congénitas confinadas al cerebelo. Basándose en sus observaciones clínicas, dividieron la muestra en tres grupos: a) pacientes con agenesia del vermis cerebeloso; b) pacientes con hipoplasia cerebelosa difusa y c) pacientes con afectación confinada a los hemisferios cerebelosos. Estos grupos se diferenciaban entre sí tanto en el sustrato anatómico como en el perfil de afectación cognitiva y comportamental. Así, el grupo “a” estaba caracterizado por retraso mental profundo e importantes alteraciones conductuales compatibles con el diagnóstico de “trastorno del desarrollo” de acuerdo con los criterios del DSM-IV. El grupo “b” mostraba un perfil cognitivo-afectivo similar al “a” aunque con una sintomatología más leve. El grupo “c” era el menos

afectado. Los pacientes de este grupo mostraban leves alteraciones cognitivas o capacidad intelectual límite y un buen ajuste de su conducta social.

En el estudio del Síndrome de X-frágil, causa hereditaria conocida de retraso mental, se ha observado atrofia del cerebelo, concretamente del lóbulo posterior del vermis. Por otra parte, se ha descrito un perfil específico de alteraciones cognitivas y conductuales que afecta, principalmente, a los varones. Se han descrito algunas conductas semejantes a las que se presentan en el autismo, tales como déficits de interacción social, alteraciones en la comunicación verbal y no-verbal, respuestas inusuales a estímulos sensoriales, hiperactividad, déficits atencionales y conductas estereotipadas y autolesivas. Cognitivamente, les caracterizan los déficits en habilidades visoespaciales, memoria inmediata visual, aritmética y el procesamiento de información secuencial. Las mujeres afectadas suelen presentar un cuadro más leve, aunque cualitativamente similar. Aproximadamente, el 50% presenta un CI normal-límite, mientras que el retraso mental de las demás suele ser leve. Debido a la levedad y mayor variabilidad de la afectación cognitiva en las mujeres afectadas por este síndrome, Mostofsky y sus colaboradores estudiaron las alteraciones neuropsicológicas en una muestra exclusivamente femenina. Pretendía poner a prueba la hipótesis de que el vermis cerebeloso pudiera estar implicado en el mecanismo neuropatológico subyacente a los trastornos descritos (Mostofsky et al., 1998). En primer lugar, observaron que la atrofia del vermis posterior era más leve que en los varones, y, en segundo lugar, que su tamaño, efectivamente, predecía una proporción significativa de la varianza de medidas de inteligencia, capacidades visoespaciales y funciones ejecutivas.

El estudio de algunas patologías difusas del desarrollo del SNC también ha aportado datos de la posible vinculación del cerebelo con los procesos cognitivos, especialmente con las funciones lingüísticas. Hay que señalar que estos estudios sólo nos permiten sacar conclusiones genéricas sobre la posible relación entre el cerebelo y el lenguaje, ya que estos sujetos pueden presentar otras lesiones que pueden ser también la causa del trastorno lingüístico. Además, los déficits lingüísticos deben ser considerados dentro del contexto de un deterioro cognitivo generalizado. Entre estos trastornos se encuentra el autismo, Síndrome de Down y Síndrome de Williams. Los

trataremos brevemente en este trabajo puesto que se alejan de nuestros objetivos y además, merecerían un tratamiento específico.

En el autismo infantil se produce una alteración en el desarrollo lingüístico y trastornos específicos del habla tales como ecolalia, lenguaje metafórico e inversión pronominal. Los estudios neuroanatómicos, postmortem o in vivo, han puesto de manifiesto que la afectación cerebelosa es el correlato anatómico más consistente de este trastorno (Murakami et al., 1989; Webb et al., 2009). Ha despertado un gran interés las relaciones establecidas entre estas dos condiciones, el trastorno lingüístico y la alteración estructural del cerebelo. Concretamente, se ha evidenciado la existencia de dos tipos de patologías cerebelosas en estos pacientes; la mayoría de los pacientes muestran hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis y de los hemisferios cerebelosos, existiendo evidencias neuropatológicas de pérdida de neuronas de Purkinje en vermis (lóbulos VI, VII, VIII y X) y hemisferios cerebelosos. Por otra parte, un subgrupo minoritario de pacientes presenta hiperplasia de los lóbulos VI y VII (Courchesne et al., 1994).

El Síndrome de Williams (SW) y el Síndrome de Down (SD) son trastornos genéticos que conllevan retraso mental. Sin embargo, dentro de esta afectación cognitiva generalizada, se observan diferencias en alteraciones específicas. En la esfera del lenguaje, concretamente, los pacientes con SW muestran una mejor ejecución en las pruebas lingüísticas que los sujetos con SD. Esta diferencia en el rendimiento neuropsicológico nos interesa especialmente porque tiene un correlato a nivel anatómico: mientras que ambos tipos de pacientes presentan una hipoplasia cerebral generalizada, los pacientes con SW muestran un cerebelo de tamaño normal o mayor de lo normal y los pacientes con SD presentan una marcada reducción de su volumen (Jernigan et al., 1990, 1993).

Por otro lado, los niños que presentan un Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) presentan una reducción del volumen del cerebelo, concretamente del lóbulo posterior inferior del vermis (lóbulos VIII-X) (Berquin et al., 1998; Carmona et al., 2005). Este dato puede indicar una asociación entre la atrofia cerebelosa y la alteración de la atención característica de esta patología. Sin embargo, la

afectación de otras estructuras como el córtex prefrontal dorsolateral, el núcleo caudado, el globo pálido o el cuerpo calloso han sido, también, comúnmente descritas en la literatura (Seidman et al., 2005; Carmona et al., 2005, Valera et al., 2007) describiéndose, incluso, un menor volumen cerebral total (Castellanos et al., 2002).

La dislexia es otro trastorno con el que se ha relacionado el cerebelo. Nicolson, Fawcett y colaboradores propusieron que la dislexia se caracterizaba por un déficit en la automatización de habilidades y vincularon este déficit con una alteración del funcionamiento del cerebelo (Nicolson et al., 2001). Aunque el papel del cerebelo en la dislexia no está definido, la hipótesis cerebelosa de la dislexia ha recibido apoyo desde estudios postmortem y de resonancia magnética. Finch y colaboradores (2002) estudiaron cuatro cerebros de disléxicos procedentes del banco de cerebros de la Orton Society observando diferencias en el tamaño de las células de Purkinje en el lóbulo cerebeloso posterior y en la distribución de las mismas en los lóbulos posteriores y anteriores, así como en la oliva. En todos los casos, los cerebros de los disléxicos presentaban más células grandes y menos células pequeñas. Diversos estudios de RM han informado también de anomalías en el cerebelo, como una menor asimetría (Rae et al., 2002; Kibby et al., 2008), una mayor asimetría izquierda (Leonard et al., 2002; Kibby et al., 2008), un menor lóbulo anterior (Eckert et al., 2003) o una disminución de la sustancia gris (Brown et al., 2001; Brambati et al., 2004). Hay datos, también, de anomalías metabólicas en el hemisferio cerebeloso derecho de los disléxicos (Rae et al., 1998).

2.4. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

En las últimas décadas se ha mostrado un interés creciente por estudiar la contribución del cerebelo a la modulación de las emociones y la conducta. Schmahmann mantiene la hipótesis de que el cerebelo muestra una topografía funcional interna en la cual la región del vermis representa el sistema límbico y, por lo tanto, está implicado en la modulación de las emociones y del comportamiento social, mientras que los hemisferios cerebelosos están implicados en funciones cognitivas superiores, como el

lenguaje o funciones ejecutivas (Schmahmann, 1991). Haremos una breve referencia a algunos datos que apoyan esta teoría.

El “síndrome cerebeloso cognitivo afectivo” constituye una evidencia de la afectación emocional tras daño cerebeloso agudo, tanto en población adulta como pediátrica (Schmahmann et al., 1998, 2007). En los casos de adultos descritos por Schmahmann y colaboradores, se observó cambios en el comportamiento y personalidad en el 75% de los pacientes. Algunos de los síntomas más comunes fueron embotamiento afectivo, desinhibición, impulsividad, hilaridad inapropiada, conducta pueril o rasgos obsesivos compulsivos. Además, se observó una correspondencia anatómica, pues aquellos pacientes con lesiones más graves en vermis y regiones paravermianas mostraban síntomas más notables (Schmahmann et al., 2007). En los casos de niños descritos en el trabajo de Levisohn y colaboradores (2000) se observó irritabilidad e impulsividad, dificultad en la modulación de la conducta, comportamiento desinhibido y, en algunos pacientes, importante labilidad emocional. Un hallazgo constante de neuroimagen en estos casos es la afectación extensa del vermis cerebeloso. Investigaciones posteriores con infantes, han descrito alteraciones de espectro autista, conductas agresivas, disforia o ansiedad tras la extirpación de tumores en la fosa posterior (Riva y Giorgi, 2000; Richter et al., 2005). Algunos de estos niños continúan manifestando alteraciones emocionales y conductuales durante la adolescencia y la edad adulta, llegando a presentar cuadros psicóticos persistentes que mejoran con neurolépticos (Schmahmann et al., 2007).

Baillieux y colaboradores (2010) estudiaron a dieciocho pacientes con afectación cerebelosa focal observando alteraciones conductuales y afectivas de tipo frontal en el 50% de ellos. Los síntomas más comunes fueron la apatía, el embotamiento afectivo, la falta de iniciativa, la desinhibición y las conductas inapropiadas. En una amplia revisión de pacientes con afectación cerebelosa focal (congénita o adquirida) y con afectación degenerativa llevada a cabo por Schmahmann y colaboradores (2007), se observó un abanico de alteraciones emocionales y conductuales que, en muchos casos, cumplían los criterios diagnósticos de trastornos psiquiátricos tales como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), depresión mayor, trastorno bipolar o trastorno de pánico. Otros síntomas observados han sido también descritos en pacientes con

afectación frontal como falta de iniciativa, apatía e irritabilidad. Los investigadores observaron que la afectación cerebelosa podía producir un amplio abanico de síntomas que podrían clasificarse en cinco categorías: afectación del control atencional, afectación del control emocional, dificultades en habilidades sociales y alteraciones de espectro autista y de espectro psicótico (Schmahmann et al., 2007).

Con respecto a los trastornos psiquiátricos, la afectación cerebelosa ha sido descrita en casos de esquizofrenia, aunque no de forma consistente. Algunos estudios *post-mortem* han informado de atrofia del lóbulo anterior del vermis cerebeloso así como pérdida de células de Purkinje en vermis (Weinberger et al., 1980; Reyes y Gordon, 1981) aunque otros no hallan una atrofia cerebelosa significativa (Supprian et al., 2000). De forma similar, los estudios *in vivo* en población adulta, utilizando técnicas de neuroimagen (TAC y RM), han arrojado resultados contradictorios. Así, mientras unas investigaciones informan de atrofia cerebelosa, frecuentemente, vermiana (Moriguchi I., 1981; Lippmann et al., 1982; Dewan et al., 1983; Sandyk et al., 1991; Loeber et al., 2001) otras no aprecian diferencias (Aylward et al., 1994; Staal et al., 2000; Shenton et al., 2001) o, incluso, observan un mayor volumen del vermis en relación al grupo de control (Coffman et al., 1981; Nasrallah et al., 1986). En definitiva, aunque los resultados de neuroimagen estructural son inconsistentes, hay datos que señalan que el vermis cerebeloso podría formar parte del sustrato anatomopatológico en la esquizofrenia. Por otra parte, es difícil aislar su contribución ya que en estos pacientes es frecuente encontrar atrofia supratentorial (Martin y Albers, 1995).

Por otra parte, estudios realizados con la técnica de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) han hallado alteraciones metabólicas en los circuitos cortico-cerebelosos en pacientes esquizofrénicos (Volkow et al., 1992, Andreasen et al., 1996, 1998; Wiser et al., 1998) apoyando la hipótesis de la disimetría del pensamiento propuesta por Schmahmann y Sherman (1997). Según esta teoría, de la misma manera que el cerebelo regula la coordinación de los movimientos, el cerebelo modularía y coordinaría la actividad mental. De esta forma, aplicando la teoría al trastorno que nos ocupa, si existe una disrupción en la actividad de los circuitos entre el cerebelo y la corteza cerebral se produciría una desorganización en la cognición redundando en

síntomas clínicos característicos de la esquizofrenia (Konarski et al., 2005; Schmahmann et al., 2007).

En cuanto a la depresión mayor, son pocos los estudios realizados hasta el momento. Al igual que en la esquizofrenia, los resultados obtenidos de los trabajos de cuantificación de imágenes de RM de pacientes con depresión unipolar son inconsistentes. Algunos autores observan atrofia cerebelosa (Shah et al., 1992; Escalona et al., 1993) mientras que otros no encuentran diferencias (Pillay et al., 1997).

Varios trabajos con sujetos sanos con la técnica PET indican una activación cerebelosa, además de la activación de áreas límbicas y paralímbicas, ante imágenes que evocan estados de tristeza (Reiman et al., 1997; Lane et al., 1997). El equipo de investigación de Beauregard y colaboradores (1998) llevaron a cabo un estudio con RMf en la que estudiaron a pacientes con depresión unipolar y a un grupo de control. A los participantes se les presentaban imágenes que provocaban estados transitorios de tristeza. Los investigadores observaron que dichas imágenes producían, en ambos grupos, una activación del córtex prefrontal inferior medial, del córtex temporal medial y del cerebelo. Sin embargo, en el grupo de pacientes, se produjo una mayor activación en el córtex prefrontal medial izquierdo y el giro cingulado anterior derecho y una menor activación cerebelosa. Resultados similares fueron descritos por el equipo de Liotti y colaboradores (2002) utilizando la técnica PET.

En cuanto a la depresión bipolar, una vez más, los datos no son concluyentes. Por un lado, utilizando técnicas de neuroimagen estructural, algunos investigadores informan de atrofia del vermis cerebeloso (Lippmann et al., 1982) mientras que otros no hallan diferencias con los controles (Dewan et al., 1988 a,b; Brambilla et al., 2001). Por otro lado, los estudios con técnicas de neuroimagen funcional son, igualmente, contradictorios. Algunos resultados con pacientes bipolares apuntan a un hipometabolismo cerebeloso basal (Kruger et al., 2003) mientras que otros muestran un hipermetabolismo en el cerebelo y áreas corticales posteriores (Ketter et al., 2001) aunque se postula que estos resultados pueden estar muy relacionados con los efectos de la medicación (Loeber et al., 2002).

Las alteraciones en la esfera conductual y social observadas en pacientes con agenesia del vermis cerebeloso o en pacientes con autismo o Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se han interpretado también como un apoyo de la participación del cerebelo en la modulación de las emociones y la conducta, ya que la afectación cerebelosa, especialmente del vermis cerebeloso, ha sido comúnmente descrita en estos casos. Sin embargo, en los últimos años, se han publicado algunos datos que plantean algunas dudas con respecto a esta relación anatomofuncional. En el caso del autismo infantil, el grupo de investigación de Webb y colaboradores (2009), no halla correlaciones significativas entre las distintas medidas cerebelosas (en las que objetivan atrofia del vermis) y la severidad de los síntomas conductuales o el rendimiento cognitivo en un grupo de 45 niños autistas de entre 3 y 4 años. Con respecto al TDAH, las imágenes de RM del estudio llevado a cabo por Castellanos y colaboradores (2002), con una muestra de 152 niños y adolescentes, mostraron un menor volumen cerebeloso aunque, también, un menor volumen cerebral total en comparación con el grupo control. Los autores hallaron una correlación significativa y negativa entre el volumen cerebeloso y la severidad de los síntomas conductuales del trastorno (medidos según criterios diagnósticos del DSM-IV). No obstante, los síntomas conductuales también correlacionaron con el volumen de sustancia gris frontal y temporal y con el volumen del núcleo caudado (Castellanos et al., 2002).

En resumen, se ha reunido un importante número de datos que apoyan la hipótesis de que el cerebelo, especialmente el vermis, está implicado en la regulación del afecto (Schmahmann, 1991, 1996). Sin embargo, es difícil extraer conclusiones sobre su contribución específica en la modulación de las emociones y la conducta puesto que las alteraciones descritas se observan en un contexto donde confluyen diversos factores, entre ellos, la afectación motora y cognitiva. Además, los síntomas observados son muy heterogéneos, pudiendo estar influenciados por un posible daño estructural o funcional “extracerebeloso”, efectos secundarios de la medicación, estadios de la enfermedad o el posible abuso de alcohol u otras sustancias psicoactivas.

3. ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDODEGENERATIVAS

3.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las ataxias hereditarias son síndromes caracterizados, principalmente, por ataxia cerebelosa de lenta evolución y degeneración espinocerebelosa primaria (Berciano et al., 2002), aunque constituyen un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos debido a que presentan diferentes características clínicas y alteraciones neuropatológicas (Klockgether, Wüllner et al., 1993). La prevalencia de estos síndromes en España es de 20 casos por 100.000 habitantes (Berciano et al., 2002); siendo la Ataxia de Friedreich (FA) la más frecuente.

La ataxia, como síntoma, consiste en la descoordinación del movimiento manifestada por disimetría, disdiadocokinesia, disinergia y temblor intencional. Las ataxias comparten esta sintomatología principal, como consecuencia de la afectación cerebelosa, aunque a ésta se unen otros síntomas debido a la afectación de otros sistemas motores y sensitivos.

Las primeras clasificaciones nosológicas de estas patologías provienen de principios del siglo XX (Holmes, 1907; Greenfield, 1954). Holmes (1907) distinguió entre atrofia olivopontocerebelosa (OPCA), degeneración espinocerebelosa (SCD) y degeneración parenquimatosa primaria del cerebelo. Este último término se sustituyó, posteriormente, por el de atrofia cerebelosa cortical (CCA), propuesto por Greenfield en 1954. Este autor desarrolló más extensamente la clasificación de Holmes; distinguiendo entre degeneración espinal, espinocerebelosa y cerebelosa (Greenfield, 1954). Ambas clasificaciones, estaban basadas en criterios neuropatológicos, pero no se han mantenido a lo largo del tiempo, ya que, estos criterios no diferencian adecuadamente los distintos síndromes (Klockgether, Wüllner et al., 1993). Por ejemplo, aunque el uso del término OPCA está especialmente extendido, es confuso dado que no hace referencia a una sola entidad. Agrupa tanto a cuadros cerebelosos progresivos con diferentes patrones hereditarios [ataxia cerebelosa idiopática de comienzo tardío (ILOCA) y varios subtipos genéticos de ataxia cerebelosa de herencia autonómica dominante (ADCA)] como a cuadros esporádicos con clínica cerebelosa asociada a otra sintomatología neurológica

degenerativa y que, actualmente, se corresponden en su mayoría con la atrofia multisistémica de variedad cerebelosa (MSA) (Giuffrida et al., 1999; Jiménez-Caballero et al., 2009).

En 1983, Harding propuso una clasificación de las ataxias en función de criterios clínicos, genealógicos y etiológicos. En ella, propone dos grandes grupos nosológicos: la ataxia de etiología conocida (metabólica u otras causas conocidas) y la ataxia de etiología desconocida, denominadas ataxias “idiopáticas”. Entre las ataxias idiopáticas, distingue, a su vez, dos grupos en función de la edad de inicio: trastornos de inicio temprano (que debutan antes de los 25 años de edad), que se presentan con un patrón de transmisión autosómico recesivo y trastornos de inicio tardío (después de los 25 años de edad), que son generalmente de herencia autosómica dominante.

Posteriormente, De Michele y colaboradores (2004) y Palau y Espinós (2006) han propuesto otras clasificaciones que han consistido en ligeras modificaciones de la clasificación de Harding (1983).

Los descubrimientos más recientes en el campo de la genética coinciden con la propuesta de Harding, por lo que su aceptación es aún mayor. Se han localizado en torno a cuarenta loci. La identificación de los defectos moleculares, además de suponer una nueva era patogénica en la nosología de las ataxias, ha permitido el diagnóstico presintomático y prenatal de las mismas (Berciano et al., 2002).

A continuación, presentamos un breve resumen de los principales tipos de ataxias hereditarias. Para ello, seguiremos la clasificación clinicogenética presentada en la revisión de Berciano y sus colaboradores (2002), por su claridad expositiva (tabla 1). Únicamente describiremos las ataxias cerebelosas heredodegenerativas. Así, excluirémos a aquellas debidas a errores innatos del metabolismo, las ataxias congénitas y las episódicas. Nos centraremos, en mayor medida, en las ataxias cerebelosas progresivas de inicio precoz denominadas, tradicionalmente, como EOCA (Early Onset Cerebellar Ataxia), ya que bajo este epígrafe se enmarca la muestra de nuestro estudio.

Tabla 3. Clasificación clinicogenética de las ataxias hereditarias (Berciano et al., 2002)

Síndromes de ataxia relacionados con errores innatos del metabolismo
Ataxias congénitas
Ataxias cerebelosas progresivas de inicio precoz (EOCA) <ul style="list-style-type: none"> • Ataxia de Friedreich • Síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich
Ataxia episódica
Ataxia cerebelosa progresiva con herencia autosómica dominante (ADCA) <ul style="list-style-type: none"> • ADCA I: con síndrome cerebeloso • ADCA II: ídem ADCA I y retinitis pigmentosa • ADCA III: con síndrome cerebeloso puro
Ataxia cerebelosa progresiva del adulto esporádica e idiopática (ILOCA)

En la EOCA el inicio sintomático ocurre antes de los 25 años de edad. La EOCA comprende dos grandes categorías: ataxia de Friedreich (FA) y síndromes de ataxia precoz diferentes de la FA.

3.1.1. ATAXIAS CEREBELOSAS PROGRESIVAS DE INICIO PRECOZ (EOCA)

3.1.1.1. *Ataxia de Friedreich (FA)*

Esta enfermedad recibe su nombre del médico alemán, Nicholas Friedreich, que la descubrió, el siglo pasado, por las décadas de 1860 y 1870. La FA es la forma más frecuente de las ataxias hereditarias con una prevalencia de 4,7 casos por 100.000 habitantes en España (Berciano et al., 2002) y 1 caso por cada 50.000 habitantes en Europa (Schöls et al., 1997). La enfermedad debuta habitualmente antes de los 20 años. El grupo de estudio cooperativo de Quebec estableció una edad de inicio anterior a los 20 años (Geoffroy et al., 1976). Sin embargo, Harding incluyó pacientes con edad de inicio hasta los 25 años (Harding et al., 1981). El cuadro clínico establecido incluye: semiología neurológica, esquelética, cardíaca y endocrinológica. Se trata de un síndrome progresivo que en su forma clásica lleva a la silla de ruedas tras una duración

sintomática media de 15 años. La mayoría de los pacientes fallecen en la cuarta o quinta década de su vida (Harding, 1983). En gran medida, la esperanza de vida depende de la gravedad de la miocardiopatía. De Michelle y colaboradores (1996) estudiaron a un grupo de 119 enfermos de FA concluyendo que una edad de inicio de la enfermedad antes de los 20 años y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda predecían una progresión más rápida de la enfermedad.

La forma de presentación más usual es la inseguridad en la marcha. Se produce una progresiva ataxia cerebelosa, disartria escándida, alteraciones oculomotoras (generalmente, nistagmo de la mirada y de rebote) y abolición de reflejos (excepto el mandibular). Presentan también hipopalestesia de predominio distal y en las extremidades inferiores (que a menudo se manifiesta por una marcha tabética) y respuestas plantares extensoras. La sordera, la atrofia óptica y las urgencias urinarias, entre otras, son manifestaciones raras o inconstantes. La semiología esquelética incluye cifoescoliosis (suele ser más acusada en pacientes con inicio más precoz y su desarrollo coincide con la pubertad) y pie cavo. La cardiopatía, que normalmente se trata de una hipertrofia ventricular izquierda, aparece en una minoría de enfermos en las fases iniciales, aunque su frecuencia aumenta a medida que avanza la enfermedad. En cuanto a la semiología endocrinológica, aproximadamente un 10 % de los pacientes desarrollan diabetes mellitus, aunque se controlan con antidiabéticos orales o insulina. Es característica de la FA la ausencia de demencia o de signos extrapiramidales. Berciano y sus colaboradores no han apreciado síntomas o signos de demencia en la serie de pacientes cántabros que revisan periódicamente (Polo et al., 1991; Berciano, 1999). Sin embargo, sí han observado cierta tendencia a la risa o llanto espasmódicos, expresión del síndrome pseudobulbar subyacentes. Otros autores han informado de un estado de ánimo depresivo, aislamiento social y ansiedad (Giordani et al., 1989; Ayuso Mateos et al., 1997).

En la tabla 4, se incluyen los criterios diagnósticos propuestos por Harding (1981) que definen clínicamente la Ataxia de Friedreich.

Tabla 4. Ataxia de Friedreich: criterios diagnósticos (derivado de Harding, 1981)

Criterios esenciales
(a) Durante los cinco años posteriores al comienzo de los síntomas:
Ataxia progresiva de la marcha y de las extremidades
Reflejo plantar en extensión (signo de Babinski)
Velocidad de conducción de la neurona motora > 40m/s en miembros superiores con potenciales evocados sensitivos ausentes o de reducida amplitud
Inicio de los síntomas antes de los 25 años *
Ausencia de reflejos tendinosos en la rodilla y el tobillo *
(b) Transcurridos los primeros cinco años desde el comienzo de los síntomas:
Disartria
Criterios adicionales: presentes en más de dos terceras partes de los casos
Escoliosis
Debilidad piramidal en extremidades inferiores
Ausencia de reflejos en extremidades superiores
Pérdida distal de la sensibilidad musculoesquelética y sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores
Alteraciones en el electrocardiograma
Otras características: presentes en el 50% de los casos
Nistagmo
Atrofia óptica
Sordera
Debilidad distal y amiotrofia
Pies cavos
Diabetes

* Se ha demostrado la existencia de pacientes que no presentan estas características y que, sin embargo, muestran ligamiento con el locus de la ataxia de Friedreich, en el cromosoma 9. Se podría argumentar que estos criterios deberían aparecer como “criterios adicionales”. Por otra parte, debería ser considerado como un criterio diagnóstico esencial presentar un nivel normal de vitamina E en sangre (Hammans, 1996).

La FA es un trastorno de herencia autosómica recesiva. El defecto génico de la enfermedad consiste en una expansión intrónica y homocigótica del triplete GAA en el gen X25, localizado en el cromosoma 9q13 (Chamberlain et al., 1988; Campuzano et al., 1996). Las repeticiones de GAA, en condiciones normales, oscilan entre 8 y 22, mientras que en la FA la expansión oscila entre 66 y 1700. Actualmente, la prueba esencial para el diagnóstico de la enfermedad es la detección de esta mutación dinámica GAA. El producto del gen es la frataxina. La frataxina es una proteína mitocondrial, codificada por el ADN nuclear, que está implicada en el transporte del hierro mitocondrial. La mutación génica altera el procesamiento de la frataxina lo cual provoca su transcripción defectuosa que origina una disfunción mitocondrial (produce una acumulación de hierro lo que redundará en un exceso en la producción de radicales libres

que resulta en daño y muerte celular) que, probablemente, sea la responsable de los cambios degenerativos de la FA (Pandolfo, 1999, 2002; Bidichandani et al., 1998; Delatycki et al., 2000). La frataxina se encuentra mayormente en el corazón, hígado, músculos esqueléticos, páncreas y, mínimamente, en otros tejidos, incluyendo cerebro (Campuzano et al., 1996).

La arreflexia y el inicio sintomático antes de los 25 años de edad fueron considerados por Harding (1984) como criterios obligatorios para el diagnóstico de la FA. Sin embargo, hasta un 25% de los enfermos con la mutación homocigota de la FA tienen un cuadro atípico, bien porque tienen un inicio tardío (LOFA [Late Onset Friedreich's ataxia]) o muy tardío (VLOFA [Very Late Onset Friedreich's Ataxia]) o bien porque presentan preservación de los reflejos miotáticos (FARR [Friedreich's ataxia with Retained Reflexes]) (Polo et al., 1991; De Michele et al., 1994; Palau et al., 1995; Klockgether et al., 1996; Kostrzewa et al., 1997). Además, se ha descrito un cuarto fenotipo denominado "Forma Acadian" (descrito por Barbeau A. en el año 1980), para referirse a un subtipo observado en una población específica de origen francés ubicada en Luisiana.

Se ha confirmado que las FA de inicio tardío presentan la mutación genética en el mismo locus de la FA clásica (Klockgether, Chamberlain et al., 1993; De Michele et al., 1994; Filla et al., 1996; Durr et al., 1996; Cruz-Martínez et al., 1997; Lamont et al., 1997). Asimismo, hay estudios que demuestran que los pacientes con reflejos retenidos no se diferencian genéticamente de los pacientes FA de inicio clásico o tardío (Palau et al., 1995; Klockgether et al., 1996; Filla et al., 1996; Lamont et al., 1997, Kellett et al., 1997; Coppola et al., 1999). Por último, se ha mapeado la forma "Acadian" de FA al mismo locus (Keats et al., 1989). Parece ser, por tanto, que estas formas atípicas son variaciones alélicas de la FA. Todas estas variantes fenotípicas han sido asociadas a expansiones alélicas menores que las encontradas en la forma clásica de la enfermedad (Montermini et al., 1997).

De forma arbitraria, se han separado entre formas de inicio tardío cuando la clínica comienza entre los 26 y los 39 años, y formas de inicio muy tardío cuando lo hace después de los 40 años hasta los 67 años. Como hemos comentado, estas formas

suelen asociarse a una menor expansión de tripletes GAA (Ragno et al., 1997; Bhidayasiri et al., 2005). Montermini y colaboradores (1997), encontraron que los pacientes LOFA presentaban expansiones alélicas significativamente más pequeñas que los grupos de FARR y FA “Acadian”, aunque se ha descrito un caso de VLOFA con más de 800 repeticiones en ambos alelos (Bidichandani et al., 2000). Las formas FA tardías suelen tener una clínica más leve con una progresión más lenta del cuadro y las alteraciones esqueléticas como la escoliosis y pies cavos, así como la miocardiopatía y la Diabetes Mellitus son más infrecuentes (De Michelle et al., 1989; Klockgether, Chamberlain et al., 1993; De Michelle et al., 1994; Cruz-Martínez et al., 1998; Berciano et al., 2002) aunque hay estudios que encuentran una frecuencia similar de cardiomiopatía en pacientes de FA con inicio clásico y tardío (De Michele et al., 1994; Montermini et al., 1997). Las formas con reflejos preservados también muestran un curso clínico más leve que en la enfermedad de inicio clásico (Berciano et al., 2002). Coppola y colaboradores estudiaron a 11 pacientes FA con genotipo confirmado y reflejos retenidos y los compararon con 90 FA clásicos. Observaron ataxia de la marcha, disartria y disimetría en todos los casos de FARR. Sin embargo, los pacientes FARR mostraban una edad de inicio más tardía y menor frecuencia de cardiomiopatía en comparación con los FA (Coppola et al., 1999). Por último, la forma “Acadian” se distingue de la forma FA clásica en que muestra, al igual que las otras formas atípicas, un curso más leve y con menor incidencia de cardiomiopatía y Diabetes Mellitus (Keats et al., 1989; Montermini et al., 1997; Delatycki et al., 2000).

La Ataxia de Friedreich de inicio tardío (LOFA) puede presentar un fenotipo diferente del típico; se han descrito casos en los que la enfermedad se presenta como una ataxia espástica de inicio tardío, asociado a una expansión alélica mínima (Ragno et al., 1997; Berciano et al., 2002). Además, se han descrito casos de FA de inicio muy tardío (VLOFA) en los que el cuadro se presenta como una Atrofia Multisistémica (AMS) de tipo cerebeloso (Berciano et al., 2005), de nuevo, asociado a una expansión mínima del triplete GAA. También, se han descrito casos cuyo cuadro clínico aparece como una tetraparesia espástica sin ataxia ni neuropatía (Lhatoo et al., 2001) o con temblor cefálico prominente (Galimanis et al., 2008). En todos estos casos los pacientes presentaban la mutación genética asociada a la FA. La revisión de las series con pacientes LOFA (Bhidayasiri et al., 2005) muestra que la ataxia de la marcha y de

extremidades junto a la neuropatía afecta al 100% de los casos. Sin embargo, existen claras discrepancias en cuanto a la preservación de los reflejos osteomusculares en las piernas (Jiménez-Caballero et al., 2009).

Generalmente, se considera que, entre un 95% y un 98% de los pacientes con diagnóstico clínico de Ataxia de Friedreich son homocigóticos para la mutación genética mencionada. El porcentaje restante puede estar constituido por pacientes heterocigóticos, con el gen de la FA en un alelo y una mutación puntiforme en el otro (Bartolo et al., 1998; McCormack et al., 2000). Se han descrito unas diecisiete mutaciones puntiformes (Delatycki et al., 2000), siendo las más comunes la I154F, M1I y G130V (Bidichandani et al., 1997; Cossee et al., 1999; Palau, 2001; McCabe et al., 2002). La Mutación I154F (hallada en población del sur de Italia) está asociada a un fenotipo indistinguible de la FA clásica (Filla et al., 1996); sin embargo, las otras mutaciones informadas se han asociado a algunas características atípicas de la enfermedad. En concreto, la G130V se ha hallado en cuatro familias que presentaban un curso más lento de la enfermedad a pesar de presentar una edad de inicio temprano de la misma. Además, se observó ausencia o mínima incidencia de la disartria (Bidichandani et al., 1997; Delatycki et al., 2000).

No obstante, algunos hallazgos moleculares negativos en pacientes con un perfil clínico típico de FA, ha llevado a algunos autores a hipotetizar la existencia de casos con mutaciones puntiformes en ambos alelos (a pesar de que esto no se ha observado hasta la fecha) o, incluso, a sugerir la posibilidad de heterogeneidad genética en la Ataxia de Friedreich (Filla et al., 1996; Smeyers et al., 1996; Kostrzewa et al., 1997; Schöls et al., 1997; McCabe et al., 2000). Christodoulou y colaboradores (2001) estudiaron a dos familias, la primera de ellas consanguínea, con 3 y 4 pacientes afectados de FA, respectivamente. Tras realizar los análisis genéticos, encontraron que en ambas familias el número de repeticiones del trinucleótido GAA en el primer intron del gen de la frataxina estaba dentro de límites normales. Además, el nivel de Vitamina E también era normal. Sin embargo, en la familia consanguínea, hallaron un nuevo locus en el cromosoma 9Q23-p11.

Dentro del grupo mayoritario de pacientes homocigóticos para el gen X25 también se producen variaciones alélicas. Los concomitantes clínicos de todas estas fuentes de variabilidad genética se encuentran en fase de estudio, sin que se haya podido determinar aún cuál es la correspondencia exacta entre genotipo y fenotipo. Este objetivo es especialmente relevante, si tenemos en cuenta que entre un 5% y un 25% de los pacientes con un diagnóstico clínico de ILOCA o EOCA-RR presentan el genotipo de FA (Schöls et al., 1997; Moseley et al., 1998).

Con respecto a las correlaciones entre la expansión alélica y el cuadro clínico, está ampliamente documentado que el número de repeticiones del triplete GAA en el alelo más corto correlaciona inversamente con la edad de inicio de la enfermedad (Dürr et al., 1996; Filla et al., 1996; Schöls et al., 1997; Montermini et al., 1997; Monros et al., 1997; Lamont et al., 1997; De Michele et al., 1998; Bidichandani et al., 2000; McCabe et al., 2000; De Castro et al., 2000; Mateo et al., 2004). Además, algunos autores han hallado correlación con algunos parámetros de gravedad clínica (Mateo et al., 2004). Se han descrito correlaciones entre las repeticiones del alelo más corto (aunque algunos autores encuentran correlaciones con ambos alelos) y la edad de inicio de la disartria o la velocidad de progresión de la enfermedad, entendida por los autores como la duración de la enfermedad previa a ser confinado a silla de ruedas (Schöls et al., 1997) o la edad a la que se comienza a utilizar la silla de ruedas (McCabe et al., 2000). En cuanto a las correlaciones entre las expansiones alélicas y la presencia de DM o cardiomiopatía existen contradicciones en diferentes estudios ya que algunos autores han hallado correlaciones significativas (Dürr et al., 1996; Filla et al., 1996; Monros et al., 1997; Schöls et al., 1997; Bit-Avragim et al., 2001), mientras que otros no han alcanzado significación estadística (Montermini et al., 1997; McCabe et al., 2000).

Hasta el momento actual, no existe tratamiento específico para la FA ni para cualquier otro tipo de ataxia hereditaria. A pesar de que se han realizado múltiples ensayos farmacológicos, ninguno de ellos ha resultado concluyente. Se están llevando a cabo varios ensayos terapéuticos con Idebenone (*Coencima Q-10*). Los resultados indican que el fármaco mejora los parámetros ecocardiográficos alterados, sin modificar significativamente la progresión neurológica de la enfermedad (Mariotti et al., 2003; De

Michele et al., 2004), obteniéndose mejores resultados cuando se aplica a pacientes con edades comprendidas entre 8 y 18 años (Pineda et al., 2008).

En relación a los criterios diagnósticos de Harding, los resultados del estudio realizado por McCabe y colaboradores (2000), indican que la sensibilidad de estos criterios para identificar a pacientes que presentan la mutación genética asociada a la enfermedad es de 79%. Probablemente, sea necesario reducir el rango de criterios esenciales y ampliar los criterios adicionales en el diagnóstico clínico (Polo et al., 1991; De Michele et al., 1994), así como determinar cuáles son los correlatos clínicos, morfológicos, metabólicos y neuropsicológicos de las variaciones alélicas en los pacientes con el genotipo de FA, ya que, aproximadamente, un 25% de los pacientes serían considerados “atípicos” según los criterios diagnósticos de Harding (Dürr et al., 1996; Berciano et al., 2002).

3.1.1.2. Síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich

Bajo este epígrafe se incluyen otros síndromes de ataxia progresiva de inicio antes de los 20 años de edad y transmisión, generalmente, autosómica recesiva. Los síndromes más comunes son: EOCA con reflejos preservados (EOCA-RR), Ataxia cerebelosa con hipogonadismo, Ataxia cerebelosa con mioclonus, Ataxia telangiectasia (AT), Ataxia recesiva con apraxia de los movimientos oculares, Ataxia espinocerebelosa recesiva ligada al sexo, Ataxia espinocerebelosa infantil, Ataxia familiar de los cordones posteriores y retinitis pigmentosa y Ataxia de Marie. Revisaremos únicamente la EOCA-RR, ya que algunos pacientes de la muestra de este estudio se clasifican en este grupo.

EOCA-RR

Harding distinguió un subgrupo de 20 pacientes con EOCA con reflejos tendinosos preservados que, superficialmente se asemejan a la FA, aunque en su criterio ambos síndromes serían genéticamente diferentes (Harding, 1981).

Clínicamente, se diferencia de la FA no sólo por la preservación de reflejos tendinosos, sino también por la ausencia o menor frecuencia de atrofia óptica, alteraciones cardiacas, diabetes mellitus o deformaciones esqueléticas graves. Por lo tanto, tienen un mejor pronóstico que los pacientes con FA (Harding, 1981; Filla et al., 1990; Klockgether et al., 1991). Así, los pacientes con EOCA-RR tardan una media de diez años más que los FA en estar confinados a la silla de ruedas (Harding, 1981). En apoyo de las teorías de Harding, el grupo de estudio de Mrissa y colaboradores (2000) hallaron la mutación genética de este síndrome en el cromosoma 13q11-12 en una familia tunecina. Sin embargo, los estudios moleculares demuestran que la mitad de los enfermos de EOCA-RR son homocigotos para la expansión GAA del gen X25 y, por tanto, deben ser encuadrados como FARR (Berciano et al., 2002). La única diferencia significativa entre FARR y EOCA-RR es la mayor frecuencia de nistagmo, miocardiopatía y neuropatía sensorial en el primer grupo (De Castro et al., 1999). La EOCA-RR tiene una prevalencia estimada de 1/100.000 habitantes (Palau et al., 2006).

3.1.2. ATAXIA CEREBELOSA PROGRESIVA CON HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE (ADCA)

Las ADCAs son un grupo de trastornos de herencia autosómica dominante clínica y genéticamente heterogéneo. Harding (1984) reconoció tres tipos fundamentales de ataxia cerebelosa progresiva con herencia autosómica dominante: a) ADCA-I caracterizada por ataxia cerebelosa progresiva con oftalmoplejía, demencia, atrofia óptica, signos extrapiramidales o amiotrofia (incluyendo aquí la enfermedad de Machado-Joseph [MJD]); b) ADCA-II con semiología superponible al tipo anterior y, además, con degeneración pigmentaria de la retina, y c) ADCA-III con ataxia cerebelosa pura e inicio, generalmente, tardío (Berciano et al., 2002). Sin embargo, esta clasificación se ha visto sustancialmente modificada por recientes estudios moleculares en los que se han reconocido 15 loci diferentes. Estos loci son designados con el término de SCA-1-16 (spinocerebellar ataxia) y un locus adicional que corresponde a la atrofia dentado-rubropalidoluisiana (DRPLA). La prevalencia de los genes de las SCA varía de unos países a otros. En España hay un predominio de SCA-2 y SCA-3 o de

SCA-3 y SCA 7 (Pujana et al., 1999; Mayo-Cabrero et al., 2000; Berciano et al., 2002; Infante et al., 2005).

El inicio sintomático ocurre, generalmente, después de los 20 años con ataxia progresiva de la marcha. La edad media se sitúa en la cuarta década de la vida, excepto en la SCA-6 (ADCA-III) donde los síntomas aparecen en la sexta década. Los síndromes ACDA son progresivos. Una cuarta parte de los enfermos se ven confinados a la silla de ruedas tras varios años de evolución de la enfermedad.

La base molecular de SCA-1-3, SCA-6, 7, 12, 17 y DRPLA es una mutación dinámica por expansión del triplete CAG que codifica tractos de poliglutamina. Como en la FA, existe una correlación inversa entre la edad de inicio de la enfermedad y el tamaño de la expansión CAG (Berciano et al., 2002; De Michele et al., 2004). En la SCA-8 se ha hallado una mutación dinámica del triplete CTG/CTA (CR) en el cromosoma 13q21. Finalmente, se ha descrito una nueva expansión dinámica e intrónica del pentanucleótido ATTCT para SCA-10 y una mutación puntiforme para la SCA-14 (Infante et al., 2005).

ADCA I: con síndrome cerebeloso

Incluye a las SCA-1-4, 8, 13, 14 y DRPLA. En estos síndromes, el inicio sintomático es tardío o temprano. La semiología cerebelosa de las ADCA-I, constituida por ataxia estática y apendicular y disartria, se acompaña de signos no cerebelosos entre los que se encuentran movimientos anormales, rigidez extrapiramidal, signos piramidales, signos espinales no piramidales, incontinencia vesical, oftalmoplejía supranuclear o nuclear, nistagmo de la mirada o disfagia. En estos síndromes se ha hallado demencia subcortical de leve a moderada hasta en un 57% de los casos. La DRPLA tiene una importante variabilidad fenotípica, pudiendo presentarse en la infancia o en la edad adulta. Cuando el inicio es infantil, la DRPLA se caracteriza por epilepsia mioclónica, demencia, ataxia y corea. En las formas de inicio adulto hay ataxia, corea y demencia. Puede haber, además, oftalmoplejía sacádica, discinesias, parkinsonismo e hiporreflexia.

ADCA II: ídem ADCA I y retinitis pigmentosa

Incluye a la SCA 7. Este síndrome se diferencia de las demás ataxias autosómicas dominantes por la presencia de degeneración macular de la retina. Este síndrome también puede cursar con síntomas piramidales y oftalmoplejía supranuclear. La enfermedad debuta entre los 6 meses y los 60 años de edad, con una progresión más rápida en los casos que presentan un debut precoz.

ADCA III: con síndrome cerebeloso puro

Incluye a las SCA 5, 6, 10-12, 16. Estos trastornos también se denominan ataxia cerebelosa pura de inicio tardío (Harding, 1983). El cuadro clínico establecido debuta, normalmente, a partir de los 50 años de edad y se caracteriza por un síndrome cerebeloso progresivo aislado, estático y apendicular, con disartria escándida y nistagmo de la mirada. No va asociada a demencia.

3.1.3. ATAXIA CEREBELOSА PROGRESIVA DEL ADULTO ESPORÁDICA E IDIOPÁTICA (ILOCA)

Harding acuñó el término ILOCA (*Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia*) para describir síndromes cerebelosos puros o cerebelosos-plus progresivos (en los que se añaden síntomas no-cerebelosos), de inicio tardío (después de los 20 años de edad), esporádicos e idiopáticos. El pronóstico es mejor para el primero de los casos (Klockgether et al., 1990). En algunos casos es difícil de distinguir la ILOCA de la atrofia multisistémica (MSA); sin embargo, en series de ILOCA (tipo OPCA) hay a menudo enfermos que nunca desarrollan parkinsonismo o disautonomía (manifestaciones esenciales de MSA) y, además, presentan signos atípicos de MSA, como demencia, hipoestesia o arreflexia.

3.2. ESTUDIOS NEUROPATOLÓGICOS Y DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH Y SÍNDROMES DIFERENTES DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH

En la actualidad, es posible estudiar los correlatos neuropatológicos asociados a las ataxias hereditarias, mediante los estudios de neuroimagen estructural *in vivo*, tales como la RM y TAC, además de los estudios *post-mortem*.

a) Ataxia de Friedreich

Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA)

En el sistema nervioso central, un hallazgo constante de los estudios postmortem es la atrofia de la médula espinal debido a la degeneración de los cordones posteriores y los haces espinocerebelosos. Se afectan primariamente el cordón blanco posterior, tractos piramidales espinales, tractos espinocerebelosos (con degeneración de las columnas de Clarke) y cerebelo (Friedreich, 1863; Fehrenbach et al., 1984; Ayuso-Mateos et al., 1997; Berciano et al., 2000).

Con respecto al cerebelo, aunque se ha informado de estudios neuropatológicos normales, la mayoría muestran algún grado de alteración. El hallazgo más consistente es la pérdida neuronal en el núcleo dentado que, frecuentemente, es grave, y que se acompaña de atrofia de los pedúnculos cerebelosos superiores, los que contienen la mayoría de los haces eferentes del núcleo dentado al córtex frontal (Oppenheimer, 1979; Koeppen, 1998). También se ha informado de cambios histológicos en las células de Purkinje y en la capa molecular de la corteza cerebelosa (Lamarche et al., 1984; Giroud et al., 1994; Berciano et al., 2000). Por otra parte, algunos autores sostienen que la degeneración de la corteza cerebelosa, núcleo dentado y pedúnculos cerebelosos superiores es característica de estadios avanzados (Wessel et al., 1989).

En el tronco cerebral, se ha informado de pérdida neuronal y gliosis en el sistema vestibular y auditivo y, a nivel supratentorial, sólo se han descrito alteraciones mínimas,

salvo lesiones de tipo vascular (Oppenheimer y Esiri, 1992). Sin embargo, hay una descripción que data de 1910, de atrofia cortical cerebral de predominio fronto-parietal (Spiller et al., 1910). Por último, los cambios anatómo-patológicos que se producen a nivel del sistema nervioso periférico, son la degeneración de fibras nerviosas sensoriales, raíces dorsales y células ganglionares de las mismas (Gilman et al., 1990; Oppenheimer y Esiri, 1992) principalmente, en los segmentos inferiores de la columna (Oppenheimer y Esiri, 1992).

En la Ataxia de Friedreich de inicio clásico, los estudios realizados con la técnica TAC muestran un importante número de pacientes con atrofia cerebelosa, normalmente de grado leve, valorada cualitativamente. La incidencia varía entre el 44% y el 95% en las muestras estudiadas (Langelier et al., 1979; Claus y Aschoff, 1981; Diener et al., 1986; Ramos et al., 1987; Botez-Marquard y Botez, 1993). También hay evidencias de atrofia en el tronco cerebral (Langelier et al., 1979; Botez-Marquard y Botez, 1993; Junck et al., 1994) y hemisferios cerebrales, aunque la incidencia es menor (en torno al 20%) y casi siempre leve (Junck et al., 1994).

Con respecto a la presencia de atrofia cerebral hemisférica, hay que ser cautos a la hora de extraer conclusiones, ya que algunos estudios carecen de grupo de control (Langelier et al., 1979; Claus y Aschoff et al., 1981), otros muestran un elevado número de controles normales con atrofia cortical leve (Diener et al., 1986; Junck et al., 1994) y otros obtienen resultados negativos (Ramos et al., 1987). Gilman, Junck y sus colaboradores detectaron atrofia cortical y central en una muestra de 21 pacientes. La atrofia cortical la valoraron con una escala cualitativa de cinco puntos; un 71% de los pacientes presentaba atrofia leve, así como un 65% de los controles normales. Sin embargo, también había un 24% de pacientes con atrofia moderada. La atrofia central se valoró con índices obtenidos de medidas lineales del tercer ventrículo, bicaudado y cuernos frontales; en las dos primeras se obtuvieron diferencias significativas con respecto a los controles (Junck et al., 1994).

Los estudios de neuroimagen realizados con RM (ver tabla 5) muestran, casi invariablemente, atrofia de la médula espinal. En cambio, los resultados obtenidos intracranealmente son más heterogéneos. Utilizando procedimientos de valoración

cualitativa de los datos de neuroimagen, varios grupos de investigación han publicado trabajos con hallazgos de atrofia cerebelosa leve en la mayoría de los pacientes de sus muestras de estudio (Giroud et al., 1994; Riva y Bradac, 1995; De Michele et al., 1995, 1998), e incluso de moderada a grave en algunos casos (Ormerod et al., 1994; De Michele et al., 1998).

En 1993, se publicó un estudio pionero de Wüllner y colaboradores, en el cual se utilizó un programa computarizado de análisis cuantitativo y valoración de imágenes. Todas las medidas cerebelosas se encontraban dentro del intervalo de la normalidad aunque un 28% de los pacientes presentaron un ensanchamiento del cuarto ventrículo. Resultados similares fueron obtenidos por Klockgether, Wüllner y asociados (1993), utilizando un software de cuantificación de imágenes de RM similar. A pesar de que no hallaron atrofia cerebelosa en los 28 pacientes de estudio, los valores de superficie se encontraban en los límites inferiores de normalidad (en comparación con los valores del grupo de control) en aquellos pacientes con una enfermedad más avanzada, apreciando un ensanchamiento del IV ventrículo en dos de ellos. Nuestro grupo de investigación (Wollmann et al., 2004), utilizando un procedimiento semiautomatizado y cuantitativo de análisis de imágenes, observó diferencias significativas con respecto al grupo de control en las medidas de superficie del vermis y de los hemisferios cerebelosos. Este resultado es, además, cualitativamente significativo debido a que un 67% de los pacientes mostraba atrofia cerebelosa, según el criterio establecido empíricamente por Wüllner y colaboradores (1993).

Ahora bien, la mayoría de las descripciones neuropatológicas en pacientes con Ataxia de Friedreich han sido previas a la disponibilidad del test genético molecular de la AF. Todos los estudios mencionados anteriormente examinan a pacientes con diagnóstico clínico, esto es, pacientes que presentan el fenotipo pero sin realizar confirmación genética. Una excepción parcial la constituye el trabajo de De Michele y asociados (1995), que realizaron estudios genéticos en el 60% de la muestra estudiada, confirmando el diagnóstico de FA. Sin embargo, hoy en día, contamos con algunos estudios de pacientes con el genotipo confirmado de la enfermedad. Mantovan y colaboradores (2006), valoraron de forma cualitativa a trece pacientes, informando de atrofia cerebelosa en siete casos, siendo moderada-severa en cinco de ellos. Además,

observaron atrofia leve de otras áreas subcorticales en seis pacientes y del área frontal en un paciente, aunque los autores no realizan otras especificaciones. Con respecto a los estudios que utilizan procedimiento cuantitativos de valoración de RM, Villanueva-Haba y sus colaboradores (2001), obtuvieron resultados similares a los descritos, utilizando un programa computarizado de procesamiento y análisis digital de imágenes. Según estos autores, después de la médula espinal, las estructuras más afectadas en la Ataxia de Friedreich son el vermis cerebeloso y la protuberancia, y obtuvieron diferencias significativas para ambas medidas, aunque en el caso del vermis cerebeloso únicamente obtuvieron diferencias significativas en la medida no relativizada a la fosa posterior. Sin embargo, los autores se plantean que estos resultados puedan deberse a las características de una muestra con prolongado curso clínico. Estos autores no cuantificaron la posible atrofia de los hemisferios cerebelosos ni de los hemisferios cerebrales. Recientemente, Della Nave, Ginestroni, Tessa y colaboradores (2008), utilizando una técnica novedosa de trazado de fibras, hallaron cambios en sustancia blanca en los pedúnculos cerebelosos inferior y superior y los tractos corticoespinales y tractos del hemisferio cerebeloso derecho en sus 14 pacientes de estudio. Posteriormente, estos autores estudiaron a 22 pacientes mediante la técnica de morfometría basada en voxels (VBM). Observaron, en comparación con el grupo de control, pérdida de volumen de sustancia gris en la región dorsal de la médula espinal, en las porciones infero-mediales de los hemisferios cerebelosos (lóbulo IX) y en la porción rostral del vermis, así como pérdida de volumen de sustancia blanca en la región alrededor del núcleo dentado (Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008). França y colaboradores (2009), han publicado resultados similares al grupo de investigación de Della Nave. Los autores, utilizando la técnica VBM, estudiaron a 24 pacientes con el genotipo de FA. Observaron atrofia de sustancia gris en la región infero-medial de los hemisferios cerebelosos, en pedúnculos cerebelosos superiores y en el puente. Además, visualizaron pérdida de sustancia blanca en la región infero-medial de los hemisferios cerebelosos y en la parte rostral del vermis.

En cuanto a la posibilidad de atrofia supratentorial en la FA, Della Nave, Ginestroni, Tessa y asociados (2008) hallaron cambios en fibras de la región occipito-frontal derecha y França y colaboradores (2009), informaron de atrofia en sustancia blanca en el giro cingulado posterior, lóbulo precentral y giro frontal medio.

Con respecto al resto de estructuras de la fosa posterior, los investigadores analizan diferentes parámetros, por lo que no se han obtenido resultados concluyentes. Se ha descrito atrofia en el pedúnculo cerebeloso medio, puente, médula oblongada, mesencéfalo y dilatación del IV ventrículo. Se ha informado de algún indicio de afectación en más de la mitad de los casos aunque ésta es leve, de forma casi invariable. Sin embargo, el grupo de Klockgether y sus colaboradores no encuentran diferencias significativas en relación a los controles normales, en ninguno de estos parámetros (Wüllner et al., 1993).

Con respecto a la relación con el cuadro clínico, algunos autores obtienen correlaciones entre los hallazgos de neuroimagen (RM) y la duración o gravedad de la enfermedad en la FA. Concretamente, Della Nave, Ginestroni, Giannelli y colaboradores (2008), encontraron una correlación significativa entre la degeneración de sustancia blanca en el pedúnculo cerebeloso superior izquierdo, la pérdida de volumen de sustancia gris en médula, vermis y hemisferios cerebelosos y la gravedad neurológica y duración de la enfermedad de los pacientes FA estudiados. França y colaboradores (2009) hallaron una correlación entre la atrofia de sustancia gris en las porciones ínfero-mediales de los hemisferios cerebelosos y el vermis y la duración de la enfermedad. No hallaron correlaciones significativas con la severidad de la enfermedad ni con la expansión alélica. Otros investigadores no encuentran correlaciones significativas entre los hallazgos de neuroimagen y las variables clínicas (Mascalchi et al., 1994; Ormerod et al., 1994).

Tabla 5. Estudios de RM en la Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA): porcentaje de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales

	Pacientes FA inicio clásico													
	Procedimiento cualitativo de valoración de RM						Procedimiento cuantitativo de valoración de RM							
	Pacientes con fenotipo de FA						Pacientes con genotipo de FA							
	Giroud et al, 1994 N= 3	Ormerod et al, 1994 N= 6	Mascalchi et al, 1994 N= 10	De Michele et al, 1995 N= 11	Riva y Bradac, 1995 N= 14	De Michele et al, 1998 N= 5	Wüllner et al,1993 N= 7	Klockgether, Wüllner et al, 1993 N= 28	Wollmann et al, 2004 † N= 12	Villanueva-Haba et al, 2001 ‡ N= 17	Mantovan et al., 2006 N= 13	Della Nave, Ginestroni, Tessa et al, 2008 ‡ N=14	Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al, 2008 ‡ N= 22	França et al., 2009 ‡ N= 24
Vermis cerebeloso	...	33	...	82	0	0	67	Atrofia (medida no relativizada a fosa posterior)	54	Atrofia	Atrofia en sustancia gris en región rostral	Atrofia en sustancia blanca en región rostral
Hemisferios cerebelosos	...	17	...	54	0	...	50	Ver texto	Atrofia en sustancia gris en región infero-medial	Atrofia sustancia gris y blanca en región infero-medial
Cerebelo*	67	33	...	82	71	100	0	0
IV ventrículo	45	28	7	Ver texto
Pedúnculo cerebeloso	36 (a)	28 (a)	0 (a)	...	0 (a)	...	Ver texto (b)	...	Ver texto (c)
Mesencéfalo	...	67	...	18	0	...	0
Puente	...	67	...	36	0	...	14	0	0	Atrofia	Atrofia en sustancia gris
Médula oblongada	70	45	43	0
Tronco cerebral*	54	...	60	0	Ver texto
Médula espinal	...	67	90	100	100	...	100	100	83	Atrofia	Atrofia en sustancia gris	...
Hemisferios cerebrales*	...	0	...	27	...	20	17	...	Ver texto	Ver texto	0	Atrofia en sustancia blanca

Nota. (*)Los autores no especifican subdivisiones. (†)Nuestro grupo de investigación.(‡)Los autores no informan del porcentaje de pacientes con atrofia. Se presentan los resultados del contraste de grupos.

Ataxia de Friedreich de inicio tardío y muy tardío (LOFA y VLOFA)

El patrón de afectación neuropatológica de los pacientes con inicio tardío de la enfermedad (LOFA) es similar al descrito en pacientes con inicio clásico de la misma (FA) (Wüllner et al., 1993). Concretamente, en los estudios de RM (ver tabla 6) es común la observación de atrofia de la médula espinal cervical (Wüllner et al., 1993; Klockgether, Wüllner et al., 1993; Klockgether, Chamberlain et al., 1993; Bhidayasiri et al., 2005). Aunque algunos autores señalan que esta atrofia suele ser más leve que la de los pacientes FA de inicio clásico (De Michele et al., 1994, 1995). Klockgether y asociados, utilizando un software de cuantificación de imágenes de RM, informan que la afectación neuropatológica de ambos grupos no se diferenciaban estadísticamente (Klockgether, Wüllner et al., 1993; Klockgether, Chamberlain et al., 1993).

Con respecto al cerebelo, los estudios realizados mediante procedimientos cuantitativos de imágenes de RM observan, de forma consistente, imágenes dentro de la normalidad (Wüllner et al., 1993; Klockgether, Wüllner et al., 1993; Klockgether, Chamberlain et al., 1993). Los resultados que provienen de estudios que utilizan procedimientos de valoración cualitativa son más heterogéneos. Algunos autores informan de atrofia cerebelosa en algún caso aislado (De Michele et al., 1994, 1995). Concretamente, el grupo de trabajo de De Michele y asociados (1995), observaron atrofia moderada del vermis y de ambos hemisferios cerebelosos en uno de los cinco pacientes LOFA estudiados. Sin embargo, estos resultados provienen del estudio de muestras muy pequeñas de pacientes. Recientemente, el grupo de investigación de Bhidayasiri y colaboradores (2005) estudió a trece pacientes LOFA y trece FA. Las imágenes de RM mostraron atrofia del vermis superior en 5 de los 9 pacientes LOFA, asociándose a atrofia de los hemisferios cerebelosos en tres de ellos. Sin embargo, sólo apreciaron atrofia cerebelosa en un caso de FA. A partir de estos hallazgos, los autores concluyen que la atrofia cerebelosa es más frecuente en estos pacientes que en los FA de inicio clásico.

Con respecto a otras estructuras de la fosa posterior, aunque son escasos los estudios que analizan dichas estructuras, en todos se describe normalidad en IV ventrículo, pedúnculo cerebeloso medio, mesencéfalo, puente, médula oblongada y

tronco cerebral. Por último, hasta donde conocemos, no se ha informado de atrofia supratentorial en estos pacientes.

De todos los estudios mencionados, únicamente los trabajos publicados por Klockgether, Chamberlain y colaboradores (1993) y por Bhidayasiri y asociados (2005), estudian a pacientes con el genotipo de la enfermedad. De Michele y asociados (1995), realizaron análisis genéticos al 60% de la muestra estudiada, obteniendo confirmación genética del diagnóstico.

Tabla 6. Estudios de RM en la Ataxia de Friedreich de inicio tardío (LOFA): porcentaje de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales

	Pacientes LOFA					
	Procedimiento cualitativo de valoración de RM			Procedimiento cuantitativo de valoración de RM		
	De Michele et al, 1994 N= 5 (Fenotipo)	De Michele et al, 1995 N= 5 (Genotipo en 3 pacientes)	Bhidayasiri et al, 2005 N=13 (Genotipo)	Wüllner et al, 1993 N= 3 (Fenotipo)	Klockgether, Wüllner et al, 1993 N= 4 (Fenotipo)	Klockgether, Chamberlain et al, 1993 N= 3 (Genotipo)
Vermis cerebeloso	40	20	55	0	0	0
Hemisferios cerebelosos	0	20	33	0	...	0
Cerebelo*	40	20	55	0	0	0
IV ventrículo	0	0	0
Pedúnculo cereb.medio	0
Mesencéfalo	0	0
Puente	0	0	0
Médula oblongada	0	0	0
Tronco cerebral*	0
Médula espinal	80	100	100	100	100	100
Hemisferios cerebrales*

Nota (*) Los autores no especifican subdivisiones.

En cuanto a los pacientes con inicio muy tardío de la enfermedad (VLOFA), contamos con algunos estudios de caso único o de un reducido número de pacientes (todos con el genotipo de la enfermedad), que han aportando resultados heterogéneos. Berciano y colaboradores (2002) estudiaron a tres pacientes con un inicio muy tardío de

la enfermedad manifestada como ataxia espástica, una manifestación muy poco usual. La MRI reveló atrofia del cerebelo y médula espinal cervical en todos los casos. Más tarde, este grupo de investigación, informó de atrofia moderada de la médula espinal y atrofia leve del vermis cerebeloso en un caso único con una atrofia multisistémica (MSA) como presentación de la enfermedad, otra manifestación atípica de la misma (Berciano et al., 2005). Lathoo y colaboradores (2001), no hallaron atrofia cerebelosa en un paciente con VLOFA que presentaba tetraparesia espástica sin ataxia ni neuropatía. Galimanis y asociados (2008), no observaron atrofia de médula espinal cervical en un caso único.

Ataxia de Friedreich con reflejos retenidos (FARR)

La FARR ha sido menos estudiada, aunque los escasos datos apuntan a un perfil morfológico semejante a la Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA). Todos los estudios han sido realizados con pacientes en los que se ha confirmado el genotipo. Klockgether y colaboradores (1996) informaron de atrofia espinal en un caso único. Coppola y colaboradores (1999) hallaron atrofia de la médula espinal cervical en tres de los siete pacientes analizados. Kostrzewa y asociados (1997) estudiaron a tres pacientes, observando atrofia espinal en uno de ellos. Con respecto al cerebelo, se ha informado de estudios neuropatológicos normales, mientras que otros evidencian alteraciones. Kellett y asociados (1997) informaron de imágenes normales en uno de los dos pacientes FARR examinados. Para el segundo paciente no contaban con datos de neuroimagen. De Castro y sus colaboradores (1999), estudiaron a tres pacientes, apreciando atrofia cerebelosa en uno de ellos. Por último, el grupo de investigación de Kostrzewa y colaboradores (1997) hallaron atrofia cerebelosa en dos de los tres pacientes analizados. No se han descrito alteraciones morfológicas supratentoriales ni de otras estructuras de la fosa posterior. Únicamente el trabajo publicado por Klockgether y colaboradores (1996) utiliza un procedimiento cuantitativo de valoración de las imágenes de RM. El resto de los estudios usan procedimientos cualitativos.

En resumen, los hallazgos neuropatológicos en la Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA) indican, invariablemente, atrofia de la médula espinal cervical. Con

respecto al cerebelo, los estudios más recientes de pacientes con el genotipo de la enfermedad no observan una atrofia cerebelosa generalizada, pero sí pérdida de volumen en la porción inferomedial de los hemisferios cerebelosos y en el vermis, (Villanueva-Haba et al., 2001; Della Nave et al., 2008, 2009; França et al., 2009). Por último, algunos investigadores señalan atrofia del puente o protuberancia (Villanueva-Haba et al., 2001; França et al., 2009). El patrón de afectación morfológico en los fenotipos atípicos de la enfermedad (LOFA y FARR) es similar al descrito en la FA (Wüllner et al., 1993; Klockgether, Wüllner et al., 1993, Klockgether, Chamberlain et al., 1993; Klockgether et al., 1996; Bhidayasiri et al., 2005; De Michele et al., 1994, 1995).

Existen algunas limitaciones metodológicas en los estudios llevados a cabo hasta el momento. Por un lado, la mayoría incluyen pacientes con el fenotipo de la enfermedad con lo que cabe la posibilidad de que se hayan incluido pacientes con el genotipo negativo para la misma. En algunos trabajos en los que ha sido posible confirmar el genotipo, se han mezclado pacientes con diferentes fenotipos. Concretamente, Villanueva-Haba y colaboradores (2001) y França y asociados (2009) incluyeron en sus muestras a pacientes LOFA y FARR sin diferenciarlos de los pacientes FA. Por otro lado, otras variables clínicas, además del diagnóstico, pueden influir en los cambios neuropatológicos que se observan, tales como la duración de la enfermedad y/o su progresión/gravedad (Gilman et al., 1990; Junck et al., 1994; Villanueva-Haba et al., 2001). Por otro lado, existen diferencias metodológicas importantes entre unos trabajos y otros, a nivel de análisis de imágenes y de los procedimientos para el análisis de resultados. La mayoría de los autores recurren a procedimientos de valoración cualitativa (ver tablas 5 y 6), en los que se puntúa el grado de atrofia en una escala de cuatro puntos (Ormerod et al., 1994; Riva y Bradac, 1995; De Michele et al., 1995 y 1998) o bien se valora de forma totalmente subjetiva (Giroud et al., 1994); mientras que otros utilizan métodos cuantitativos de análisis de imágenes y adoptan un acercamiento estadístico (Wüllner et al., 1993; Klockgether, Wüllner et al., 1993; Klockgether, Chamberlain et al., 1993; Wollmann et al., 2004; Villanueva-Haba et al., 2001; Della Nave, Ginestroni, Tessa et al., 2008; Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008; França et al., 2009). Además, algunos estudios carecen de grupo de control (Ayuso-Mateos et al., 1997). Por último, es importante señalar que, en

general, las medidas de las diferentes estructuras obtenidas son brutas y no son relativizadas, por ejemplo, con respecto al intracráneo o a la fosa posterior. Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta la gran variabilidad que presentan estas medidas en la población normal.

b) Síndromes diferentes de la Ataxia de Friedreich (EOCA-RR)

Aunque bajo este epígrafe se engloban varios síndromes, revisaremos únicamente la Ataxia de inicio temprano con reflejos retenidos [EOCA-RR], ya que algunos pacientes de nuestro estudio se clasifican en este grupo.

Son muy escasos los estudios neuropatológicos y neuroradiológicos sistemáticos en este tipo de ataxia. Además, la mayoría están realizados en pacientes sin estudios genéticos, por lo que incluirán un porcentaje de lo que, actualmente, serían considerados FARR. Hay algunos datos de autopsias que sugieren la existencia de atrofia cerebelosa (Klockgether et al., 1990). En cuanto a los estudios de neuroimagen (RM, ver tabla 7), la característica anatómica más común, observada en pacientes que presentan el fenotipo de la enfermedad, es la atrofia del cerebelo, principalmente del vermis, la dilatación del IV ventrículo y la preservación o afectación leve de la médula espinal cervical (Wüllner et al., 1993; Klockgether, Wüllner et al., 1993; Ormerod et al., 1994; De Michele et al., 1995; Villanueva-Haba et al., 2001). Utilizando métodos cualitativos de valoración de imágenes de RM, algunos autores señalan que la atrofia cerebelosa es más frecuente en estos pacientes que en los enfermos de FA de inicio clásico (Filla et al., 1990; Klockgether et al., 1991; Klockgether, Chamberlain et al., 1993). Concretamente, Klockgether y colaboradores (1991), compararon a catorce pacientes con fenotipo EOCA-RR con once pacientes FA. Los pacientes EOCA-RR, como grupo, presentaban atrofia moderada del cerebelo, especialmente del vermis, aunque también de ambos hemisferios cerebelosos. Además, el cuarto ventrículo solía hallarse dilatado. No se encontró evidencia de atrofia en la médula espinal cervical. Sin embargo, todos los pacientes FA mostraban atrofia de la médula espinal, sin observarse afectación cerebelosa. Considerando a los pacientes individualmente, sólo se observó atrofia cerebelosa en un caso de FA, que presentaba una duración de la enfermedad de

veintinueve años. En cuanto a los pacientes EOCA-RR, tan sólo tres de ellos mostraron atrofia de médula espinal sin atrofia cerebelosa, un patrón de afectación similar a los pacientes FA. Por otra parte, De Michele y colaboradores (1995), estudiaron a diez pacientes con fenotipo EOCA-RR en relación a pacientes FA. Los pacientes EOCA-RR mostraban una frecuencia similar de atrofia cerebelosa que los FA (en torno al 80%); sin embargo, los primeros mostraban mayor grado de atrofia cerebelosa, mientras que presentaban menor frecuencia de atrofia en la médula espinal (un 30% en EOCA-RR frente a un 100% en los FA).

Los resultados obtenidos mediante procedimientos cuantitativos de valoración de imágenes de RM son muy similares. Klockgether, Wüllner y colaboradores (1993) describieron atrofia cerebelosa en el 64% de los catorce pacientes estudiados. Tan sólo el 21% mostró atrofia de la médula espinal y un 14% presentaba atrofia del puente, médula oblongada y pedúnculos cerebelosos medios. Al comparar estadísticamente los resultados, los pacientes EOCA-RR presentaron mayor atrofia en el cerebelo y menor atrofia en la médula espinal, en comparación con los pacientes FA. El patrón de afectación descrito por Wüllner y colaboradores (1993) en once pacientes EOCA-RR fue similar. El hallazgo más frecuente fue la atrofia cerebelosa, principalmente en el vermis (73% de los pacientes). El 36% de los pacientes presentó atrofia de la médula espinal y ensanchamiento del IV ventrículo. Menos del 30% de los pacientes mostraban atrofia del puente, médula oblongada o pedúnculos cerebelosos medios. Los análisis estadísticos señalaron diferencias significativas únicamente en las medidas cerebelosas, en comparación con el grupo de control.

Los datos de pacientes en los que se ha descartado el genotipo de FA clásico, van en la misma línea de los mencionados. Concretamente, De Castro y colaboradores (1999) observaron, de forma cualitativa, atrofia cerebelosa en tres de los siete pacientes estudiados (43%). Villanueva-Haba y asociados (2001), mediante un procedimiento cuantitativo de valoración de RM, estudiaron a seis pacientes EOCA, algunos de los cuales presentaban reflejos retenidos. Obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la atrofia del cerebelo, en la médula espinal y en el IV ventrículo, en comparación con el grupo de control.

Con respecto a otras estructuras de la fosa posterior, se ha descrito atrofia en pedúnculos cerebelosos medios, mesencéfalo, puente, médula oblongada y tronco cerebral (Wüllner et al., 1993; Ormerod et al., 1994; Klockgether, Wüllner et al., 1993; De Michele et al., 1995).

En cuanto a la atrofia supratentorial, utilizando imágenes de TAC, Filla y colaboradores (1990), observaron atrofia cerebral en dos de dieciséis pacientes (13%). En cuanto a trabajos con imágenes de RM, tan sólo dos grupos de investigadores han estudiado estos parámetros publicando resultados contradictorios. Así, Ormerod y colaboradores (1994) describen atrofia en hemisferios cerebrales en el 67% de los seis pacientes estudiados; mientras que De Michele y asociados (1995) no observan tal atrofia en ninguno de los diez pacientes de la muestra. Los tres estudios han sido llevados a cabo con pacientes con fenotipo EOCA-RR utilizando métodos cualitativos de valoración de imágenes.

Tabla 7. Estudios de RM en Ataxia de inicio temprano no Friedreich con reflejos retenidos (EOCARR): porcentaje de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales

	Pacientes EOCA-RR						
	Procedimiento cualitativo de valoración de RM				Procedimiento cuantitativo de valoración de RM		
	Klockgether et al, 1991 N=14 (Fenotipo)	De Castro et al, 1999 N= 7 (Genotipo)	Ormerod et al, 1994 N= 6 (Fenotipo)	De Michele et al, 1995 N= 10 (Fenotipo)	Wüllner et al, 1993 N= 11 (Fenotipo)	Klockgether, Wüllner et al, 1993 N= 14 (Fenotipo)	Villanueva-Haba et al, 2001 N= 6 (Genotipo)
Vermis cerebeloso	Atrofia moderada †	...	67	80	73	64	Atrofia †
Hemisferios cerebelosos	Atrofia moderada †	...	17	60	18
Cerebelo*	Atrofia moderada †	43	67	80	73	64	Atrofia †
IV ventrículo	Dilatación †	0	36	14	Dilatación †
Pedúnculo cereb.medio	30	27	64	...
Mesencéfalo	33	0	...	14	0
Puente	No informan	...	33	0	18	14	0
Médula oblongada	No informan	0	9	14	...
Tronco cerebral*	17	20
Médula espinal	0	...	0	30	36	0	Atrofia †
Hemisferios cerebrales*	67	0

Nota (*) Los autores no especifican subdivisiones. (†) Los autores no especifican porcentaje de pacientes afectados.

Con respecto a la correlación con el cuadro clínico, Ormerod y colaboradores (1994), no encontraron ninguna correlación significativa entre los parámetros de RM y la duración de la enfermedad. De Michele y colaboradores (1995), únicamente hallaron una correlación positiva y significativa entre la atrofia cerebelosa y la duración de la enfermedad. La correlación entre la atrofia cerebelosa y la gravedad neurológica sólo alcanzó una tendencia estadística.

3.3. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH Y SÍNDROMES DIFERENTES DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Los estudios de neuroimagen funcional en la Ataxia de Friedreich (FA) son muy escasos y de difícil interpretación, tal como veremos a continuación. Se han realizado estudios con dos técnicas de neuroimagen: la Tomografía por Emisión de positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Fotones Simples (SPECT). En todos los casos, se trata de estudios de actividad basal. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con anterioridad a la identificación molecular de la Ataxia de Friedreich, por lo que sólo incluyen a pacientes con el fenotipo de la enfermedad. Únicamente, contamos con dos estudios en los que se confirma el genotipo de FA en los pacientes (Mantovan et al., 2006; De Michele et al., 1998). Con respecto a los síndromes diferentes de la FA, se han publicado dos trabajos en los que se estudian a pacientes EOCA-RR (Mielke et al., 1998; De Michele et al., 1998). En ambos estudios se descarta la mutación genética de FA.

Gilman, Junck y sus colaboradores (1990) realizaron el primer estudio de neuroimagen funcional en pacientes con el fenotipo de FA. Utilizando la técnica PET, obtuvieron unos resultados inesperados: hipermetabolismo en la corteza cerebral y ganglios basales, pero no en el tálamo, vermis, hemisferios cerebelosos ni tronco cerebral. Agrupando los pacientes según la gravedad neurológica, observaron un hipermetabolismo generalizado en los pacientes que mantenían la capacidad de deambulación, mientras que en los pacientes no-ambulatorios observaron, únicamente,

un incremento de la actividad en los ganglios basales, con índices metabólicos similares a los controles normales en el resto de las estructuras analizadas.

A la vista de los resultados, los autores sugirieron la posibilidad de que los pacientes con FA en estadio temprano de la enfermedad muestren un incremento generalizado de las tasas metabólicas de glucosa en el SNC, y que ésta disminuye, a medida que progresa el trastorno. El incremento metabólico podría reflejar un defecto bioquímico de base, mientras que su decremento con la progresión del trastorno, podría deberse a la pérdida neuronal y de terminales sinápticas.

Con respecto a la exploración clínica, obtuvieron correlaciones negativas significativas entre la gravedad de los síntomas clínicos y el metabolismo de la glucosa en el tálamo, núcleo lenticular, cerebelo y tronco cerebral. Es decir, a mayor gravedad clínica, menor actividad metabólica en estas estructuras. Con respecto a la relación con los resultados de TAC, en un estudio posterior (Junck et al., 1994), obtuvieron correlaciones negativas significativas entre la gravedad de la atrofia y las tasas del metabolismo regional de la glucosa en los hemisferios cerebelosos y el mesencéfalo. Es decir, una mayor atrofia de estas estructuras va asociada a una menor actividad regional, pudiéndose atribuir sólo en parte a un efecto de volumen parcial, asociado a la dilatación de los espacios con líquido cefalorraquídeo. En resumen, estos autores evidenciaron junto a la atrofia cortical y dilatación ventricular (ratio bicaudado y tercer ventrículo) señaladas anteriormente, alteraciones en el metabolismo de la glucosa cerebral en corteza, ganglios basales, tálamo, cerebelo y tronco cerebral (Gilman et al., 1990; Junck et al., 1994).

La otra técnica de neuroimagen funcional utilizada en el estudio de pacientes con FA es la SPECT. Los estudios que comentaremos a continuación utilizaron métodos semicuantitativos para valorar la perfusión regional relativa, tomando como criterio de referencia el nivel de actividad de una región de interés (ROI) apriorísticamente no afectada y con un elevado flujo sanguíneo (una región de referencia “externa”). Ninguno de estos trabajos confirma los hallazgos de hiperactividad descritos en los trabajos realizados con PET.

Botez y sus colaboradores estudiaron con SPECT diferentes grupos de pacientes con afectación cerebelosa crónica, entre ellos seis pacientes con FA (Botez et al., 1991). De los seis pacientes con FA, uno mostraba un estudio de SPECT normal, los otros cinco presentaban hipoperfusión en el cerebelo y dos de ellos mostraban, además, un decremento parietal unilateral. Ninguno de estos pacientes presentaba hipoperfusión en los ganglios basales ni se informó de regiones de hiperperfusión.

Giroud y sus colaboradores analizaron el flujo sanguíneo cerebral de tres pacientes con FA, aunque limitaron sus análisis a los hemisferios cerebelosos. Observaron un decremento entre el 25 y el 31% con respecto a una muestra de 6 controles normales, que contrastaba con las leves o nulas alteraciones observadas en las pruebas de neuroimagen estructural realizadas (Giroud et al., 1994).

Nuestro grupo de investigación (Wollmann, 2001) estudió a 10 pacientes FA. Mediante un procedimiento computarizado semiautomático se proyectaron 30 regiones de interés en cada paciente, 14 en el hemisferio derecho, 14 en el hemisferio izquierdo y 2 en la línea media (puente y vermis cerebeloso). Se tomó como región de referencia el lóbulo occipital. Destacaron dos posibles patrones con respecto a la actividad cerebelosa. Una serie de pacientes, cuya actividad cerebelosa relativa desciende de manera importante con respecto al resto de la perfusión cerebral, mientras que otros pacientes presentan una relativa preservación de la perfusión cerebelosa. Tal como era de esperar, según la literatura, en los tres sujetos neurológicamente normales, la región de máxima perfusión cerebral se localiza en el vermis cerebeloso. En este aspecto se diferencian de todos los pacientes, cuya perfusión vermiana no es en ningún caso la más importante; por lo que podemos concluir que los pacientes de estudio mostraban evidencias de hipoactividad cerebelosa.

Con objeto de precisar mejor las relaciones entre la perfusión regional relativa cerebelosa y la de las demás regiones de interés, realizamos análisis correlacionales. Destaca, especialmente, una fuerte correlación negativa entre la perfusión cerebelosa y la perfusión regional frontal inferior. Es decir, existía una relación inversa entre la perfusión cerebelosa y frontal-inferior en, absolutamente, todos los casos. Por otra parte, se objetivó una correlación positiva, más leve, con la región tèmpero-occipital media.

Esto ocurrió en la mayoría de los casos. En relación a los resultados de RM, la perfusión cerebelosa estaba íntimamente asociada a la atrofia de esta estructura, ya que obtuvimos correlaciones entre ambos parámetros; esto es, a mayor atrofia, menor perfusión. Este resultado era de esperar, debido a que la pérdida neuronal y de terminales sinápticas puede conllevar un menor consumo energético. Estos resultados son similares a los obtenidos por Junck y colaboradores (1994). Con respecto a la correlación con los otros parámetros de perfusión supratentorial, observamos que el tamaño del cerebelo correlacionaba negativamente con la perfusión de la región frontal inferior y positivamente con la región tétoro-occipital media. Esto es, cuanto mayor es la atrofia cerebelosa, mayor es la perfusión frontal relativa y menor la perfusión tétoro-occipital relativa.

En pacientes con el genotipo de la enfermedad, De Michele y sus colaboradores (1998), realizaron un estudio utilizando un método semi-cuantitativo para valorar la captación regional relativa de contraste. Tomaron como región de referencia el tálamo, estructuralmente intacto, que mostraba niveles de captación similares al lóbulo occipital. Objetivaron hipoperfusión cerebelosa en 3 de los 6 pacientes con FA estudiados (uno de ellos con inicio tardío) e hipometabolismo cortical, sobre todo en regiones parietales y temporales, en 5 de los 6 casos. Estos pacientes no presentan atrofia a nivel supratentorial, lo cual les lleva a sugerir que la hipoperfusión cortical es un cambio degenerativo primario. Los autores excluyeron la posibilidad de la existencia de diasquisis cerebral cruzada por la ausencia de correlaciones entre los distintos valores de perfusión cerebral regional (De Michele et al., 1998).

Mantovan y sus colaboradores (2006), llevaron a cabo un estudio muy similar al grupo de De Michele y colaboradores (1998), en 13 pacientes con el genotipo de FA. Utilizaron un método semi-cuantitativo para valorar la captación regional relativa de contraste y tomaron como región de referencia el tálamo, ya que esta estructura se mostraba sin anomalías en las imágenes de RM. En comparación con el grupo de control, objetivaron hipoperfusión cerebelosa en 9 de los 13 casos estudiados, siendo moderada o severa en 7 y leve en los 2 restantes. También, observaron hipoperfusión en el córtex frontal en 8 casos (siendo moderada-severa en 3 de ellos). Por último, apreciaron hipoperfusión en otras áreas subcorticales en 8 pacientes (moderada-severa

en 2 casos) aunque no especificaron la localización. Los resultados de RM mostraron atrofia cerebelosa en 7 casos, atrofia frontal en 1 y atrofia en otras áreas subcorticales en 6 pacientes (no especifican localización). Los autores no encontraron correlaciones significativas entre estos patrones de perfusión y la duración de la enfermedad. No se llevaron a cabo correlaciones entre las variables de perfusión ni entre dichas variables y los hallazgos de neuroimagen estructural.

En lo referente a pacientes afectos de síndromes diferentes de la FA, Mielke y colaboradores (1998), mediante la técnica PET, valoraron a dos hermanos con EOCA-RR. Los autores realizaron análisis moleculares descartando el genotipo de FA y de otras ataxias cerebelosas tipificadas (SCA1, SCA2 o MJD). Observaron hipometabolismo en el cerebelo y en el tálamo, así como en áreas corticales cerebrales. Estos autores llevaron a cabo un estudio longitudinal, en el que apreciaron un declive progresivo en la actividad metabólica global de los dos pacientes, en paralelo al declive en las funciones cognitivas (Mielke et al., 1998).

De Michele y asociados (1998) incluyeron en su muestra a seis pacientes con un fenotipo indicativo de EOCA-RR en los que descartaron la mutación genética de FA. Los resultados obtenidos con SPECT mostraron hipoperfusión en áreas corticales cerebrales, principalmente en la región parietal y temporal. Asimismo, observaron hipometabolismo cerebeloso en cuatro pacientes e hipermetabolismo en uno. En cuanto a los datos de RM, se observó atrofia cerebelosa en cuatro casos. Tan sólo un paciente presentó atrofia supratentorial lo que sugiere que la hipoperfusión cortical observada pueda deberse a un cambio degenerativo primario. Estos investigadores obtuvieron evidencias de correlaciones positivas entre el grado de atrofia cerebelosa en RM y la hipoperfusión cerebelosa; sin embargo, realizaron el análisis conjunto de diferentes tipos de ataxia cerebelosa (FA, EOCA-RR, ADCA-I e ILOCA) y mediante procedimientos cualitativos de valoración de la neuroimagen (De Michele et al., 1998).

En resumen, los resultados con técnicas metabólicas informan de una hipoperfusión cerebelosa, exceptuando el trabajo de Gilman et al en el que se encuentra un hipermetabolismo generalizado en los pacientes menos afectados. Por otro lado, en algunos estudios se observa hipometabolismo de otras áreas corticales (temporal,

parietal y frontal), tanto en pacientes con fenotipo FA como con el genotipo de la enfermedad. Los datos de neuroimagen funcional en pacientes con EOCA-RR son similares a los descritos en pacientes FA, en estudios de SPECT.

3.4. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH Y SÍNDROMES DIFERENTES DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH

3.4.1. AFECTACIÓN COGNITIVA

En las últimas tres décadas se han aportado algunos datos de deterioro cognitivo en pacientes con Ataxia de Friedreich (FA), aunque el número de estudios realizados continúa siendo escaso. Además, la extracción de conclusiones claras respecto a la presencia de déficits cognitivos en estos síndromes es una tarea compleja. En primer lugar, porque la mayoría de los estudios han sido realizados previamente a la identificación de la mutación genética de la Ataxia de Friedreich, por lo que sólo se estudiaron pacientes con el fenotipo de la enfermedad. Únicamente, contamos con los estudios realizados por Mantovan y colaboradores (2006) en el que valoran a pacientes con el genotipo de la FA y el de Corben y asociados (2010), en el que tan sólo se administran algunas tareas cognitivas. En segundo lugar, desconocemos, en ocasiones, cuáles son exactamente las características de las muestras ya que las descripciones que se ofrecen de las mismas son escasas. En tercer lugar, existen estudios en los que no se compara la ejecución de los pacientes con sujetos de control normales o no se emparejan pacientes y controles según las características socio-demográficas relevantes. En cuarto lugar, no siempre se controla adecuadamente la influencia del déficit motor sobre la ejecución de los tests neuropsicológicos o la influencia de otras variables, como puede ser el estado de ánimo. Por otra parte, no existen hasta la fecha estudios neuropsicológicos de pacientes de inicio tardío de la enfermedad.

Con respecto a los síndromes diferentes de la FA, solamente contamos con el trabajo de Mielke y colaboradores (1998), en el que estudian a dos hermanos con EOCA-RR. Los autores realizan análisis moleculares descartando el genotipo de FA y de otras ataxias cerebelosas tipificadas (SCA1, SCA2 o MJD).

A continuación, describiremos los resultados obtenidos, agrupándolos por funciones. En las tablas 8, 9 y 10, presentamos un resumen de los diferentes estudios incluyendo una descripción de las muestras estudiadas, las evidencias cognitivas, de neuroimagen estructural y funcional existentes, así como las principales conclusiones extraídas por los autores.

Capacidad intelectual general

En pacientes con el fenotipo FA, la inteligencia o cociente intelectual (CI), generalmente, se encuentra dentro de límites de normalidad (Fehrenbach et al., 1984; Hart et al., 1985; Leclercq et al., 1985) aunque se ha informado de algún grado de deterioro del CI manipulativo o inteligencia no verbal (Fehrenbach et al., 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al., 1997). En pacientes con el genotipo de FA, se ha descrito un CI dentro de rangos de normalidad en el 85% de la muestra estudiada, aunque dos pacientes presentaron retraso mental (los autores no especifican CI) (Mantovan et al., 2006). Por último, también se ha informado algún grado de deterioro en el CI en pacientes EOCA-RR (Mielke et al., 1998).

Velocidad de procesamiento de la información

El paradigma de tiempos de reacción (TR) ha sido el más utilizado para valorar la velocidad del procesamiento cognitivo. Es un buen indicador de la integridad del sistema nervioso central y, específicamente, de las estructuras subcorticales (Cummings y Benson, 1984), entre ellas el cerebelo (Botez-Marquard y Botez, 1993, 1997). Sin embargo, en la práctica, cualquier medida de TR conlleva un componente de ejecución motora. Determinadas tareas experimentales permiten disociar la velocidad de procesamiento (VP) central de la destreza o agilidad motora. Esto es especialmente interesante en el estudio de la VP en las ataxias, debido al consustancial déficit motor que conllevan estos trastornos. Por ello, se han utilizado procedimientos que permiten medir el tiempo de respuesta con sus dos componentes, el TR puramente dicho y el tiempo motor (TM). Generalmente, la tarea consiste en mantener un botón presionado

desde que se da una señal de advertencia hasta que aparezca el estímulo; en ese momento se suelta (TR) y se presiona otro botón de respuesta TM.

Mediante este procedimiento, Botez-Marquard y Botez (1993) objetivan enlentecimiento en la FA, tanto en el componente de decisión como en el de ejecución motora. Estos resultados fueron confirmados en otro estudio del mismo grupo de investigación (White et al., 2000) y por nuestro grupo (Wollmann et al., 2002, 2004). Mantovan y colaboradores (2006) también informaron de enlentecimiento en pacientes con el genotipo de la enfermedad, aunque no diferenciaron el componente cognitivo de la destreza motora.

En esta línea, el grupo de investigación de Corben (2010), objetivó enlentecimiento cognitivo y motor en pacientes con el genotipo FA utilizando un procedimiento de TR en el que se añadió un componente de “reprogramación”. La tarea consiste en presionar los botones que se van iluminando con una luz roja, de la forma más rápida y precisa posible. Se introducen dos condiciones: una, en la que los movimientos son predecibles (siempre se encienden, de forma alternante, los dos botones centrales) y, otra condición, una tarea de reprogramación del movimiento, en la que se introducen estímulos inesperados (se encienden botones diferentes a los usuales) con diferentes niveles de complejidad. Se registra el tiempo que tarda en iniciar el movimiento, que refleja el tiempo de preparación o programación (TR), y el tiempo motor (MT), que refleja el tiempo de ejecución. El efecto de reprogramación del movimiento se examina comparando el TR y el MT. Los autores objetivaron un enlentecimiento generalizado en el tiempo de preparación de los pacientes, que se afecta diferencialmente cuando es necesario hacer una reprogramación compleja. Además, obtuvieron una correlación negativa entre dicho enlentecimiento y la edad de inicio de la enfermedad. Es decir, a menor edad al inicio de los síntomas mayor enlentecimiento.

El paradigma de Sternberg proporciona también una medida de velocidad de procesamiento. El procedimiento consiste en mostrarle al sujeto una serie de dígitos, de tamaño variable (normalmente de 1 a 6), con el fin de que la memorice. A continuación, se le presentan dígitos aislados para que decida si están o no incluidos en la secuencia

previa. Utilizando este paradigma, Hart y sus colaboradores (1985), objetivaron un importante enlentecimiento en los pacientes.

Atención y memoria de trabajo

Se ha estudiado el mantenimiento de la atención con tareas que requieren focalizar la atención en determinado estímulo, durante un período de tiempo relativamente prolongado. Un ejemplo, es el *Continuous Performance Test (CPT)*; Mirsky, 1987), utilizado por Hart y colaboradores (1985) o el Test de la A, utilizado por nuestro grupo de investigación (Wollmann et al., 2002). En ambos estudios se objetivó un rendimiento normal en los pacientes FA. Sin embargo, se han descrito algunas alteraciones en otras tareas que implican el cambio del foco atencional (White et al., 2000).

Con respecto a la amplitud de la capacidad atencional/ memoria de trabajo, varios estudios evidencian una preservación del span verbal en pacientes FA (Fehrenbach et al., 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al., 1997) y EOCA-RR (Mielke et al., 1998); aunque nuestro grupo de trabajo objetivó un span verbal reducido en pacientes FA (Wollmann et al., 2002). Mantovan y colaboradores (2006) informan de un rendimiento alterado en pacientes con el genotipo de FA. En lo referente al span visual, nuestro grupo de investigación informó de un rendimiento normal en pacientes FA (Wollmann et al., 2002).

La ejecución en el test de Dígitos Inversos es un indicador de la capacidad para operar con la información mantenida en la memoria de trabajo. Por lo general, en pacientes FA, los resultados obtenidos han sido los mismos que en el test de Dígitos Directos (Fehrenbach et al., 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Wollmann et al., 2002). Sin embargo, se ha descrito un bajo rendimiento en esta tarea en pacientes con el genotipo FA (Mantovan et al., 2006) y pacientes EOCA-RR (Mielke et al., 1998).

El seguimiento de secuencias ha sido valorado por Mantovan y colaboradores (2006) mediante el subtest de Control Mental (WMS), objetivando un rendimiento alterado en pacientes con genotipo FA. Por otro lado, Corben y colaboradores (2010)

informaron de un rendimiento similar entre estos pacientes y los controles en el Trail Making Test (*TMT*). En cuanto a los pacientes EOCA-RR, Mielke y colaboradores (1998) utilizaron una versión modificada del Trail Making Test (ZVT; Oswald y Roth, 1987) e informaron de un marcado enlentecimiento de sus dos pacientes.

Funciones ejecutivas

El interés suscitado por el estudio de las funciones ejecutivas en las ataxias cerebelosas, nace desde que se propusiera y, posteriormente, demostrara la existencia de conexiones anátomo-funcionales entre el cerebelo y la corteza prefrontal (Leiner et al., 1986, 1989, 1993; Middleton y Strick, 1994, 1997a, 1997b, 2001; Botez-Maquard y Botez, 1997; Shmahmann y Pandya, 1995, 1997; Allen et al., 2005; Krienen y Buckner, 2009).

En relación a la atención selectiva y la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, White y colaboradores (2000) informan de un rendimiento normal en pacientes FA, al valorar los resultados obtenidos tras la administración estándar del test de Stroop. Estos autores, introdujeron una segunda condición de interferencia en el test. Consistía en que, en algunos ítems, los sujetos debían nombrar el color e inhibir la lectura y, en otros ítems (enmarcados por un rectángulo) debían leer la palabra e inhibir el color. Los pacientes mostraron un rendimiento inferior a los controles en esta segunda condición de interferencia. En las dos condiciones de interferencia del estudio se contrarrestó el efecto del enlentecimiento, sustrayendo la puntuación obtenida en la condición de la denominación del color. Utilizando una versión computarizada del test, en la que los sujetos debían decidir si había consistencia entre el color de la palabra y la palabra, Mantovan y colaboradores (2006) objetivan un mayor número de errores en los pacientes con el genotipo FA con respecto al grupo control. Sin embargo, el grupo de Corben, utilizando el procedimiento clásico, objetiva un rendimiento equivalente entre pacientes con el genotipo FA y controles (Corben et al., 2010). Con el mismo procedimiento, nuestros resultados previos con pacientes con el fenotipo FA indicaron unas puntuaciones similares al grupo de control en el índice de interferencia (Wollmann et al., 2002).

En tareas que evalúan la capacidad para establecer categorías, flexibilidad y autorregulación, como el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST), se ha descrito un rendimiento normal en pacientes FA (Fehrenbach et al., 1984; White et al., 2000; Wollmann et al., 2002). En cuanto a la capacidad para el establecimiento de secuencias conceptuales, Fehrenbach y sus colaboradores (1984) objetivaron alteración en pacientes con FA en el subtest de Historietas del WAIS, en el cual el sujeto debe ordenar unas viñetas según una secuencia lógica. Las diferencias con respecto al grupo de control se mantuvieron aún eliminando las bonificaciones temporales que tiene la prueba. En cambio, otros estudios no confirmaron este hallazgo (Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al., 2000). De forma similar, Leclercq y colaboradores (1985) tampoco evidenciaron déficits en una tarea que denominan *Sequential Concept Formation*, que requiere aprender y completar secuencias de colores. Mantovan y asociados (2006) sí replicaron el resultado obtenido por Fehrenbach y colaboradores (1984) en pacientes con el genotipo FA.

En cuanto a la formación de conceptos y razonamiento abstracto, varios estudios han obtenido resultados indicativos de normalidad en pacientes con fenotipo y genotipo de FA en el subtest de Semejanzas del WAIS (Fehrenbach et al., 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al., 1997, White et al., 2000; Wollmann et al., 2002; Mantovan et al., 2006). En cálculo y razonamiento numérico, valorado con el subtest de Aritmética, Fehrenbach y colaboradores (1984) observaron también un rendimiento normal en pacientes con el fenotipo de la enfermedad. Botez-Marquard y Botez (1993) valoraron el razonamiento visoespacial mediante el Test de Matrices Progresivas de Raven (Raven, 1965). Objetivaron un rendimiento significativamente inferior al del grupo de control, aunque dentro de los límites de la normalidad poblacional. Debido al enlentecimiento que presentaban estos pacientes, relacionaron su peor ejecución con una disminución de la eficacia en el procesamiento de la información. Por otro lado, Fehrenbach y colaboradores (1984) y Leclercq y asociados (1985) no observaron un peor rendimiento de los pacientes en este test.

La fluidez verbal ante consignas es una tarea de producción lingüística muy utilizada para el examen de las funciones ejecutivas frontales, puesto que demanda una búsqueda activa de información siguiendo una estrategia determinada. Se suele evaluar

con el número de palabras emitidas, conforme a determinadas consignas, dentro de un período de tiempo determinado. Generalmente, se utilizan consignas fonéticas (p.ej. decir palabras que empiecen por determinada letra) o semánticas (p.ej. decir nombres de animales).

Existe evidencia de un rendimiento alterado en tareas de fluidez verbal ante consignas fonéticas (Wollmann et al., 2002), aunque también se han publicado datos de un rendimiento normal en esta tarea, en enfermos de FA (White et al., 2000). Mielke y colaboradores (1998) también informan de alteración en la fluidez fonética en pacientes EOCA-RR. Algunos autores concluyen que las alteraciones encontradas en este tipo de pacientes se deben a las dificultades articulatorias que padecen (Berent et al., 1990). La presencia de disartria y el enlentecimiento generalizado que presentan estos enfermos constituye uno de los grandes problemas en la evaluación de la fluidez verbal. Es por ello que distintos autores han intentado controlar la influencia de estos déficits sobre el rendimiento en esta prueba. Así, por ejemplo, nuestro grupo de investigación (Wollmann et al., 2002), dividió a la muestra de pacientes en dos grupos (pacientes con disartria leve y pacientes con disartria moderada-severa) en función de las puntuaciones en los ítems que valoran la disartria en la *Clinical Rating Scale* (Appollonio et al., 1993). Tras los análisis objetivamos un déficit en fluidez verbal ante consignas fonéticas en ambos grupos de pacientes con respecto a los controles. Por tanto, este déficit no se debía a las dificultades articulatorias que presentaban. Por otra parte, realizamos un análisis correlacional entre las puntuaciones en la fluidez verbal y las medidas de velocidad de procesamiento, sin observar significación estadística. Por tanto, el déficit objetivado no se debe a la disartria o al enlentecimiento generalizado que presentan estos pacientes (Wollmann et al., 2002).

En cuanto a la fluidez verbal ante consigna semántica, los datos existentes señalan un rendimiento normal en esta tarea (White et al., 2000; Wollmann et al., 2002). Nuestro grupo de trabajo observó que el grupo de pacientes con ataxia de Friedreich de disartria leve mostró una ejecución similar al grupo control (Wollmann et al., 2002).

En pacientes con el genotipo de FA, Mantovan y colaboradores (2006) objetivaron alteración en la fluidez verbal, aunque los autores no especifican el tipo de

consigna. Como tarea de control se les pedía a los sujetos leer en voz alta los nombres evocados. Los autores concluyen que este déficit no se debe a la disartria porque todos los pacientes leyeron las palabras evocadas en menos de 2 minutos (tiempo límite para la tarea de fluidez) y sus tiempos de lectura no se diferenciaban significativamente del de los controles. Nuestro grupo de investigación observó alteración en la fluidez verbal ante consignas fonéticas y de acciones (una versión relativamente reciente y de uso poco extendido) en un grupo de veinticuatro pacientes. Sin embargo, en la fluidez semántica los pacientes mostraron un rendimiento normal. Estos resultados, en sí mismos, indicaban que el déficit objetivado no se debía al enlentecimiento ni a la disartria. Además, realizamos análisis correlacionales con la tarea de Tiempos de Reacción (Pc-Vienna System) y la tarea de agilidad articulatoria sin hallar correlaciones significativas (De Nóbrega et al., 2007).

Memoria y aprendizaje

Botez-Marquard y Botez (1993), han informado de un rendimiento equivalente al de los controles normales en el Test de Aprendizaje Verbal (AVLT-Rey), en pacientes FA, aunque no aportan datos cuantitativos de la ejecución en el test. Nuestro grupo de trabajo, encontró diferencias estadísticamente significativas en los últimos ensayos de la curva de aprendizaje del Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT). También se obtuvo una diferencia significativa en la lista de interferencia y en el índice de interferencia proactiva (Wollmann et al., 2002).

En cuanto a material verbal contextualizado, se han descrito déficits en el recuerdo espontáneo en pacientes FA, aplicando el subtest de Memoria Lógica (WMS; Hart et al., 1985; Wollmann et al., 2002). Nuestro grupo de trabajo observó también alteraciones en la evocación tras demora, pero los análisis realizados demostraron que se debían a un déficit en el proceso previo de adquisición/consolidación de esta información (Wollmann et al., 2002).

Otros autores han recurrido al procedimiento de recuerdo selectivo (Buschke, 1973) en las tareas de aprendizaje de listas de palabras. Este procedimiento consiste en

que, en cada ensayo de aprendizaje, se le leen al paciente únicamente las palabras que no retuvo en el ensayo anterior, mientras que él debe volver a evocarlas todas. Se ha objetivado un rendimiento normal en pacientes FA (Hart et al., 1985) y EOCA-RR (Mielke et al., 1998).

Con respecto a la memoria visoespacial, ha sido escasamente estudiada en este tipo de patologías, probablemente por las demandas grafomotoras de la mayoría de las tareas que evalúan esta capacidad. Nuestro grupo de trabajo informó de un rendimiento normal en estos pacientes en el test 7/24 SRT, prueba que no requiere actividad grafomotora (Wollmann et al., 2002). Mantovan y colaboradores (2006) informaron de un rendimiento alterado en el subtest de Reproducción Visual de (WMS) en pacientes con genotipo FA, aunque no tuvieron en cuenta la influencia del déficit motor.

En cuanto a la memoria no declarativa, se ha estudiado una tarea de aprendizaje implícito en pacientes con genotipo de FA (Mantovan et al., 2006). En esta tarea, los sujetos deben presionar una tecla al aparecer un estímulo en la pantalla. Se presentan 10 estímulos en cada bloque siguiendo siempre el mismo intervalo, y se repite la tarea cinco bloques más. Dado que los estímulos siempre se presentan a los mismos intervalos, es esperable una disminución en los tiempos de respuesta si se produjese un aprendizaje incidental del ritmo de la aparición de los estímulos. Sin embargo, los pacientes no mostraron este aprendizaje en comparación con los controles.

Funciones visoespaciales, visoperceptivas y vicoconstructivas

Las funciones visoespaciales han despertado un gran interés en el campo de estudio de las alteraciones cognitivas de las ataxias cerebelosas debido a las evidencias sobre las conexiones anátomo-funcionales bidireccionales entre el cerebelo y la corteza parietal (Schmahmann, 1991; Botez-Marquard et al., 1994; Schmahmann y Sherman, 1998). Sin embargo, en la actualidad existen pocos estudios al respecto en pacientes FA.

Nuestro grupo informó de un rendimiento normal en el Test de Juicio de Orientación de Líneas de Benton (JLOT) y alteraciones en Test de Reconocimiento

Facial (FRT) (Wollmann et al., 2002). Por otro lado, los pacientes FA han mostrado un rendimiento normal en el Test de Organización Visual de Hooper. En esta prueba se presentan dibujos lineales de objetos divididos en varios fragmentados y rotados. El sujeto debe recomponer mentalmente el dibujo y nombrar el objeto resultante. Se trata por tanto, de una prueba que requiere integración visoperceptiva (Botez-Marquard y Botez, 1993; Wollmann et al., 2002). En cuanto al procesamiento visoespacial complejo, Fehrenbach y colegas (1984) aplicaron a su muestra de pacientes con FA una tarea que requiere la rotación mental de una figura geométrica tridimensional a partir de una representación visual desplegada de la misma (Three-Dimensional Mental Folding). Cada ítem de la prueba consta de una figura desplegada (estímulo) y cuatro figuras tridimensionales, para que el sujeto seleccione la que corresponde al estímulo. La prueba consta de 40 ítems y un tiempo límite de 6 minutos, siendo la puntuación el número de ítems resueltos correctamente en ese tiempo. Los resultados del estudio muestran un rendimiento significativamente inferior en los pacientes que en los controles (Fehrenbach et al., 1984).

La evaluación de las habilidades visoconstructivas en pacientes con ataxia cerebelosa es compleja puesto que estas tareas, requieren generalmente, en mayor o menor medida, destreza motora. Botez-Marquard y Botez (1993), utilizaron la copia de la Figura Compleja de Rey (CFT-Rey; Rey, 1941). Realizando una valoración cuantitativa (con influencia del déficit motor) y cualitativa (sin influencia del déficit motor) de la ejecución. La valoración cualitativa consiste en analizar el tipo de copia, es decir, las habilidades de programación y organización, mientras que la valoración cuantitativa tiene en cuenta el número de elementos reproducidos, su localización y posible distorsión. Los pacientes FA tuvieron una ejecución alterada, cualitativa y cuantitativamente. Mielke y colaboradores (1998), aplicando la misma tarea, objetivaron un rendimiento cuantitativa y cualitativamente alterado en sus dos pacientes EOCA-RR, tanto en la copia como en el recuerdo demorado de la figura.

La tarea de Construcción de Cubos se ha utilizado frecuentemente para la evaluación de las capacidades constructivas, realizando ciertas modificaciones sobre el procedimiento estándar para controlar el componente motor. Así, por ejemplo, Botez-Marquard y Botez (1993) informaron de una peor ejecución en los pacientes FA, cuya

significación estadística desaparece al eliminar las bonificaciones temporales. Fehrenbach y asociados (1984) obtuvieron un resultado semejante, en el sentido de que se pierde la significación estadística al no tener en cuenta las bonificaciones temporales. White y colaboradores (2000) modificaron el procedimiento de administración de la prueba, permitiendo a los sujetos trabajar en los diseños sin ningún tipo de restricción temporal. Al valorar el rendimiento de los sujetos puntuaron, por una parte, la ejecución dentro del tiempo límite estándar de la prueba y, por otra parte, contabilizaron el número de diseños finalizados sin límite de tiempo. Extrajeron conclusiones similares a las anteriores, ya que sólo obtuvieron diferencias significativas entre pacientes (FA) y controles cuando se valoraba la ejecución dentro del tiempo estándar de la prueba.

Por otro lado, nuestro grupo de investigación, aplicó la prueba sin conceder bonificaciones y permitiendo a los sujetos un minuto más de tiempo. Además, se administraron dos tareas de control similares a las originales pero sin demanda visoperceptiva/visoespacial. Los resultados mostraron un déficit en la construcción de los diseños más complejos, sin obtenerse una correlación significativa con los tiempos de ejecución de las tareas de control. En definitiva, se objetivó una ejecución alterada en esta tarea visoconstructiva, sin que esta alteración pueda ser atribuida al déficit motor que presentan los pacientes (Wollmann et al., 2002). Estos resultados han sido replicados por el grupo de investigación de Mantovan (2006) en pacientes con el genotipo de la enfermedad. Los autores excluyeron la influencia del déficit motor aplicando la prueba de forma estándar y sin limitación temporal. Los pacientes mostraron un rendimiento alterado en ambas condiciones. Además, estos pacientes mostraron déficit en el subtest de Rompecabezas (WAIS/WISC), excluyéndose la influencia de la alteración motora por el mismo procedimiento anterior.

Lenguaje

Tal como hemos comentado anteriormente, existen estudios de neuroimagen y de pacientes con daño cerebeloso focal que aportan evidencias a favor de la participación del cerebelo en las funciones lingüísticas. Sin embargo, en el estudio neuropsicológico

de la Ataxia de Friedreich la exploración de estas funciones no ha formado parte de los objetivos de mayor interés.

Hasta donde conocemos, no contamos con datos de valoración de la comprensión lingüística en FA. En cuanto a la producción lingüística, se ha estudiado, principalmente, la fluidez verbal ante consignas, aunque en el contexto de valoración de las funciones ejecutivas, tal y como comentamos anteriormente. Por otra parte, se ha valorado el acceso al léxico mediante pruebas de denominación por confrontación visual, como el Test de Denominación de Boston (BNT). Los escasos estudios realizados indican un rendimiento normal en esta tarea en pacientes con fenotipo y genotipo de FA (Fehrenbach et al., 1984; Mantovan et al., 2006). Pruebas como Vocabulario del WAIS, son utilizadas para evaluar la riqueza léxica. Fehrenbach y colaboradores (1984) objetivan un rendimiento normal en el nivel de vocabulario en pacientes FA.

3.4.2. TRASTORNOS AFECTIVOS

En lo que se refiere a la esfera emocional, se han descrito algunos casos de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en pacientes con FA (Leclercq et al., 1985; Giordani et al., 1989; Ayuso Mateos et al., 1997; Corben et al., 2010). Sin embargo, no suele tratarse de una afección generalizada, sino de un pequeño porcentaje de pacientes. Así, Ayuso Mateos y colaboradores (1997) informaron de que el 71% de la muestra estudiada no cumplía criterios para un diagnóstico psiquiátrico, apreciando trastornos afectivos en el 29% restante. White y colaboradores (2000) no detectaron depresión en los quince casos estudiados, usando la escala SCA-90 y la Escala de depresión de Hamilton. Nuestro grupo de investigación (Wollmann et al., 2004), aplicando el Inventario de Depresión de Beck (BDI), no detectó evidencias de depresión en los pacientes del estudio. Por otra parte, en pacientes con genotipo de la enfermedad, Corben y asociados (2010), usando el BDI, informaron de diferencias significativas entre los pacientes y los controles. Si bien el grupo de pacientes mostraba mayores síntomas depresivos, ambos grupos presentaron una puntuación media indicativa de normalidad o ausencia de depresión. Por último, Mantovan y colaboradores (2006),

administrando el cuestionario de personalidad MMPI, han descrito un patrón de personalidad caracterizado por irritabilidad, impulsividad y embotamiento afectivo.

En resumen, los estudios neuropsicológicos en pacientes FA no apoyan la existencia de un proceso degenerativo grave de las funciones cognitivas, aunque sí hay evidencia de una afectación, generalmente, leve o moderada, de diferentes procesos. Se ha descrito de forma consistente un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de información. Además, se ha informado de alteraciones cognitivas específicas en funciones ejecutivas, memoria verbal y habilidades visoconstructivas. La capacidad intelectual general se encuentra frecuentemente preservada, aunque se han descrito dos pacientes con el genotipo de FA con retraso mental. Sin embargo, son muy escasos los estudios existentes y la mayoría han sido realizados con pacientes con el fenotipo de la enfermedad, por lo que es posible que hayan incluido a pacientes con el genotipo negativo para la misma. Además, algunos hallazgos están contaminados por el efecto del enlentecimiento psicomotor que presentan estos pacientes y la existencia de algunos sesgos en los protocolos de exploración neuropsicológica utilizados. El perfil neuropsicológico de los dos pacientes EOCA-RR estudiados es similar al descrito en pacientes FA.

Tabla 8. Estudios del perfil neuropsicológico en la Ataxia de Friedreich

Pacientes con fenotipo de FA					
Autores	Año	N	Evidencias de neuroimagen	Instrumentos	Conclusiones
Fehrenbach et al.	1984	15	...	WAIS (4 tests verbales, 2 manipulativos) Matrices progresivas (Raven) WCST Three-dimensional Mental Folding Formación de conceptos secuencial	Alteraciones en construcción espacial, percepción conceptual y organización secuencial.
Hart et al.	1985	3	...	WAIS-R (3 tests verbales) Tarea tipo CPT Memoria lógica (WMS) Test de razonamiento(categorías) Test de memoria y reconocimiento facial Test de aprendizaje verbal (Tipo AVLT-Rey)	Déficits en inteligencia verbal y no verbal, memoria y funciones del sistema frontal. Los déficits están relacionados con la gravedad neurológica de la ataxia.
Leclercq, Harmant y Bary	1985	5	...	WAIS (Tests Verbales) Matrices progresivas (Raven) AVLT-Rey VRT (Benton) Examen neurops. (Seron et al.)	Sin déficits neuropsicológicos
Botez-Marquard y Botez	1993	15 (*)	TAC: 3 atrofia grave (cerebelo y tronco); 2 moderada y 7 leve (cerebelo), 3 normal	Tiempo de reacción Matrices progresivas (Raven) Escala Ottawa-Wechsler (2 tests verbales y 2 manipulativos) AVLT-Rey CFT-Rey Test de Hooper	Enlentecimiento mental y motor. Alteraciones en programación y formación de conceptos. Déficit en habilidades visoconstructivas, aunque el peor rendimiento está relacionado con el enlentecimiento.

Nota. (*) Además, incluyen 10 ADCA, 3 IDCA y 2 formas recesivas.

Tabla 9. Estudios del perfil neuropsicológico en la Ataxia de Friedreich (continuación)

Autores	Año	N	Evidencias de neuroimagen	Instrumentos	Conclusiones
Ayuso Mateos et al.	1997	15	...	WAIS	Nivel intelectual normal, aunque todos los pacientes muestran un CI manipulativo más bajo (WAIS).
White et al.	2000	15	TAC: alteración leve o moderada en 11 casos	Tiempo de reacción Test de Stroop WCST Test de fluidez verbal ante consigna Torre de Hanoi Escala Ottawa-Wechsler (1 test verbal y 2 manipulativos)	Enlentecimiento mental y motor. No alteraciones en funciones ejecutivas ni trastornos del estado de ánimo.
Wollmann et al. †	2002	12	RM: atrofia cerebelosa en 8 casos; atrofia supratentorial en 3 casos (1 de ellos incluido en el grupo con atrofia cerebelosa)	MMSE Test de la A Test de Stroop Tiempo de reacción (PC-Vienna Systema) WCST Semejanzas y Cubos (WAIS-R) Fluidez verbal ante consignas VRT (Benton) 7/24 SRT CVLT Span verbal/visual y Memoria lógica (WMS-R) JLOT FRT HVOT	Enlentecimiento mental y motor. Menor span verbal, déficits en fluidez verbal ante consignas, déficit en adquisición y consolidación de información verbal, efecto de interferencia proactivo y alteraciones en funciones visoperceptivas complejas y habilidades visoconstructivas. No hallazgos de demencia.
Wollmann et al. †	2004	12	RM: atrofia vermiana en el 67% de casos; atrofia de los hemisferios cerebelosos en un 50%. Algunas evidencias de atrofia cerebral supratentorial en el 17% de casos.	MMSE Tiempo de reacción (PC-Vienna Systema)	Enlentecimiento mental y motor. No se detectó evidencias de demencia.

Nota. (†) Nuestro grupo de investigación.

Tabla 10. Estudios del perfil neuropsicológico en la Ataxia de Friedreich (continuación)

Pacientes con genotipo de FA					
Autores	Año	N	Evidencias de neuroimagen	Instrumentos	Conclusiones
Mantovan et al.	2006	13	<p><i>RM</i>: atrofia cerebelosa en 7 casos (moderada-severa en 5 y leve en 2). Atrofia en otras áreas subcorticales (los autores no especifican) en 6 casos. Atrofia frontal en 1 caso.</p> <p><i>SPECT</i>: hipoperfusión cerebelosa en 9 casos (moderada-severa en 7 y leve en 2). Hipoperfusión en otras áreas subcorticales (los autores no especifican) en 8 casos y en córtex frontal en 8 casos.</p>	WAIS-R y WISC-R WMS Test de aritmética Test de denominación de Bostón (BNT) Test de fluidez verbal ante consignas Torre de Londres Test de Stroop TMT Test de Matrices Tiempo de reacción Finger tapping	CI más bajo que los controles (en 2 casos inferior a 70). Enlentecimiento en velocidad de procesamiento de información. Déficit en tests que requieren habilidades visoconstructivas o programación lógica de secuencias. Déficit en fluidez verbal ante consignas. Alteraciones en memoria verbal y visual. Déficit en aprendizaje implícito.
Corben et al.	2010	15	...	MMSE Trail Making Test Test de Stroop Tiempo de reacción y programación motora	No hallazgos de demencia. Enlentecimiento cognitivo y motor generalizado en el tiempo de preparación, que se afecta diferencialmente cuando es necesario hacer una reprogramación compleja.

3.4.3. RELACIÓN DEL ESTADO COGNITIVO CON DATOS DE NEUROIMAGEN Y CLÍNICOS

Según nuestra revisión, la relación entre la atrofia, cerebelosa o supratentorial, y el rendimiento cognitivo de pacientes FA sólo ha sido estudiado por Mantovan y colaboradores (2006) y nuestro propio grupo de investigación. En el primer caso, los autores únicamente hacen referencia a la existencia de una correlación positiva entre las puntuaciones de la escala manipulativa del WAIS-R y los cambios volumétricos, sin especificar si esta asociación se produce con el propio cerebelo o con algunas de las otras medidas realizadas (atrofia cortical y dilatación ventricular).

Por lo que respecta a nuestro grupo de investigación, en el apartado anterior hemos hecho referencia a los resultados del estudio cognitivo en el que se objetivó un entecimiento mental y motor, un span verbal reducido, déficits en fluidez verbal ante consigna fonética, déficits en adquisición y consolidación de información verbal, y alteraciones en habilidades visoperceptivas y visoconstructivas. La atrofia cerebelosa correlacionó con el entecimiento, los déficits visoconstructivos y la alteración en memoria de textos. Sin embargo, no se observaron relaciones entre el rendimiento cognitivo y los indicadores de atrofia supratentorial analizados, exceptuando una asociación de la fracción de parénquima cerebral y del área del cuerpo calloso con los últimos ensayos de la curva de aprendizaje verbal. Además, se observó que la hipoperfusión cerebelosa se asociaba a la presencia de déficits en funciones visoconstructivas, mnésicas, premotoras y a un entecimiento más marcado (Wollmann et al., 2001; 2004).

Los correlatos clínicos de los déficits cognitivos en la Ataxia de Friedreich han sido escasamente estudiados. En pacientes con el fenotipo de FA, nuestro grupo de investigación obtuvo correlaciones para algunas tareas neuropsicológicas entre la edad de comienzo, duración de la enfermedad y/o gravedad neurológica (medida con la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, modificada de Appollonio et al., 1993). Los tres parámetros se relacionaron con los tiempos de reacción y la tarea de tapping. La edad de comienzo de la enfermedad con el aprendizaje premotor. Además, la edad de inicio y la gravedad neurológica correlacionó con la memoria verbal inmediata. Por último, la

gravedad neurológica se relacionó significativamente con el Test de Reconocimiento de Caras. Todas las relaciones observadas van en el mismo sentido: una peor ejecución en la tarea se acompaña de una edad de inicio más temprana, y/o una duración mayor de la enfermedad y/o un peor estado neurológico/clínico (Wollmann, 2001).

En pacientes con el genotipo de FA, Mantovan y colaboradores (2006) no encontraron correlaciones significativas entre el número de expansiones del triplete GAA y los resultados neuropsicológicos. Sin embargo, sí obtuvieron una relación significativa entre la duración de la enfermedad y algunas tareas prefrontales, concretamente, en el Test de Stroop y la Torre de Londres. Es decir, a mayor duración de la enfermedad peor ejecución en las tareas. Sin embargo, los autores no describen las características de la muestra (edad de inicio y duración de la enfermedad o gravedad neurológica).

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia del cerebelo en los procesos motores está fuera de toda duda, pero, en las últimas décadas, se ha ido acumulando un número importante de evidencias a favor de que el cerebelo podría estar también implicado en el funcionamiento cognitivo. Estas evidencias proceden, principalmente, de estudios anatómicos e investigación animal, estudios de neuroimagen funcional y estudios clínicos.

El interés del estudio de las conexiones cerebelosas es evidente, ya que constituye el argumento anatómico necesario para demostrar la influencia del cerebelo en la cognición. A través de las vías corticopontinas y pontocerebelosas, el cerebelo recibe aferencias desde áreas de asociación del córtex prefrontal, región parietal posterior, región temporal superior, córtex parahipocampal posterior y giro cingulado. Con respecto a las eferencias, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento del circuito cerebelo-tálamo-cortical, a través del cual, el cerebelo puede acceder no sólo a la corteza motora, sino también al córtex prefrontal, parietal y temporal, así como al giro cingulado y parahipocampal.

Recientes estudios de neuroimagen en humanos confirman algunas de las conexiones mencionadas, demostrando la conexión entre el núcleo dentado y el lóbulo parietal inferior (áreas de Brodmann 39 y 40), así como con el córtex prefrontal dorsolateral (áreas 9, 10 y 46), vía tálamo (Allen et al., 2005; Krienen & Buckner, 2009). Los autores concluyen que la existencia de estos circuitos avala la participación del cerebelo en algunas funciones cognitivas.

A lo largo de las últimas décadas, estudios clínicos y de neuroimagen funcional han aportado una serie de datos acerca de la intervención activa del cerebelo en algunos procesos cognitivos: atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, procesos visoespaciales y visoperceptivos, incluso, en funciones lingüísticas (p.ej., Petersen et al., 1989; Fiez & Raichle, 1997; Schmahmann & Sherman, 1997, 1998; Botez et al., 1985, 1989; Daum et al., 1994; Bellebaum & Daum, 2007; Ben-Yehudah et al., 2007;

Molinari & Leggio, 2007; Nieto-Barco, Wollmann & Barroso, 2004; Nieto-Barco & Barroso, 2005; Timmann & Daum, 2007; Strick, Dum & Fiez, 2009).

A partir de estos estudios, se han descrito, principalmente, dos perfiles neuropsicológicos generales. El grupo de Botez y colaboradores, enfatiza el enlentecimiento de los pacientes y déficits neuropsicológicos compatibles con un leve síndrome de tipo fronto-parietal (Botez et al., 1985; Botez-Marquard et al., 1994). Por otro lado, el grupo de Schmahmann y colaboradores, amplía el rango de funciones afectadas, en lo que denominan “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo”. El síndrome consiste en una constelación de déficits cognitivo/conductuales que los autores agrupan en cuatro categorías: alteraciones en funciones ejecutivas, dificultades en las capacidades espaciales, alteraciones en el lenguaje y cambios de personalidad (Schmahmann & Sherman, 1997, 1998). Los investigadores proponen que este conjunto de déficits es sugestivo de una disrupción de la modulación que ejerce el cerebelo sobre circuitos neurales que lo conectan con la corteza prefrontal, parietal posterior, temporal superior y límbica.

No obstante, algunos autores mantienen una postura escéptica (Glickstein, 1993; Gomez- Baldarrain & García-Moncó, 2000) debida, al menos en parte, al hecho de que los trabajos citados no están exentos de crítica: la activación del cerebelo en determinadas tareas no permite concluir directamente que tenga un papel fundamental en el proceso en cuestión, los resultados de los estudios clínicos presentan inconsistencias y contradicciones, no es fácil el control del efecto de los problemas motores, las tareas son complejas y los déficit observados son difíciles de interpretar, etc. En cualquier caso, y aunque no exento de controversia, podemos afirmar que estamos ante uno de los campos de mayor interés de la neuropsicología de los últimos años. Es necesario aún sistematizar el cuadro que ha comenzado ya a delinearse. Esto nos llevará a poder responder a la cuestión no sólo de si el cerebelo juega algún papel en la cognición humana, sino de cuál es ese papel.

Las ataxias cerebelosas heredodegenerativas constituyen un amplio grupo de trastornos que comparten, como síntoma principal, la presencia de ataxia, a

consecuencia de la afectación cerebelosa. El estudio de estos trastornos puede ser una importante fuente de datos sobre las consecuencias de la degeneración del cerebelo sobre el funcionamiento cognitivo. De los diferentes tipos de trastornos heredodegenerativos del cerebelo, centraremos nuestra investigación en la Ataxia de Friedreich (FA), un trastorno de herencia autosómica recesiva. Recientemente, se ha identificado el genotipo de la FA siendo, en la actualidad, la prueba esencial para el diagnóstico de la enfermedad. El defecto génico consiste en una expansión intrónica y homocigótica del triplete GAA en el gen X25, localizado en el cromosoma 9q13 (Chamberlain et al., 1981; Campuzano et al., 1996). El producto del gen es la frataxina, una proteína mitocondrial, codificada por el ADN nuclear, que está implicada en el transporte del hierro mitocondrial. La mutación génica altera el procesamiento de la frataxina lo cual origina una disfunción mitocondrial que, probablemente, sea la responsable de los cambios degenerativos de la FA (Pandolfo, 1999; Delatycki et al., 2000).

A pesar de ser la más frecuente de las ataxias hereditarias, apenas ha recibido atención desde el campo de estudio de la Neuropsicología. Uno de los motivos puede residir en que, tradicionalmente, se le consideraba un trastorno que afectaba casi exclusivamente a la médula espinal y nervios periféricos sensoriales. Sin embargo, la neuropatología de la enfermedad incluye la degeneración del núcleo dentado, implicado en las conexiones cerebelo-tálamo-corteza. Recientes estudios de neuroimagen demuestran, además, la presencia de cierta atrofia cerebelosa en estos pacientes (Villanueva-Haba et al., 2001; DellaNave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008; França et al., 2009).

Los estudios en torno a las alteraciones neuropsicológicas en la Ataxia de Friedreich no sólo son escasos, sino que la mayoría han sido realizados antes de la identificación de la mutación genética subyacente. En estos estudios se han descrito déficits principalmente en funciones ejecutivas y habilidades visoconstructivas, así como un importante enlentecimiento (Fehrenbach et al., 1984; Botez-Marquard & Botez, 1993; White et al., 2000; Wollmann et al., 2002). Las funciones lingüísticas no han formado parte de los objetivos de mayor interés en la investigación

neuropsicológica de la FA, en concreto, ni de las ataxias cerebelosas heredodegenerativas, en general. En consecuencia, es una función poco estudiada y que, tradicionalmente, ha sido considerada preservada.

El estado cognitivo de los pacientes con el genotipo de Ataxia de Friedreich sólo ha sido estudiado, hasta la fecha, por Mantovan y colaboradores quienes informan de alteraciones en velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y razonamiento visoespacial (Mantovan et al., 2006). Desafortunadamente, este estudio adolece de importantes limitaciones ya que incluyen pacientes con retraso mental, no controlan el posible efecto de las diferencias en capacidad intelectual, y no aportan datos que sustenten algunas de sus conclusiones.

Si los estudios cognitivos de la Ataxia de Friedreich son escasos, los que relacionen las alteraciones neuropsicológicas con datos de neuroimagen son prácticamente inexistentes. Nuestro grupo de investigación fue pionero en relacionar empíricamente estas variables en pacientes con fenotipo de FA (Wollmann et al., 2004). En pacientes con diagnóstico genético, Mantovan y colaboradores (2006) informaron de una correlación positiva y significativa entre la escala manipulativa (WAIS-R) y los datos de neuroimagen. Sin embargo, estos resultados son de difícil interpretación debido a las limitaciones ya señaladas, así como al hecho de que no se realiza un análisis cuantitativo de las imágenes de RM y no se especifican las estructuras de estudio.

Nuestro objetivo en este trabajo, en primer lugar, es determinar el perfil neuropsicológico de los pacientes afectados de Ataxia de Friedreich, con genotipo FA confirmado. Dado que en esta patología están presentes fenotipos diferentes en cuanto a su edad de inicio, y ante los informes de que estas variaciones podrían estar asociadas a diferencias en la expansión alélica y en la progresión clínica, nos planteamos la posibilidad de que estos fenotipos pudieran estar también asociados a diferentes patrones de afectación cognitiva. Consecuentemente, nos planteamos estudiar las posibles diferencias en el estado cognitivo de los pacientes de inicio clásico (FA) frente a los pacientes de inicio tardío (LOFA).

Por otro lado, existe un grupo de pacientes que presentan el fenotipo de la enfermedad, pero que, sin embargo, no presentan el genotipo de la Ataxia de Friedreich. Nos planteamos estudiar el estado cognitivo de estos pacientes con hallazgos moleculares negativos y sus posibles diferencias de los pacientes con la mutación genética. Nos referiremos a ellos como pacientes con ataxia cerebelosa de inicio temprano- no FA (“EOCA-No FA”).

Nuestro trabajo pretende, también, estudiar la afectación morfológica que caracteriza a la Ataxia de Friedreich y a los pacientes EOCA-No FA, así como establecer las relaciones existentes entre las alteraciones cognitivas y la afectación estructural.

A todos los pacientes se les administrará un amplio protocolo de pruebas neuropsicológicas, que permitirá definir el perfil neuropsicológico que les caracteriza. Este protocolo pretende abarcar el mayor número posible de funciones cognitivas, profundizando en algunos aspectos, en torno a los cuales ha existido mayor polémica o, simplemente, han sido escasamente estudiados, como el lenguaje. En nuestro protocolo de valoración, hemos puesto especial atención en los procedimientos para controlar el efecto de factores como los déficits motores, la disartria o el enlentecimiento psicomotor que caracteriza a estos pacientes. La técnica de neuroimagen es la Resonancia Magnética Nuclear (RM). Valoraremos, mediante un procedimiento semiautomático de binarización y cuantificación de imágenes de RM, la atrofia cerebelosa, cerebral y espinal.

En resumen, los objetivos de la presente investigación son:

- 1.- Estudiar el estado de las funciones cognitivas en pacientes con diagnóstico genético de Ataxia de Friedreich, contrastando las posibles diferencias en función de su edad de inicio (fenotipo de inicio clásico y tardío).

2.- Estudiar el estado de las funciones cognitivas en pacientes con las características clínicas de la Ataxia de Friedreich y ausencia de la expansión del triplete GAA en el gen X25, contrastándolo con el de la Ataxia de Friedreich.

3.- Estudiar las alteraciones morfológicas, cerebelosas y extracerebelosas, de estos grupos de pacientes y su relación con la afectación cognitiva.

Según nuestra revisión, este trabajo sería el primer estudio que relaciona empíricamente resultados neuropsicológicos y datos cuantitativos de neuroimagen en pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich. En relación a los pacientes de inicio tardío (LOFA), no existen, hasta la fecha, estudios neuropsicológicos específicos de enfermos con este fenotipo. En este sentido, nuestro estudio es, también, pionero. Por último, no conocemos datos sobre los pacientes con fenotipo típico de FA aunque sin el genotipo de la enfermedad (pacientes EOCA-No FA). En esta línea, y desde el punto de vista clínico, el presente estudio pretende contribuir al establecimiento del cuadro clínico global de la enfermedad. Desde el punto de vista de las relaciones cerebro-cognición, el establecimiento de las consecuencias cognitivas de la afectación del cerebelo y sus conexiones, supone aportar evidencias que contribuyan a ampliar nuestro conocimiento sobre la implicación del cerebelo en las funciones cognitivas.

2. MÉTODO

2.1. SUJETOS

2.1.1. ESTUDIO COGNITIVO

En este estudio participaron cuatro grupos de sujetos, tres de pacientes y otro de individuos neurológicamente sanos. Los grupos de pacientes están constituidos por sujetos afectados de ataxia cerebelosa degenerativa. Todos los pacientes cumplen los criterios clínicos de Ataxia de Friedreich (Harding, 1981) y, por tanto, presentan el fenotipo de la enfermedad. Presentan ataxia progresiva de la marcha y extremidades, nistagmo, disartria y, a excepción del grupo de inicio tardío, una edad de inicio anterior a los 25 años.

Dos grupos de pacientes presentaban el genotipo de Ataxia de Friedreich. Sus análisis moleculares muestran la expansión del trinucleótido repetido GAA del gen X25 asociada a la enfermedad. Diferenciamos estos dos grupos por la edad de inicio de la misma. El primero presentaba un inicio clásico de la enfermedad (antes de los 25 años) y el segundo presentaba un inicio tardío de la misma, después de los 25 años (Late Onset Friedreich Ataxia [LOFA], Dürr et al., 1996). El grupo de inicio clásico lo denominaremos “FA” (n=29) y al grupo de inicio tardío “LOFA” (n=7).

El tercer grupo de pacientes presenta una Ataxia Cerebelosa de Inicio Precoz (EOCA), con un fenotipo similar a la Ataxia de Friedreich pero sin la mutación dinámica GAA asociada a la FA. A este grupo lo denominaremos EOCA-No Friedreich (EOCA-No FA) (n=12). La historia familiar es compatible con herencia autosómica recesiva. Si bien no se realizaron sistemáticamente análisis moleculares de otras ataxias cerebelosas identificadas (SCAs), en los pacientes en los que se llevó a cabo el resultado fue negativo. Estudios clínicos y bioquímicos descartan la presencia de los principales factores etiológicos de la ataxia progresiva, tales como trastornos metabólicos, déficit de vitamina E, historia de alcoholismo, tumores, ACV, etc. Por último, mencionar que 3

pacientes del grupo EOCA-No FA mostraban reflejos preservados y, por tanto, pueden ser considerados como EOCA-RR.

El grupo control estaba compuesto por 31 sujetos neurológicamente sanos, sin antecedentes de enfermedad/daño neurológico, abuso de alcohol u otras drogas o de trastornos psiquiátricos.

A continuación, presentamos las principales características demográficas de pacientes y controles (tabla 11). Se procuró, en la medida de lo posible, un emparejamiento en edad y nivel educativo entre los sujetos del grupo control y los pacientes, teniendo en cuenta, también, el género y la preferencia manual. Las pruebas post-hoc objetivaron que los grupos de pacientes FA, EOCA-No FA y controles mostraban puntuaciones similares en cuanto a edad y nivel educativo (años de estudio). Únicamente, se objetivaron diferencias en el grupo LOFA en cuanto a edad, siendo significativamente mayores con respecto al grupo FA y controles. Esta diferencia será tenida en cuenta en los análisis que se lleven a cabo posteriormente.

Tabla 11. Características demográficas de los sujetos del estudio.

	Pacientes FA (n= 29)	Pacientes LOFA (n= 7)	Pacientes No FA (n= 12)	Controles (n= 31)
Edad	30,69 (10,97)	47,43 (6,88)	35,67 (6,18)	30,35 (8,34)
Nivel educativo	12,28 (4,11)	12,86 (4,29)	10,75 (2,96)	13,55 (3,23)
Género	14 / 15	2 / 5	5 / 7	14 / 17
Preferencia manual	25 / 4	7 / 0	12 / 0	29 / 2

Nota. Sexo: razón mujeres/ hombres. Nivel educativo: años de estudio. Preferencia manual: razón diestros/ zurdos.

Con respecto al grado de ataxia y nivel de discapacidad, los pacientes FA de inicio clásico presentan mayor afectación ya que el 59% de ellos se encuentran confinados a la silla de ruedas y 52% (aprox.) padecen cardiopatía. En el grupo EOCA-No FA, un 55% de los pacientes están confinados a la silla de ruedas y un 18% (aprox.) sufren cardiopatía. Los pacientes LOFA, probablemente dada la menor duración de la

enfermedad, muestran menor afectación que los grupos anteriores pues tan sólo un paciente se encuentra confinado a silla de ruedas, aunque el 29 % de ellos padece patología cardíaca. La semiología endocrinológica (DM) fue poco frecuente en todos los grupos presentándose únicamente en un paciente FA de inicio tardío y uno EOCA-No FA. En el anexo 1, pueden consultarse las características clínicas no esenciales para el diagnóstico de todos los pacientes estudiados. A continuación, se presentan los promedios de la edad de inicio de la enfermedad y la duración de la misma en los pacientes de nuestro estudio.

Tabla 12. Edad de inicio de la enfermedad y duración de la misma.

	Pacientes FA (n= 29)	Pacientes LOFA (n= 7)	Pacientes No FA (n= 12)
Edad de inicio de la enfermedad	14,48 (6,36)	32,86 (3,13)	11,08 (6,68)
Duración de la enfermedad	16,21 (8,81)	14,57 (8,36)	24,50 (10,74)

La Ataxia de Friedreich es una enfermedad de baja frecuencia. Para la formación de la muestra de estudio se contó con los pacientes tratados en el Hospital de Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife), así como con pacientes de los Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) y La Paz (Madrid), a los que se tuvo acceso mediante las colaboraciones establecidas dentro de la Red Española de Ataxias.

Los pacientes residentes en Tenerife son atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria por el Dr. Montón, médico especialista en Neurología y responsable de la consulta Monográfica de Ataxias Cerebelosas del citado Servicio. Los pacientes residentes en Cantabria son atendidos por el Dr. Berciano, médico especialista en Neurología, y su equipo en el Servicio de Neurología del Hospital Marqués de Valdecilla (Santander). Por último, los pacientes habitantes de Madrid son atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital La Paz, por el Dr. Arpa, médico especialista en Neurología, y su equipo. Todos los pacientes así como los

sujetos control fueron informados de los objetivos y procedimientos del estudio y participaron, voluntariamente, en el mismo.

A todos los pacientes se les realizó un extenso examen neurológico, incluyendo su valoración en las siguientes escalas:

Escala de Ataxia de Nobile-Orazio (Nobile-Orazio et al, 1988). Esta escala consta de una única puntuación de 0 a 5, que valora las dificultades en la marcha y bipedestación.

Escala modificada de Rankin de Incapacidad (Van Swieten et al, 1988; Notermans et al, 1994). Esta escala valora, también con una única puntuación, de 0 a 5, el nivel de incapacidad, producido por los síntomas.

Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa (modificada de Appollonio et al, 1993). Valora la presencia y gravedad de siete síntomas cerebelosos y cuatro indicadores de trastornos oculomotores. Esta escala ofrece una valoración global de disfunción neurológica (puntuación total, en los 11 ítems) y de alteración oculomotora (puntuación parcial, obtenida de los correspondientes cuatro ítems).

En la tabla 13, se presentan las puntuaciones promedio obtenidas por los grupos de pacientes en las distintas escalas. Pueden consultarse los resultados individuales en los anexos 2, 3 y 4. Para algunos pacientes no contamos con las puntuaciones en la Escala Clínica de Ataxia cerebelosa o en algunos de sus apartados.

Tabla 13. Escalas neurológicas.

	Pacientes FA	Pacientes LOFA	Pacientes No FA
Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: signos de afectación cerebelosa	12,13 (4,50) (n=16)	12,00 (0,00) (n= 2)	14,50 (2,46) (n= 10)
Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: trastornos oculomotores	2,15 (1,53) (n=20)	0,00 (0,00) (n= 2)	2,55 (1,21) (n= 11)
Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: total	13,69 (5,56) (n=13)	12,00 (0,00) (n= 2)	16,90 (3,25) (n= 10)
Escala de Ataxia de Nobile-Orazio	4,34 (1,11) (n= 29)	4,14 (0,38) (n= 7)	4,58 (0,67) (n= 12)
Escala modificada de Rankin de Incapacidad	3,00 (0,89) (n= 29)	3,00 (1,00) (n= 7)	3,33 (0,78) (n= 12)

La puntuación total promedio obtenida en la Escala Clínica de Ataxia indica que los pacientes sin genotipo (EOCA-No FA) muestran mayor afectación neurológica que los pacientes FA y LOFA, respectivamente. En las otras dos escalas los tres grupos de pacientes muestran puntuaciones promedio similares. A continuación, en la tabla 14, mostramos los porcentajes de pacientes afectados y los distintos grados de afectación en la Escala de Ataxia de Nobile-Orazio y la Escala de Rankin de Incapacidad.

La gravedad de la ataxia de todos los pacientes oscila entre la presencia de leves balanceos con los ojos cerrados (grado 2) y una imposibilidad total de la marcha y bipedestación sin ayuda (grado 5). En torno al 70% de los pacientes FA clásico y EOCA-No FA presentan grado 5 en la Escala de Ataxia. Los pacientes de inicio tardío muestran mayor preservación, presentando, la mayoría, una marcha con ampliación del polígono con ojos abiertos. La incapacidad de los pacientes FA (clásicos y tardíos) varía entre leve y absoluta (gran incapacidad), excepto en un paciente FA clásico cuyos síntomas no son incapacitantes para la vida diaria. En el grupo EOCA-No FA, aunque ningún paciente presenta gran incapacidad, la mayoría de ellos (50%) muestra una dependencia absoluta, aunque no requieren atención constante.

Tabla 14. Grado de afectación en las Escalas de Ataxia de Nobile-Orazio y de Rankin de Incapacidad.

		Pacientes FA (n= 29)	Pacientes LOFA (n= 7)	Pacientes No FA (n= 12)
Escala de Ataxia de Nobile-Orazio	1	-	-	-
	2	13,8% (4)	-	-
	3	6,9% (2)	-	8,3% (1)
	4	10,3% (3)	85,7% (6)	25% (3)
	5	69% (20)	14,3% (1)	66,7% (8)
Escala modificada de Rankin de Incapacidad	1	3,4% (1)	-	-
	2	24,1% (7)	28,6% (2)	16,7% (2)
	3	44,8% (13)	57,1% (4)	33,3% (4)
	4	24,1% (7)	-	50% (6)
	5	3,4% (1)	14,3% (1)	-

Nota. Se incluye el porcentaje de pacientes y, entre paréntesis, el número de sujetos. (*)Escala de Ataxia de Nobile-Orazio: 0 = estación erecta normal sobre un pie con ojos cerrados; 1 = marcha y bipedestación normal con ojos cerrados; 2 = leves balanceos con los ojos cerrados, no con los ojos abiertos; 3 = leves balanceos con los ojos abiertos; 4 = ampliación del polígono con los ojos abiertos; 5 = marcha y bipedestación imposible sin ayuda. (†)Escala de Rankin de Incapacidad: 0 = asintomático; 1 = síntomas no incapacitantes, no interfieren con el estilo de vida; 2 = leve incapacidad, existe alguna restricción en el estilo de vida pero no interfiere con el autocuidado; 3 = moderada incapacidad, los síntomas interfieren con el estilo de vida o impiden la independencia del paciente; 4 = severa incapacidad; existe una dependencia absoluta, aunque el paciente no requiere atención constante; 5 = gran incapacidad, requiere atención constante.

2.1.2. ESTUDIO DE NEUROIMAGEN

En el estudio de RM participaron 11 pacientes FA de inicio clásico y 10 pacientes EOCA-No FA. A 13 pacientes residentes en Tenerife (4 FA y 9 EOCA-No FA) se les realizó un estudio de imagen ajustado a un protocolo de investigación. Por lo que respecta al resto de los pacientes, las imágenes no fueron adquiridas siguiendo el mismo protocolo por diversos motivos, pero pudimos obtener las imágenes necesarias para realizar las mediciones de superficie y lineales.

Además, contamos con 23 sujetos de control, neurológicamente sanos, que participaron voluntariamente en el estudio. Ninguno de los controles presentaba

antecedentes psiquiátricos ni de alcoholismo. Por último, el examen de las imágenes por un neurorradiólogo (Dr. V. Martín) confirmó la ausencia de patología cerebral.

En la tabla 15, presentamos las características demográficas de los sujetos del estudio de RM. Únicamente, se obtuvieron diferencias significativas en edad entre los grupos FA y EOCA-No FA [$F(2,41) = 3,776$; $p = 0,031$]. Esta diferencia será tenida en cuenta en los análisis estadísticos que se lleven a cabo.

Tabla 15. Características demográficas de los sujetos del estudio de RM.

	Pacientes FA (n= 11)	Pacientes No FA (n= 10)	Controles (n= 23)
Edad	26,64 (11,50) †	36,70 (6,29) †	33,22 (7,95)
Género	6 / 5	4 / 6	14 / 9

Nota. Sexo: razón mujeres/ hombres. (†) Prueba post-hoc de Tukey: diferencia significativa entre los grupos FA y No FA ($p = 0,029$).

En el caso de los pacientes de inicio tardío (LOFA), únicamente contamos con el estudio de neuroimagen de tres pacientes. Dado el escaso número de imágenes, no pudimos realizar contrastes de grupos, aunque estos datos serán tomados en cuenta en los análisis de regresión lineal que llevaremos a cabo al final de este apartado.

2.2. MATERIAL

2.2.1. INSTRUMENTOS PARA EL EXAMEN COGNITIVO

A continuación, describiremos las pruebas neuropsicológicas utilizadas en este estudio. Este protocolo de investigación ha sido diseñado con el propósito de realizar una valoración lo más amplia posible, tratando de cubrir un gran número de funciones neuropsicológicas, prestando especial atención a las funciones lingüísticas (incluimos tareas de lenguaje que examinan la producción lingüística y la comprensión de frases).

Dados los déficits de coordinación motora y disartria que conlleva la Ataxia Cerebelosa, hemos tenido que adaptar dicho protocolo. Por un lado, se han descartado algunas tareas que requieren ejecución grafomotora u otras destrezas motoras finas. Por otro lado, hemos utilizado algunas versiones adaptadas para pacientes con déficit motor o bien, hemos realizado procedimientos de control estadístico, cuando éstos han sido requeridos, a fin de diferenciar el déficit cognitivo del componente motor de la tarea.

A continuación, presentamos un listado de las pruebas usadas. Las pruebas se agrupan según la función cognitiva que tenga un mayor peso, lo que no excluye que estén también presentes otros componentes cognitivos. Además, se añadió el *Edinburgh Handness Inventory* (Oldfield, 1971), para valorar la preferencia manual.

Tabla 16. Listado de pruebas neuropsicológicas administradas agrupadas por funciones

Screening global: estado cognitivo general y estado de ánimo
<i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE) Subtest de Información (WAIS-III) Inventario de Depresión de Beck (BDI)
Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo
Tiempo de Reacción Simple (Pc Vienna System) Tiempo de Reacción/Interferencia (Pc Vienna System) <i>Continuous Performance Test</i> (CPT) <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> (PASAT) Subtest de Dígitos (WMS-III) Subtest de Localización Espacial (WMS-III)
Funciones ejecutivas y conceptualización
Test de Stroop Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) Subtest de Semejanzas (WAIS-III) Test de Fluidez Verbal ante Consignas
Memoria declarativa y aprendizaje
Subtest de Textos (WMS-III) Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) <i>10/36 Spatial Recall Test</i> (10/36 SRT)
Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas
Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) Test de Reconocimiento de Caras (FRT) <i>Revised Minnesota Paper Form Board Test</i> Subtest de Construcción de Cubos (WAIS-III) (modificado)
Lenguaje
Denominación de sustantivos Denominación de acciones Generación de acciones por asociación semántica (GAAS) Test de Resolución de Anáforas (TRA) Test de Comprensión de Oraciones de relativo (TCOR)

2.2.1.1. Descripción de los instrumentos

2.2.1.1.1. Screening global, velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo

Los instrumentos utilizados para la valoración general del estado cognitivo de los sujetos de este estudio tienen como fin, por un lado, confirmar que no existe un proceso de deterioro cognitivo que pudiera oscurecer los resultados que se obtengan y, por otro, obtener un indicador del CI, con el propósito de confirmar que los sujetos poseen una capacidad intelectual normal.

Mini-Mental State Examination (MMSE)

El MMSE es un instrumento de evaluación breve del estado cognitivo general. Su tiempo de administración es de, aproximadamente, diez minutos en los que se valora distintas funciones cognitivas: orientación personal, temporal y espacial; atención/concentración; memoria; lenguaje y praxias.

Utilizamos la versión original (Folstein et al., 1975) con las adaptaciones para pacientes con déficits motores, propuestas por Beatty y Goodkin (1990). Entre las adaptaciones se incluye la posibilidad de construir una frase oralmente, para aquellas personas con imposibilidad de hacerlo de forma escrita. Además, se modifica el ítem de “orden en tres etapas” de la versión original, para evitar posibles desequilibrios y/o caídas. En este ítem adaptado, el evaluador coloca un libro sobre la mesa y un afilador situado al lado del libro y le indica al paciente: “coja el afilador con su mano derecha / izquierda (no dominante), agítelo y colóquelo sobre el libro”.

La prueba tiene una puntuación máxima de 30 puntos. Se considera una puntuación inferior a 24 como indicativa de deterioro cognitivo.

Subtest de Información (WAIS-III) (Wechsler, 1997)

Se trata de un subtest de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) adaptada al castellano. En este Subtest el sujeto debe responder a preguntas sobre cultura general (acontecimientos, objetos, lugares y gentes comunes). El procedimiento de aplicación y corrección de la prueba se realiza siguiendo las pautas del manual. La puntuación máxima directa es de 28. Las puntuaciones directas se transforman en puntuaciones escalares ajustadas por grupo de edad. Estas puntuaciones se expresan en una escala de 1 a 19, siendo la media una puntuación escalar de 10, con una desviación típica de 3.

El Subtest de Información es un test válido para la valoración de la capacidad intelectual general. El peso factorial de este subtest sobre la inteligencia general o habilidad mental general (expresada por g) definida por Spearman (1927) es de 0,79. Los pesos factoriales de 0,70 o superiores se consideran buenas medidas de g (Kaufman, A. and Lichtenberger, E., 2002). Además, se ha observado que el rendimiento en este subtest, en pacientes que han sufrido traumatismos craneoencefálicos, tiende a verse poco afectado por lo que puede utilizarse como un estimador de la capacidad intelectual premórbida (Lezak, 2004).

Tiempos de reacción simple (Pc-Vienna System)

Esta prueba se ha realizado con el equipo de Unidad de Reacción del *Pc-Vienna System* (Schuhfried, 1992). Consiste en una prueba computarizada que permite la presentación de estímulos visuales y auditivos y el registro de las respuestas del sujeto.

En esta prueba, el sujeto debe mantener apoyado su dedo índice de la mano dominante sobre un botón del periférico y su tarea consiste en levantar el dedo con la mayor rapidez posible, cada vez que vea una luz amarilla, y presionar otro botón situado a unos centímetros del anterior. Tras presionar este botón debe volver a la posición de reposo (apoyar el dedo sobre el botón inicial). Se presentan 50 estímulos

visuales (luz amarilla durante dos segundos de duración) a intervalos irregulares (entre dos y cinco segundos).

Este sistema permite disociar el componente cognitivo (tiempo de decisión) del motor (tiempo motor) de la tarea. Así, ofrece medidas promediadas (con una precisión de milisegundos) del tiempo de decisión (tiempo que tarda el sujeto en levantar el dedo del botón de reposo), del tiempo de ejecución motora (el tiempo que transcurre desde que levanta el dedo hasta que presiona el otro botón) y del tiempo de reacción total (suma de los dos anteriores).

El tiempo de decisión es una medida cognitiva, que valora la velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo, el tiempo de ejecución motora refleja déficits motores puros y/o de coordinación (Botez et al, 1993).

Tiempos de reacción con interferencia (Pc-Vienna System)

Para esta tarea utilizamos el mismo equipo informático descrito anteriormente. En esta ocasión, se presentan distintos estímulos (luz roja, luz amarilla y un tono) que, a su vez, pueden aparecer combinados entre sí: luz roja y amarilla, luz roja y tono y luz amarilla y tono. Todos los estímulos (aislados o combinados) se presentan durante dos segundos. El sujeto, al igual que en la condición simple, debe mantener el dedo índice de su mano dominante sobre el botón de reposo, aunque, en esta ocasión, sólo debe responder cuando aparezca la luz roja aislada. El número total de respuestas requeridas en esta tarea es de 40. Los estímulos diana (luz roja) se presentan aleatoriamente, con intervalos temporales entre uno y otro de 2 a 12 segundos. Durante este tiempo pueden aparecer otros estímulos distractores.

En esta ocasión la tarea cognitiva es más compleja, puesto que requiere atención selectiva e inhibición de respuesta ante los estímulos distractores. Las variables dependientes son las mismas que en la condición anterior.

Continuous Performance Test (CPT)

Se trata de un paradigma utilizado para valorar la atención sostenida. La prueba implica la presentación de una serie larga de estímulos de manera rápida, rítmica y constante. El participante es instruido para responder sólo ante determinados estímulos (estímulos diana). En este paradigma los estímulos diana deben tener una baja probabilidad de ocurrencia.

Los estímulos se presentan normalmente de manera visual, aunque existen versiones auditivas del CPT (Cohen et al, 1998). La presentación rítmica constante que no está bajo control del sujeto parece ser una característica crítica en las tareas CPT usadas habitualmente (Cornblatt y Kelip, 1994).

En la versión original, el CPT consistía en series de letras que se presentaban durante 10 minutos. Esta versión estaba compuesta por dos tareas de diferente dificultad. En la primera de ellas, el sujeto debía responder cuando aparecía la letra X; en la segunda, de mayor dificultad, debía responder ante la X sólo si aparecía precedida por la letra A. Estas dos tareas se denominaron X CPT y AX CPT respectivamente (Cornblatt y Kelip, 1994).

En nuestro estudio administramos una versión computarizada del paradigma CPT denominada “pares idénticos” (Continuous Performance Test- Identical Pairs; CPT-IP) desarrollada por Cornblatt y Erlenmayer-Kimling (1987, 1992). Para la computarización de la misma, utilizamos el sistema informático E-prime v 1.1 (Psychology Software Tools, Inc., 2002). Este sistema permite la presentación auditiva de los estímulos y el registro de los tiempos de respuesta con una precisión de milisegundos.

En la versión utilizada en nuestro estudio, se presentan auditivamente 150 dígitos con un intervalo interestímulo de 1000 msec. La tarea consiste en responder (presionar un botón) cuando un estímulo es idéntico al anterior (estímulo diana). Únicamente el 15% de los estímulos presentados exigían respuesta. Se registran aciertos, errores de omisión (no

responder ante un estímulo diana) y errores de comisión (responder ante estímulos inadecuados). Asimismo, se registra el tiempo de respuesta.

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Esta prueba se utiliza como medida de atención mantenida y velocidad de procesamiento. También evalúa la capacidad para manejar información almacenada a corto plazo. Consiste en la presentación auditiva de 61 dígitos con un intervalo de tiempo constante (un dígito cada 3 segundos). Se realizó la traducción al español de la cinta original, utilizada en la Core Battery. En la versión original (Gronwall, 1977), se le pide al paciente que sume cada dígito que escucha con el inmediatamente anterior y de la respuesta en voz alta. Se trata, por tanto, de una tarea dependiente de la velocidad de respuesta que, además, se ve influenciada por factores como la edad o el nivel educativo (Lezak, 2004). Por ello, y considerando las características de la muestra, se decidió suprimir el componente de cálculo. En la versión adaptada utilizada en este estudio, se instruye al sujeto para que compare el último dígito que escucha con el que le precede y diga si este último es mayor o menor al anterior. Por ejemplo, si aparecieran los siguientes números: 5, 7, 3..., el sujeto debería comparar el 7 con el 5 y decir “mayor”, y al siguiente dígito (3) compararlo con el 7 y decir “menor”. Se contabiliza el número total de aciertos. La puntuación máxima es de 60.

Subtest de Dígitos (WMS-III) (Wechsler, 1997)

Esta prueba forma parte de la *Wechsler Memory Scale-III (WMS-III)* (Wechsler, 1987). Consta de dos partes que se administran de forma independiente, Dígitos Directos y Dígitos Inversos. En ambos casos, el examinador lee en voz alta al sujeto una serie de números. Se trata de ocho pares de secuencias numéricas aleatorias, de longitud creciente, en orden directo y siete pares en orden inverso. El examinador lee los dígitos a un ritmo de uno por segundo y el sujeto, en la parte de dígitos directos, deberá repetir la secuencia en el mismo orden en que se ha presentado y, en dígitos inversos, deberá repetirla en

orden inverso. Se administran siempre dos series con el mismo número de dígitos antes de pasar a la siguiente, dándose por finalizada la prueba cuando el sujeto comete errores en las dos. Las instrucciones son las que se describen en el manual de la escala.

Se concede un punto a cada intento en que el sujeto haya dado el orden exacto. Se puntúa como cero si se ha cometido cualquier error en el orden o se ha omitido alguna cifra. La puntuación máxima en orden directo es de 16 y, en orden inverso, de 14. La puntuación total es la resultante de sumar todos los puntos obtenidos en las aplicaciones en orden directo y en orden inverso. Esta puntuación total estará comprendida entre 0 y 30. Asimismo, tenemos en cuenta el *span* de retención (la secuencia más larga repetida correctamente).

Dígitos Directos es una medida de la amplitud o capacidad de la memoria de trabajo. Dígitos inversos mide el componente de uso, operación o manipulación de la información en la memoria de trabajo.

Se asocia el rendimiento en este test con lesiones del hemisferio izquierdo, más que con lesiones derechas o daño difuso. Más específicamente, Warrington et al. (1986) informaron de una tendencia de los pacientes con lesiones parietales izquierdas a presentar alteraciones en el Subtest de *span* verbal. Existen evidencias también a favor de la intervención de áreas prefrontales en memoria de trabajo obtenidas en estudios de neuroimagen funcional (Petrides et al., 1993).

Subtest de Localización espacial (WMS-III) (Wechsler, 1997)

Esta prueba es una versión visual del test de Dígitos ofrecida por Wechsler en la tercera versión de su escala de memoria (WMS-III; Wechsler, 1997). La prueba consta de un tablero en el que hay 10 cubos con números del 1 al 10 impresos en las caras que ve el examinador. Se aplica dos veces. En el primer caso, el examinador toca los cubos en un orden determinado y el examinando debe intentar repetir la misma secuencia. En el segundo caso, el sujeto debe tratar de repetir los movimientos del examinador pero en

orden inverso. Se utiliza el mismo procedimiento para su administración y puntuación que el empleado en la prueba de Dígitos . La puntuación máxima, tanto en orden directo como inverso, es de 16. La puntuación total es la resultante de sumar todos los puntos obtenidos en las aplicaciones en orden directo y en orden inverso. Esta puntuación total estará comprendida entre 0 y 32. Además, al igual que en el Test de Dígitos, valoramos el *span* de retención, esto es, la secuencia más larga ejecutada correctamente, en cada una de las dos partes del test.

Esta prueba nos da una medida de capacidad atencional y memoria inmediata visoespaciales, siendo, por tanto, especialmente sensible a lesiones del hemisferio derecho. Al igual que en el Test de Dígitos, la segunda parte de la prueba tiene un mayor componente mnésico, mientras que la primera nos ofrece una medida de atención más pura. En estudios de neuroimagen funcional, la memoria de trabajo espacial se ha asociado con áreas prefrontales dorsales (Sala et al., 2003).

2.2.1.1.2. Funciones ejecutivas y conceptualización

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Utilizamos la cuarta versión computarizada del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Heaton, 2005; Psychological Assessment Resources, Inc.). En esta versión, se presentan cuatro tarjetas estímulo en la parte superior de la pantalla. La primera muestra un triángulo rojo, la segunda dos estrellas verdes, la tercera tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules. La tarea del sujeto consiste en ir clasificando o emparejando las tarjetas que le van apareciendo en la parte inferior de la pantalla con una de las cuatro tarjetas estímulo. La manera de realizarlo es presionando el botón izquierdo del ratón sobre una de las cuatro tarjetas diana con las que la quiera clasificar. Estas tarjetas tienen dibujos similares a los de las tarjetas de estímulo, variando en color, forma y número (figura 2). Al sujeto, únicamente se le informa de que el programa 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. Los criterios de clasificación son

“color”, “forma” y “número”, por este orden y variando cada vez que el sujeto haya producido diez respuestas correctas consecutivas. Este orden se repite de nuevo y el test finaliza cuando haya realizado seis categorías correctas, o bien cuando haya utilizado, como máximo, 168 tarjetas.

Se contabiliza el número de categorías completas (máximo de 6), el número de errores perseverativos y el índice de perseveración. Los errores perseverativos son aquellos cometidos cuando el sujeto continúa insistiendo en un criterio anteriormente correcto o cuando insiste en cualquier otro criterio que no es el que se solicita y a los que, por tanto, el programa comunica como “mal” cuando empareja las tarjetas de esa manera. La fórmula para calcular el índice de perseveración es la siguiente:

$$\text{Índice de perseveración} = (\text{Errores perseverativos} / \text{N}^\circ \text{ de tarjetas utilizadas}) \times 100$$

Ésta es una medida de las funciones ejecutivas. Evalúa la capacidad para formar conceptos/categorías, flexibilidad conceptual y autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias del medio. A raíz de los estudios realizados por Milner en 1963, el WCST se empezó a considerar como una medida de disfunción frontal. De hecho, existen evidencias de que los pacientes con lesiones frontales tienen una peor ejecución en esta prueba que los controles normales, concretamente cometen más errores perseverativos (Grafman et al, 1990; Mountain y Snow, 1993). Sin embargo, también se ha puesto de manifiesto que el WCST no discrimina entre pacientes con lesiones en el lóbulo frontal y pacientes con otro tipo de lesiones (Anderson et al, 1991; Mountain y Snow, 1993; Axelrod et al, 1996). Podemos considerar, por tanto, que las funciones evaluadas por el WCST implican a los lóbulos frontales y sus interconexiones, aunque no sea una medida exclusivamente sensible a la integridad de los mismos (Anderson et al, 1991).

Subtest de Semejanzas (WAIS-III)

Se trata de un subtest de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III; Wechsler, 1997) adaptado al castellano. En esta prueba, el examinador lee al sujeto 14 parejas de palabras y éste debe decir en qué se parecen, es decir, qué tienen en común. El nivel de abstracción varía a lo largo de la prueba; por ejemplo, el primer ítem es “mesa-silla” y el último “trabajo-juego”. Se administra y puntúa según las pautas del manual. La puntuación máxima es de 33.

Con esta prueba evaluamos formación de conceptos verbales. Es muy sensible al daño cerebral, sobre todo del hemisferio izquierdo (Warrington et al., 1986). Más específicamente, se ha descrito un deterioro en esta prueba en pacientes con lesiones frontales bilaterales (Rao et al., 1990).

Test de Stroop (Golden, 1978)

La prueba está compuesta de tres láminas, cada una con 100 estímulos, presentados en cinco columnas. En la primera lámina, el sujeto debe leer nombre de colores (ROJO, VERDE o AZUL, impresos en tinta negra); en la segunda, debe nombrar el color de la tinta con la que están impresas una serie de secuencias de cuatro “x” (XXXX) y en la tercera, que es la condición de interferencia, debe nombrar el color de la tinta con la que están impresas las palabras (figura 1). La dificultad, en esta tercera lámina, estriba en que esas palabras son nombres de colores, que no coinciden con la tinta con la que están impresas. Esto quiere decir que la palabra ROJO puede estar escrita en verde o azul, la palabra AZUL en verde o rojo y la palabra VERDE en rojo o azul. Para cada lámina el sujeto dispone de 45 segundos y se le pide que ejecute la tarea lo más rápido posible.

Tanto la administración, como la puntuación y corrección se llevan a cabo tal como se detalla en el Manual del *Stroop Color and Word Test* (Golden, 1978). La única salvedad es que añadimos la propuesta de Peyser et al. (1990) de que sea el examinador, y no el sujeto, quien marque en la hoja de respuestas el último ítem realizado. Se tienen en

cuenta el número de aciertos, los errores corregidos a la orden (advertencia del examinador) o autocorregidos y los errores que no son corregidos, a pesar de la advertencia del examinador. Por último, se calcula un índice de interferencia, que se obtiene a partir de las siguientes fórmulas:

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

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

Este test, además de tener un componente de velocidad de procesamiento, es un buen indicador de la sensibilidad al efecto de Stroop (Stroop, 1935). Mide, por tanto, la capacidad de atención selectiva e inhibición de respuestas (Lezak, 2004).

Clásicamente se ha utilizado este paradigma para el estudio de las funciones del lóbulo frontal. Algunos autores han sugerido que la función implicada en la resolución de la interferencia (tercera lámina) está localizada en el lóbulo frontal izquierdo (Holst y Vilkki, 1988; Perret, 1974). Sin embargo, también existen evidencias de una relación entre el efecto de Stroop y lesiones en el córtex prefrontal lateral derecho, mientras que los estudios de neuroimagen funcional apuntan hacia un papel del córtex cingulado anterior derecho (Junqué y Barroso, 1994; Vendrell et al., 1995).

ROJO	AZUL	VERDE		
VERDE	VERDE	ROJO		
AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	
VERDE	XXXX	ROJO	AZUL	VERDE
ROJO	XXXX	VERDE	VERDE	ROJO
AZUL	XXXX	AZUL	ROJO	AZUL
ROJO	XXXX	VERDE	AZUL	ROJO
AZUL	XXXX	ROJO	ROJO	VERDE
VERDE	XXXX	AZUL	VERDE	AZUL
AZUL	XXXX	ROJO	AZUL	VERDE
VERDE	XXXX	AZUL	VERDE	ROJO
	XXXX	VERDE	ROJO	AZUL
	XXXX	AZUL	VERDE	VERDE
		VERDE	ROJO	AZUL

Figura 5. Test de Stroop (Golden, 1978)

Fluidez verbal ante consignas

La fluidez verbal ante consignas es una tarea de producción verbal que evalúa la capacidad de acceder a información almacenada siguiendo unas estrategias determinadas. Esta búsqueda activa de información está íntimamente relacionada con las funciones ejecutivas frontales, por lo que resulta, también, una tarea de gran valor para el examen de estas funciones. Valoramos tres tipos de consignas: fonética, semántica y de acciones.

Fluidez verbal ante consignas fonéticas

Administramos el *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* (Benton y Hamsher, 1989). El *COWAT* se trata de una tarea en la que el sujeto debe evocar, durante un minuto, todas las palabras que se le ocurran que empiecen por una letra determinada (F, A y S). No está permitido decir nombres propios, números o diminutivos, considerándolos como intrusiones. Contabilizamos el número de palabras correctas emitidas para cada una de las letras. Además, calculamos la suma total del número de palabras producidas para las tres consignas fonéticas. Asimismo, se registran las intrusiones y las perseveraciones (palabras repetidas).

Fluidez verbal ante consigna semántica

La tarea de fluidez verbal ante consigna semántica (Benton y Hamsher, 1989) consiste en decir nombres de animales durante un minuto. Al igual que en la tarea anterior, se registra el número total de nombres emitidos. Se registran también las perseveraciones y las intrusiones (decir un nombre que no pertenezca a la categoría semántica “animal”).

Fluidez verbal de acciones

La fluidez verbal de acciones requiere que el sujeto evoque, durante un minuto, tantos verbos como se le ocurran. Los verbos o acciones deben ser en infinitivo (por

ejemplo, comer). Son consideradas como intrusiones la utilización de un mismo verbo con distintas terminaciones (por ejemplo, comer, comería, comían, etc.) y la construcción de frases cortas (por ejemplo, comer una paella). Se registra el número de verbos correctamente emitidos durante un minuto. Además, se contabilizan las intrusiones y las perseveraciones (repetición de un verbo). Las instrucciones de esta prueba son una adaptación al castellano de las empleadas por Piatt y sus colaboradores (1999).

2.2.1.1.3. Memoria declarativa y aprendizaje

Memoria de Textos (WMS-III)

El Subtest de Textos forma parte de la WMS-III (Wechsler, 1997). Se trata de una prueba de memoria de textos *supra-span* que nos facilita puntuaciones de recuerdo inmediato y demorado. Consta de dos historias y cada una de ellas contiene 25 elementos o ideas principales que, a su vez, están agrupados en siete temas o unidades temáticas. Utilizamos la versión en español publicada por TEA Ediciones (Madrid, 2004). En esta prueba el examinado escucha dos textos diferentes leídos por el examinador e inmediatamente después de oír cada texto se le pide que lo reproduzca de memoria. El examinador realiza la lectura, en voz alta, de la primera historia (A) y el sujeto debe reproducirla inmediatamente de forma literal. Se lleva a cabo el mismo proceso con la segunda historia (B), con la excepción de que ésta se repite dos veces. Una vez transcurridos entre 25 y 35 minutos, se solicita nuevamente la evocación espontánea de ambas historias. Una vez concluido, se administra los ítems de reconocimiento, en los que se le pide al sujeto que conteste “sí” o “no” a las preguntas referentes a los textos A y B. Se trata de 15 preguntas por cada texto.

La puntuación depende de la precisión con que el sujeto es capaz de repetir la historia y de su habilidad para recordar los temas de la historia. Se contabiliza el número de elementos recordados (ideas principales), así como los temas (unidades temáticas) de forma inmediata y tras el intervalo de demora. Cada historia tiene 25 elementos de

contenido, de modo que la puntuación máxima es de 75 en el recuerdo inmediato (puesto que la historia B se administra dos veces) y 50 en el recuerdo demorado. Con respecto a las unidades temáticas, dado que cada historia se divide en 7 temas, la puntuación máxima es de 21 en el recuerdo inmediato y de 14 en el recuerdo demorado. En cuanto a los ítems de reconocimiento, la puntuación máxima por texto es de 15, de modo que la puntuación total es de 30.

Además, en el recuerdo inmediato de la historia B, se valora la pendiente de aprendizaje. Se trata de una puntuación comprendida entre -25 y +25, obtenida como resultado de restar la puntuación lograda en el primer recuerdo del texto B con la conseguida en el segundo recuerdo. Asimismo, se calcula el porcentaje de retención, que es el resultante de dividir la puntuación total del recuerdo tras demora entre la suma de las puntuaciones de recuerdo de elementos del texto A y del segundo recuerdo del texto B del recuerdo inmediato, y multiplicar el cociente por 100.

Con esta prueba evaluamos memoria verbal inmediata y con demora, así como el posible efecto facilitador de las ayudas por reconocimiento. Este último aspecto, es de gran interés puesto que nos permite discernir entre dificultades en la adquisición y en la evocación espontánea de la información.

Esta prueba ha mostrado ser especialmente sensible a la presencia de focos epilépticos en el lóbulo temporal izquierdo (Delaney et al, 1980; Sass et al, 1992). Se atribuye parte de los déficits observados en este tipo de pacientes (porcentaje de recuerdo a largo plazo) a la afectación del hipocampo (Sass et al, 1992).

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)

Se trata de una adaptación al castellano del *California Verbal Learning Test* (CVLT; Delis et al., 1987) llevada a cabo por Benedet y Alexandre (1998). Consta de tres listas de palabras que se presentan como “listas de la compra”: una lista de aprendizaje (lista A), una lista de interferencia (lista B) y una lista de reconocimiento.

Cada una de las listas A y B está formada por 16 palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas (cuatro palabras de cada categoría). Dos de las categorías semánticas son comunes a ambas listas, las otras dos son privativas de cada lista. Es decir, cada lista consta de dos categorías semánticas que le son exclusivas (categorías no-compartidas: prendas de vestir y herramientas en la lista A y pescados y utensilios de cocina en la lista B) y de otras dos categorías semánticas que comparte con la otra lista (categorías compartidas: frutas y especias). Nunca aparecen contiguas dos palabras pertenecientes a la misma categoría, en el orden de presentación. La lista de reconocimiento consta de 44 palabras de las cuales 16 son las palabras de la lista A y 28 son palabras distractoras que pueden ser pertenecientes a la lista B, 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.

El procedimiento es el siguiente: primero, se le lee al sujeto la lista A, solicitando su evocación inmediata (en cualquier orden). Se repite este procedimiento cuatro veces más hasta completar los cinco ensayos de aprendizaje. A continuación, se le lee la lista B una sola vez, también con el objetivo de que la repita a continuación. Posteriormente se solicita, de nuevo, sin lectura previa el recuerdo de la lista A (recuerdo a corto plazo), primero espontáneo y luego con la consigna categorial. Una vez transcurridos 20 minutos, se pide de nuevo la evocación espontánea y la evocación con consignas categoriales de la lista A (recuerdo tras demora). Por último, debe reconocer los 16 elementos de la lista A de entre los 44 que constituyen la tercera lista, denominada lista de reconocimiento.

Se contabiliza el número de elementos recordados en cada uno de los ensayos de aprendizaje (lista A), en la lista B y en los ensayos a corto plazo y tras demora tanto espontáneo como con consignas semánticas. También, se registran las intrusiones (si el sujeto dice una palabra que no forma parte de la lista cuyo recuerdo se está verificando en ese momento) y perseveraciones (cuando una respuesta aparece por segunda o más veces en una misma prueba de recuerdo sin que el sujeto sea consciente). Asimismo, en las pruebas de recuerdo libre, se anotan las estrategias semánticas (cada vez que el sujeto dice

una palabra correcta de una categoría semántica inmediatamente después de otra palabra correcta de la misma categoría semántica) y seriales (cuando el sujeto dice una palabra correcta que resulta ser la que le precede en la lista correspondiente). En la lista de reconocimiento, se registra el número de aciertos, de omisiones y de falsos positivos (ítems que no corresponden a la lista A pero que el sujeto cree que pertenecen a la misma).

Existen evidencias a favor de que las lesiones temporales izquierdas pueden afectar al rendimiento en esta tarea (Hermann et al, 1987). No obstante, el TAVEC es una prueba compleja y otras áreas cerebrales están también implicadas en los diferentes procesos cognitivos que conlleva. En este sentido, un déficit en planificación y control ejecutivo interfiere con la eficiencia mnésica en este tipo de tareas.

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

Se trata de una versión del 7/24 SRT, de mayor nivel de complejidad, propuesta por Rao et al. (1991) a raíz de la observación de un efecto techo en la tarea del 7/24 SRT.

En esta prueba, se utilizan dos láminas cuadrículadas (6 x 6 casillas). Una de ellas representa una matriz en blanco y la otra representa un diseño visoespacial (A), formado por diez círculos negros impresos en determinadas casillas (figura 3). El procedimiento de administración supone presentar al sujeto la cuadrícula con el diseño durante 10 segundos. Tras este intervalo el sujeto debe reproducir, en la cuadrícula en blanco, el diseño mostrado previamente. Para ello, dispone de diez fichas redondas y negras (del mismo tamaño que los círculos impresos).

En la propuesta inicial, se sugería la realización de 3 ensayos de aprendizaje solicitando al sujeto, transcurridos 10-15 minutos, la reproducción del diseño previamente visto. Sin embargo, tras aplicar este procedimiento en una sub-muestra de pacientes y controles y observar dificultades en la ejecución de la misma, decidimos aplicar el procedimiento establecido para el 7/24 SRT. Es decir, administramos 5 ensayos de

aprendizaje (interrumpiéndose este proceso cuando el sujeto sea capaz de reproducir esta lámina correctamente dos veces consecutivas) y solicitamos la reproducción del diseño tras 30 minutos. Se contabiliza el número de fichas colocadas correctamente en cada uno de los ensayos (tanto de forma inmediata como con demora).

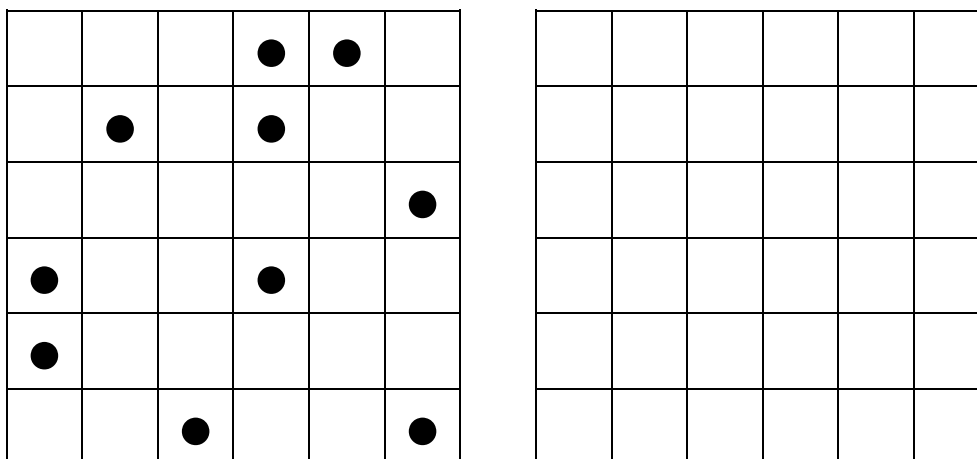


Figura 6. 10/36 *Spatial Recall Test* (10/36 SRT)

Por último, se incluye una tarea de reconocimiento que se realiza una vez finalizado el recuerdo tras demora y que se corresponde con una tarea de “elección forzada” descrita por Deluca y col. (1998) en el que el sujeto tiene que identificar cuál es el esquema original entre 4 láminas que se le presentan (una de ellas es la lámina A). La elaboración de las 3 láminas de elección se llevó siguiendo un criterio de coincidencia en relación al esquema original del 40%, 50% y 80%, respectivamente. Esta tarea se realiza dos veces, con las láminas dispuestas en diferente orden.

Con esta prueba se puede valorar la curva de aprendizaje visoespacial (ensayos 1-5), el recuerdo demorado y el efecto facilitatorio de los ensayos de reconocimiento. Tiene la ventaja de que no requiere una gran agudeza visual ni una coordinación motora precisa.

Esta prueba valora memoria y curva de aprendizaje visoespacial (Lezak, 2004). Según Rao et al. (1989, 1991), es sensible al daño cerebral, habiéndose objetivado alteraciones que correlacionan con el área lesional total (RM), en una muestra de

pacientes con esclerosis múltiple. Según Gontkovsky et al. (2004) tanto la capacidad de procesamiento visoespacial como de aprendizaje, contribuyen a su ejecución.

2.2.1.1.4. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas

Test de Orientación de Líneas (JLOT) (Benton et al., 1983)

El test consta de un cuadernillo con treinta láminas, que constituyen cada uno de los ítems. En este estudio, con el objetivo de acortar el protocolo de valoración, decidimos administrar únicamente las primeras quince láminas del cuadernillo. En cada ítem se presenta, en la parte superior del cuadernillo, las dos líneas que constituyen el modelo, y en la parte inferior, las once líneas numeradas dispuestas en semicírculo (figura 4). La tarea del sujeto es determinar la orientación espacial relativa de cada una de las dos líneas superiores, tomando como referencia las otras once. Se contabiliza el número de respuestas correctas completas, considerando como tales el acierto en las dos líneas que constituyen cada estímulo.

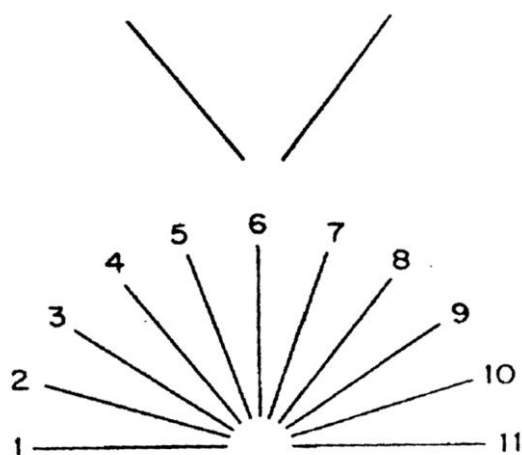


Figura 7. Test de Orientación de Líneas (JLOT; Benton et al, 1983)

Esta prueba examina las habilidades de procesamiento visoespacial, concretamente la capacidad para percibir correctamente la orientación de líneas y estimar sus relaciones angulares. Diferentes investigaciones indican que esta prueba es

sensible a lesiones posteriores del hemisferio derecho (Benton et al, 1983; Lezak, 2004). En esta misma línea, Hannay et al. (1987) analizaron el flujo sanguíneo cerebral durante la realización de una tarea semejante y observaron un incremento bilateral en áreas témporo-occipitales, aunque significativamente superior en el hemisferio derecho.

Test de Reconocimiento de Caras (FRT) (Benton et al., 1983)

El test consta de un cuadernillo de 22 láminas, cada una de ellas con siete fotografías de caras desconocidas, una de ellas es el estímulo y las otras seis son las posibles respuestas. En cada ítem, la foto del modelo aparece en la parte superior del cuadernillo, las otras seis están situadas debajo, en dos filas de tres fotos. En los seis primeros ítems, el sujeto debe emparejar el modelo con otro idéntico, que se encuentra entre las seis alternativas de respuesta. En los siguientes 16 ítems, debe realizar tres emparejamientos con el modelo, aunque ya no se trata de fotos idénticas, sino de fotos de la misma cara, esta vez tomadas en distinto ángulo y/o iluminación. Con respecto a la corrección de los resultados, cada emparejamiento correcto vale un punto (puntuación máxima: 54).

A algunos sujetos, debido a que se les administró el protocolo corto de valoración, les fue administrada la versión reducida del Test de Reconocimiento de Caras (los trece primeros ítems), estimándose, posteriormente, las puntuaciones en la versión larga, tal y como indica el manual de la prueba.

Esta tarea examina la capacidad para reconocer caras sin la implicación de factores mnésicos. Esta función se ha asociado con lesiones posteriores del hemisferio derecho, especialmente con las regiones parietales (Dricker et al, 1978).

Revised Minnesota Paper Form Board Test

Se trata de un test de orientación espacial y rotación mental. En el test original (Likert y Quasha, 1970), se presenta un cuadernillo con 72 ítems (8 de ellos son de

práctica) autoadministrados. En la esquina superior izquierda de cada ítem se muestra una figura geométrica bidimensional, dividida en dos o más partes y, a su alrededor, cinco figuras compactas y con las líneas de división señaladas. El sujeto debe responder cuál de las cinco figuras (figuras A-E) se puede obtener si se unen las partes que forman el modelo, rotándolas si fuera necesario (figura 5). Se conceden 20 minutos para la realización de la prueba

En nuestro estudio, utilizamos una versión reducida e informatizada del Test de Minnesota. En esta versión, seleccionamos 18 ítems (4 de ellos de práctica) representativos de la totalidad de la prueba. La tarea del participante es la misma que en la versión original, únicamente que, en esta ocasión, la respuesta es verbal y no existe restricción temporal.

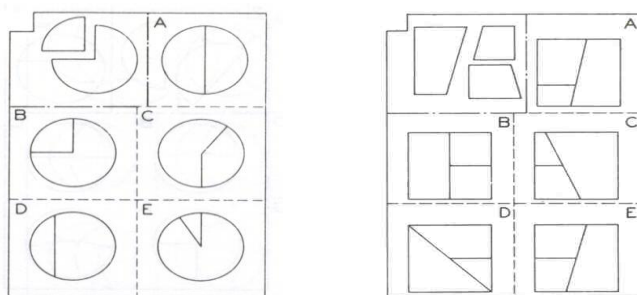


Figura 8. Revised Minnesota Paper Form Board Test (Likert y Quasha, 1970)

Para la presentación de los estímulos utilizamos el software informático E-prime v1.1 (Psychology Software Tools, Inc, 2002). Este sistema permite la presentación computarizada y el registro de los tiempos de reacción en milisegundos. Se registra la respuesta del sujeto así como el tiempo de respuesta.

Subtest de Construcción de Cubos (WAIS-III) (modificado)

Aplicamos este Subtest del WAIS-III (Wechsler, 1997), tal como lo indica el manual de la prueba, con la salvedad de las modificaciones propuestas por Peyser et al. (1990). Estos autores, propusieron la prolongación del tiempo límite para realizar los

diseños (un minuto extra) y la interrupción de la prueba después de cometer tres errores consecutivos (en el tiempo extenso). El objetivo de estas modificaciones es reducir las constricciones temporales al mínimo, tanto al realizar la prueba como al puntuar la ejecución.

El material de prueba son nueve cubos de madera pintados de color rojo y blanco (dos caras rojas, dos caras blancas y dos caras divididas en diagonal, con una mitad roja y la otra blanca) y un cuadernillo con diez diseños bidimensionales que el sujeto debe reproducir con los cubos (existen 4 ítems iniciales de cuatro cubos aunque no se administran en ningún caso puesto que todos los participantes realizaron correctamente los ítems 5 y 6 por lo que se continúa la prueba, tal y como se indica en el manual). Los cinco primeros diseños se construyen con cuatro cubos y los otros cinco diseños con nueve cubos.

Tanto en los diseños de cuatro cubos como en los de nueve cubos, se contabiliza el número de cubos colocados correctamente en el tiempo estándar (60 y 120 segundos, respectivamente) y el número de cubos colocados correctamente al ofrecerles un minuto más de tiempo (120 y 180 segundos). No se aplicaron bonificaciones de tiempo.

Además, al contabilizar el número de cubos correctamente colocados, realizamos también otra agrupación de los ítems en función de sus demandas de organización visoespacial. Por un lado, puntuamos los diseños (1, 4 y 6), de baja complejidad, en los cuales se distinguen claramente las caras visibles de los cubos que los constituyen. Por otro lado, puntuamos los demás diseños (2, 3, 5, 7, 8, 9 y 10) en los que se confunden los límites de los cubos que los constituyen, fundiéndose en nuevas formas. Por ejemplo, varios cubos con diagonal forman una diagonal más larga. Este tipo de diseños requieren mayor capacidad de análisis y de integración visoperceptiva.

Este test mide habilidades visoconstructivas y visoespaciales. La alteración en la ejecución del Test de Construcción de Cubos se ha asociado a áreas parietales derechas (Warrington et al, 1986; Chase et al, 1984). Los diseños de más complejidad antes mencionados son especialmente sensibles a los déficits visoespaciales (Lezak, 2004).

Al tratarse de una prueba con demanda de ejecución motora, decidimos administrar a los sujetos dos tareas más, con el objetivo de poder controlar un posible efecto motor sobre la ejecución de la tarea. Se trata de tareas con un componente manipulativo/ motor semejante al test, aunque con una complejidad visoperceptiva y visoespacial mínima. Consisten en construir dos diseños simples (con cuatro y nueve cubos), en los cuales los cubos deben formar un cuadrado, con todas las caras rojas hacia arriba.

2.2.1.1.5. Lenguaje

A continuación, describiremos las pruebas administradas para valorar la producción y comprensión lingüística. Se trata de pruebas diseñadas por nuestro grupo investigador en colaboración con el grupo de investigación dirigido por el Dr. De Vega de la Universidad de La Laguna, por lo que describiremos más detalladamente el proceso de elaboración de las mismas.

Denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual

La denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual, valora la capacidad de evocar la palabra correcta ante la presentación de un estímulo pictórico, que bien puede representar un objeto o una acción.

a) Denominación de sustantivos

Para esta tarea se utilizan 40 estímulos pictóricos pertenecientes a las categorías semánticas: animales, personajes, elementos de la naturaleza, grandes construcciones, medios de transporte, herramientas, útiles e instrumentos musicales.

La mayor parte de los estímulos son dibujos lineales de objetos, en blanco y negro, tomados del trabajo de Cuetos y cols. (1999), en el que se presentan datos normativos, para población de habla castellana, sobre complejidad visual, porcentaje de acuerdo y frecuencia léxica, de 140 estímulos pictóricos seleccionados de la publicación de Snodgrass y Vanderwart (1980). Otro subgrupo de imágenes fue tomado de la base cedida por “International Picture Naming Project” (<http://crl.ucsd.edu/~aszekely/ipnp/index.html>). Puesto que no se disponía de datos acerca del acuerdo nominal en castellano para estos últimos dibujos, se procedió a realizar un estudio normativo, obteniéndose en todo los casos un alto acuerdo nominal.

Para la presentación de los estímulos utilizamos el software informático E-prime v1.1 (Psychology Software Tools, Inc, 2002). Este sistema permite la presentación computarizada y el registro de los tiempos de respuesta.

La tarea consiste, concretamente, en evocar, tan rápido como sea posible, el nombre del estímulo representado, es decir, el sustantivo correspondiente al dibujo mostrado. Se computan como aciertos, las respuestas correctas emitidas durante los 20 segundos que el estímulo se encuentra presente. Asimismo, se computan errores y no respuestas y tiempo de respuesta.

b) Denominación de acciones

La tarea de denominación de acciones consiste en la presentación de 20 estímulos pictóricos en los que se ilustran escenas que representan acciones. Estos estímulos están emparejados en frecuencia léxica (Alameda y Cuetos, 1995) con los sustantivos descritos en la tarea anterior. Los estímulos pictóricos fueron tomados de Druks y Masterson (2000). Los datos referidos al acuerdo nominal y la frecuencia léxica para las acciones representadas por los dibujos en castellano fueron tomados de Cuetos y cols. (2003).

El procedimiento de administración y cómputo de respuestas es exactamente igual al descrito para la tarea de denominación de sustantivos. En esta ocasión, los sujetos deben decir cuál es la acción representada en el dibujo. La respuesta correcta siempre debe ser un verbo en infinitivo (por ejemplo, coser).

Generación de acciones por asociación semántica (GAAS)

La prueba está constituida por 30 sustantivos, divididos en tres categorías: sustantivos de acción sin derivados morfológicos, sustantivos de acción con derivados morfológicos y sustantivos cognitivos con derivados morfológicos. Consideramos sustantivos de acción a aquellos que están semánticamente asociados a acciones motoras (por ejemplo, “cuchillo-cortar”). Por el contrario, los sustantivos cognitivos implican acciones semánticamente asociadas de tipo mentalista (por ejemplo, “pasado-recordar”). Definimos como sustantivos con derivados morfológicos, a aquellos que permiten que la acción asociada sea una acción derivada de la raíz del sustantivo (por ejemplo, “idea-idear”). Los sustantivos de acción sin derivados morfológicos, no permiten una acción asociada derivada (por ejemplo, ante el sustantivo “campana” no es posible decir “campanear”; las acciones correctas serían “tocar”, “sonar”, etc.).

Los sustantivos cognitivos que permiten acciones semánticamente asociadas no derivadas son escasos. Generalmente, estas acciones se derivan de los propios sustantivos (por ejemplo, “perdón-perdonar”). Por este motivo, la construcción de una cuarta categoría (“sustantivos cognitivos sin derivados morfológicos”) no fue viable.

Los 30 ítems que componen esta prueba fueron seleccionados de una muestra de 193 sustantivos, tras realizar un estudio normativo con 240 sujetos. Los sujetos fueron instruidos para evocar una acción semánticamente asociada a cada sustantivo. La tarea era auto-aplicada, sin limitación temporal y en formato escrito. Posteriormente, se analizaron las respuestas dadas para cada ítem y se calculó el porcentaje de aparición de cada una de esas respuestas. Se seleccionaron los sustantivos en los que la respuesta mayoritaria era respondida, como máximo, por un 82% de los sujetos. De esta forma, se

eliminan aquellos sustantivos que evocan una respuesta casi unánime (sustantivos en los que más del 82% de los sujetos responden lo mismo; como por ejemplo, “tijera-cortar”) y, por tanto, más automática.

Además, se seleccionaron aquellos sustantivos en los que el número de respuestas alternativas por ítem era igual o superior a 3. Cada respuesta alternativa debía haber sido proporcionada por un mínimo de dos sujetos. Así, los sustantivos que se presentan permiten un abanico, más o menos amplio, de respuestas con una frecuencia de uso similar. Por ejemplo, ante el sustantivo “insecto” podrían darse al menos tres acciones semánticamente asociadas cuya frecuencia de uso, en relación con ese sustantivo, es similar: “volar”, “picar” y “matar”. Este segundo procedimiento de selección iba, una vez más, dirigido a elaborar una tarea novedosa y poco automática.

Los sustantivos que componen esta prueba están equiparados en el porcentaje de la respuesta mayoritaria, así como en la frecuencia léxica, según el Diccionario de imaginabilidad y frecuencia de Valle-Arroyo (1998).

Para esta tarea utilizamos el sistema informático E-prime v 1.1 (Psychology Software Tools, Inc., 2002). Este sistema permite la presentación visual y auditiva de los estímulos y el registro de los tiempos de respuesta.

La tarea consiste en evocar, lo más rápido posible, una acción semánticamente asociada al sustantivo presentado auditivamente. La acción debe ser evocada en infinitivo (por ejemplo, “comprar”). Esta acción no puede ser un derivado morfológico del sustantivo al que se asocia (por ejemplo, ante el sustantivo “aroma” el sujeto no podría decir “aromatizar”, sino, por ejemplo, “oler”), de esta forma se debe llevar a cabo un proceso de inhibición de la respuesta más probable. Adicionalmente, se debe procurar no repetir acciones. La presentación de los ítems es aleatoria.

Se registraron los errores y las perseveraciones (repetición de acciones) para los sustantivos de cada categoría. Se consideran errores las palabras que no sean acciones (sustantivos, adjetivos, etc.), las acciones no asociadas semánticamente al sustantivo, las

acciones expresadas en forma personal (verbos en presente, pretérito perfecto, etc.) o bien las construcciones de frases cortas (por ejemplo, “lavarse las manos”).

Test de Resolución de Anáforas (TRA)

Las anáforas son expresiones lingüísticas muy frecuentes que contribuyen a dar coherencia y mantener la continuidad del discurso. *Por ejemplo, “Eduardo (antecedente) invitó al teatro a Alba, pues él (anáfora) sabía que le gustaba”*. La asignación del antecedente a la expresión anafórica exige la puesta en marcha de complejas operaciones inferenciales. Estos mecanismos permiten integrar la información que se está procesando con la que apareció previamente en el discurso.

El objetivo de esta prueba es estudiar este aspecto de la comprensión del lenguaje, es decir, la capacidad para realizar las inferencias necesarias para la comprensión de frases que incluyen expresiones anafóricas. En las anáforas pronominales, la concordancia de género tiene un peso relevante en la resolución de la ambigüedad: cuando el antecedente es discriminable en función de los indicios de género, la resolución de la ambigüedad es más rápida que cuando existen varias palabras que concuerdan en género con la anáfora (Carreiras y Alonso, 1999).

En nuestro diseño consideramos dos tipos de anáforas pronominales: 1) Las denominadas no-ambiguas, en las que la anáfora se resuelve por la clave de género y 2) las ambiguas, en las que el género no resuelve la incógnita, siendo necesaria la interpretación del significado de la oración para resolver la ambigüedad. La prueba consta de 20 oraciones con expresiones anafóricas, diez no-ambiguas y diez ambiguas. En todas las frases el antecedente está formado por dos personajes involucrados en una acción, seguido de la anáfora que hace referencia a uno de esos personajes. El personaje que aparece en primer lugar forma el sujeto de la oración, mientras que el que se encuentra detrás del verbo es el objeto directo. En diez ocasiones, la expresión anafórica hace referencia al sujeto (cinco no-ambiguas y cinco ambiguas), mientras que en las

diez frases restantes, se refiere al objeto directo (cinco no-ambiguas y cinco ambiguas) (tabla 17).

Tabla 17. Ejemplo de anáforas no-ambiguas y ambiguas.

		Oraciones	Preguntas
Anáforas no-ambiguas	Sujeto	<i>Eduardo</i> invitó al teatro a Alba, pues <i>él</i> sabía que le gustaba.	¿Quién sabía que le gustaba?
	Objeto directo	Marta dio una medicina a <i>Enrique</i> , pues <i>él</i> tenía fiebre.	¿Quién tenía fiebre?
Anáforas ambiguas	Sujeto	<i>Carmina</i> robó dinero a Mercedes, pues <i>ella</i> tenía muy malos hábitos.	¿Quién robó?
	Objeto directo	Javier pasó una herramienta a <i>José</i> , pues <i>él</i> necesitaba arreglar su bicicleta.	¿Quién necesitaba arreglar la bicicleta?

Todas las oraciones se presentaron en formato auditivo mediante el software informático E-Prime. En las instrucciones se indica a los sujetos que van a escuchar una serie de frases. Al mismo tiempo verán en la pantalla del ordenador dos palabras, una a la izquierda y otra a la derecha, que se corresponden con los personajes de la frase inicial, es decir, los posibles antecedentes. Después de cada frase escucharán una pregunta, cuya respuesta siempre es una de las dos palabras de la pantalla (permanecen visibles hasta que el sujeto responde). Para responder, el sujeto cuenta con un panel de respuesta con dos botones, debiendo presionar el botón asociado a la respuesta correcta (palabra derecha-botón derecho; palabra izquierda-botón izquierdo). En algunos casos, debido a la afectación motora, los pacientes respondían verbalmente y el evaluador registraba dicha respuesta. Se registró el número de aciertos y errores.

Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (TCOR)

Basada en los trabajos de Grossman et al. (1992) y Skeel et al. (2001), con esta tarea se pretende valorar el procesamiento lingüístico mediante la comprensión de oraciones. Para el diseño de la prueba se elaboraron frases en las que se manipuló el nivel de complejidad sintáctica, manteniendo constante el número de elementos

semánticos (tres elementos). De esta forma, en función de la estructura sintáctica, podemos distinguir entre oraciones sin cláusula subordinada (simples) y oraciones con cláusula subordinada de incrustación central. A su vez, las frases con cláusula subordinada se dividieron en: oraciones de relativo de sujeto (el sujeto de la cláusula principal es a su vez el sujeto de la cláusula de relativo) y oraciones de relativo de objeto (el sujeto de la cláusula principal es el objeto de la cláusula de relativo).

La prueba consta de 30 oraciones seguidas de una pregunta: diez oraciones simples, diez oraciones de relativo de sujeto y diez oraciones de relativo de objeto. Todas las frases están formadas por dos elementos animados, sujeto y objeto de la oración, y un complemento circunstancial. En cuanto a las preguntas, 15 hacen referencia al sujeto y 15 al objeto de la oración (tabla 18).

Tabla 18. Tipo de oraciones de relativo.

Tipo	Oraciones	Preguntas
Oraciones simples	El botones saludó al recepcionista delgado	¿Quién saludó?
Oraciones de relativo de sujeto	La niña que pellizcó a la prima era traviesa	¿A quién pellizcó?
Oraciones de relativo de objeto	El albañil al que gritó el pintor estaba sucio	¿Quién gritó?

El procedimiento de presentación y las instrucciones suministradas son similares a los empleados en el Test de Resolución de Anáforas. Las palabras que aparecen en la pantalla se corresponden, en esta ocasión, con el sujeto y objeto de la oración. Se registró el número de aciertos y errores.

2.2.1.1.6. Estado de ánimo

Inventario de Depresión de Beck (BDI)

El *BDI* (Beck, 1961) se trata de un cuestionario de auto-evaluación de síntomas depresivos. Utilizamos la versión adaptada al castellano y validada en población española por C. Vázquez y J. Sanz (1997). Este cuestionario consta de 21 ítems. El

sujeto debe elegir aquella frase entre un conjunto de cuatro alternativas, siempre ordenadas por su gravedad, que mejor describa su estado anímico medio durante la última semana, incluyendo el día en que completa el inventario. Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos según la intensidad del síntoma. La puntuación total varía de 0 a 63, considerándose una puntuación superior a 9 indicativa de depresión. La gravedad de la sintomatología depresiva varía en función de la puntuación total obtenida.

2.2.1.1.7. Preferencia manual

Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)

En esta prueba se le pide al sujeto que indique sus preferencias en el uso de las manos en una serie de actividades como por ejemplo escribir, utilizar las tijeras, cepillarse los dientes, etc. También se evalúa la preferencia en el uso del pie y la preferencia ocular. Los resultados se traducen en un cociente de lateralidad que oscila entre +100 (diestros extremos), y -100 (zurdos extremos). Una puntuación de 0 correspondería a un sujeto ambidiestro.

2.2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RM)

Se llevó a cabo un protocolo de exploración de RM con el grupo de pacientes de Tenerife. Las imágenes de RM se obtuvieron mediante los equipos de adquisición del Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria (*General Electric Medical Systems*). La intensidad del campo magnético era de 1,5 T. El protocolo de estudio consistió en la obtención de unos 84 cortes sagitales y 60 cortes axiales, potenciados en T₁, orientados en el plano axial imaginario bicomisural. Con respecto a las dimensiones de las imágenes, el grosor de los cortes era de 3 mm sin gap, el tamaño de la matriz de 256 x 256 píxeles y el campo de visión de 25 cm.

El protocolo de exploración de los controles se realizó con el equipo mencionado. Se obtuvieron 24 cortes axiales potenciados en T₁, orientados en el plano axial bicomisural. También se adquirieron cortes sagitales mediales potenciados en T₁. Con respecto a las dimensiones de las imágenes, el grosor de los cortes era de 5 mm., la distancia entre los cortes de 0,5 mm., el tamaño de la matriz de 256 x 256 píxeles y el campo de visión de 25 cm.

Las imágenes del resto de pacientes se adquirieron en diferentes centros hospitalarios (Hospital La Paz, Clínica Ruber, Hospital Marqués de Valdecilla). Los estudios realizados formaban parte del protocolo de exploración rutinario, sin ajustarse a un protocolo estándar de investigación. A pesar de que el protocolo de exploración variaba de unos estudios a otros, todos los sujetos disponen de cortes sagitales potenciados en T₁ y cortes transversales potenciados en T₁ o T₂. En líneas generales, los cortes tienen un grosor de 5 mm y una distancia de 2 mm entre unos y otros.

Las imágenes de los pacientes de Tenerife se encontraban digitalizadas en formato *.jpg*. Para el resto de los pacientes y los controles, obtuvimos las placas de resonancia que, posteriormente, se digitalizaron utilizando un escáner Epson GT-9600 con el objeto de incorporarlas al sistema informático de proceso de imágenes. Para el análisis de imagen se empleó el sistema informático general de proceso y análisis de imagen MIP-4 Advanced (Consulting de Imagen Digital SL y Microm España SA). Con este equipo se realizó la binarización y cuantificación de las imágenes.

Incorporamos al equipo un monitor Sony X93 (19 inch), con objeto de mejorar la resolución espacial y, por tanto, la precisión en la delineación y segmentación de las imágenes. Utilizamos la tableta gráfica *Profesional PAL MT-604 N* en la delineación manual.

2.3. PROCEDIMIENTO

2.3.1. VALORACIÓN COGNITIVA

La evaluación cognitiva de pacientes residentes en Tenerife y controles se realizó en las dependencias de la consulta externa de la Unidad de Neuropsicología Clínica y en el laboratorio de Neuropsicología Experimental, de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. Los pacientes residentes en Cantabria y Madrid fueron evaluados en las consultas de Neurología del Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) y Hospital La Paz (Madrid), respectivamente.

El protocolo de evaluación seguía un orden predeterminado de administración que mostramos en la tabla 19. Se llevó a cabo en dos días, en períodos de tres horas, con un descanso una vez transcurrida la primera hora y media. Estas sesiones se hacían en días distintos. En algunos casos, las sesiones fueron más largas debido al enlentecimiento de los pacientes. Este protocolo fue administrado a los pacientes residentes en Tenerife y Cantabria. Debido a las dificultades de desplazamiento que presentaban los pacientes residentes en Madrid, se elaboraron dos versiones de un protocolo corto de evaluación a partir de las tareas del protocolo amplio (tabla 20). La versión A contaba con un mayor peso de las tareas de lenguaje y la versión B estaba formada, mayoritariamente, por el resto de las tareas cognitivas (no lingüísticas) incluidas en el protocolo amplio. Este protocolo corto se administró durante una única sesión de tres horas, con un descanso tras la primera hora y media.

Tabla 19. Orden de administración del protocolo amplio de pruebas neuropsicológicas (Formas A y B).

Forma A	
Primera sesión	Segunda sesión
Entrevista inicial EHI MMSE 10/36 SRT Subtest de Dígitos (WMS-III) PASAT 10/36 SRT (L.P y reconocimiento) COWAT	TAVEC (aprendizaje) Subtest de Span Visual (WMS-III) Subtest de Información (WAIS-III) Test de Stroop TAVEC (LP y reconocimiento) JLOT FRT Subtest de Semejanzas (WAIS-III)
Descanso	Descanso
Subtest de Textos I (WMS-III) Subtest de Cubos (WAIS-III) Fluidez de verbos CPT Subtest de Textos II (WMS-III) Oraciones de relativo WCST Denominación de acciones BDI	Anáforas Test de Minnesota Asociación semántica Tiempos de Reacción Denominación de sustantivos
Forma B	
Primera sesión	Segunda sesión
Entrevista inicial TAVEC (aprendizaje) Subtest de Span Visual (WMS-III) Subtest de Información (WAIS-III) Test de Stroop TAVEC (LP y reconocimiento) JLOT Subtest de Semejanzas (WAIS-III)	EHI MMSE 10/36 SRT Subtest de Dígitos (WMS-III) PASAT 10/36 SRT (L.P y reconocimiento) COWAT FRT
Descanso	Descanso
Anáforas Test de Minnesota Asociación semántica Tiempos de Reacción Denominación de sustantivos BDI	Subtest de Textos I (WMS-III) Subtest de Cubos (WAIS-III) Fluidez de verbos CPT Subtest de Textos II (WMS-III) Oraciones de relativo WCST Denominación de acciones

Tabla 20. Orden de administración del protocolo corto de pruebas neuropsicológicas (Formas A y B).

Versión reducida. Forma A Primera parte	Segunda parte
MMSE Denominación de sustantivos Anáforas Fluidez de verbos Subtest de Información (WAIS-III) Test de Stroop	BDI Tiempos de Reacción Asociación semántica COWAT Subtest de Dígitos (WMS-III) Denominación de acciones
Versión reducida. Forma B Primera parte	Segunda parte
MMSE 10/36 SRT Fluidez de verbos Test de Stroop Subtest de Información (WAIS-III) 10/36 SRT Subtest de Dígitos (WMS-III) Subtest de Cubos (WAIS-III) BDI	Subtest de Textos I (WMS-III) Tiempos de Reacción COWAT Subtest de Textos II (WMS-III) FRT (corta) JLOT Asociación semántica Denominación de acciones Denominación de sustantivos

2.3.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RM)

2.3.2.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES Y SELECCIÓN DE LOS CORTES

Las imágenes de RM fueron trasladadas al laboratorio de neuroimagen de la Facultad de Psicología (ULL), donde se llevó a cabo la cuantificación de la información, mediante un procedimiento semiautomático de procesamiento y análisis de imágenes (*MIP4-Advanced*). En la tabla 21 se presentan las características de las imágenes procesadas y los parámetros de cuantificación empleados en las imágenes obtenidas.

Los cortes sagitales se seleccionaron con el objeto de analizar la posible *atrofia del cerebelo, puente cerebral, médula espinal y cuerpo calloso*. En el corte sagital medial, se realizó una medida de superficie del vermis del cerebelo y una medida lineal

del diámetro del puente (Hinoro et al., 1991, Wollmann et al., 2004) y de la médula espinal cervical. Asimismo, se calculó la superficie ocupada por el cuerpo caloso. En los cortes sagitales laterales, calculamos el área ocupada por ambos *hemisferios cerebelosos* (Bürk et al., 1996; Wüllner et al., 1993; Wollmann et al., 2004). El número de cortes sagitales laterales disponibles variaba de unos sujetos a otros, por lo que se seleccionaron imágenes dejando un espacio intermedio (entre un corte parasagital y otro) de 5 mm. Para obtener la superficie total, se realizó un promedio de la superficie de los hemisferios cerebelosos analizados (dividiendo la suma total de superficie entre el número de cortes estudiados).

De cada estudio de RM fueron seleccionados tres cortes transversales supratentoriales consecutivos representativos del sistema ventricular, considerando el de referencia aquel en el que apareciera el septum pellucidum, y seleccionando los dos inmediatamente superiores. El objetivo fue realizar una estimación de la *atrofia cerebral* de dos maneras diferentes, cuantificando la posible dilatación ventricular (Bekkelund et al, 1996; Verger, 1998) y la atrofia del tejido cerebral (Jernigan et al, 1990). Ambas medidas son relativizadas con respecto al tamaño del intracráneo, para compensar diferencias individuales del mismo. Estas medidas fueron también calculadas en los controles neurológicamente normales.

Tabla 21. Características de las imágenes procesadas y parámetros de cuantificación.

Tipo de corte	Potenciación de la imagen	Altura del corte	Parámetros	Medidas
Sagital medial	$T_1 / T_{1\text{flair}} / T_2$	Acueducto de Silvio	Superficie ocupada por la fosa posterior, el vermis cerebeloso y los lóbulos I-V, VI-VII y VIII-X	mm ² y porcentaje *
			Diámetro del puente	mm
			Diámetro de la médula espinal cervical	mm
			Superficie del cuerpo caloso	mm ²
Parasagittales (derecho e izquierdo)	$T_1 / T_{1\text{flair}} / T_2$	Cortes laterales al vermis cerebeloso	Superficie del hemisferio cerebeloso (derecho e izquierdo)	mm ² y porcentaje *
Trasversal Supratentorial 1	T_1 / T_2	Astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales y tercer ventrículo. Septum pellucidum.	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa	Porcentaje †
Trasversal Supratentorial 2	T_1 / T_2	Astas anteriores, porción central y astas posteriores de los ventrículos laterales	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa	Porcentaje †
Trasversal Supratentorial 3	T_1 / T_2	Porción central de los ventrículos laterales.	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa.	Porcentaje †

*Porcentaje ocupado por el cerebelo con respecto a la fosa posterior (medida en el corte sagital medial).

† Porcentaje ocupado con respecto a la medida del intracráneo del mismo corte.

Tal y como hemos señalado, el número de pacientes que pudieron ser empleados para las mediciones de los diferentes parámetros de RM varía, debido principalmente a imágenes con artefacto, falta de ajuste en el protocolo de RM o falta de regla en la imagen que permita la calibración de la misma (Tabla 22).

Tabla 22. Número de pacientes empleados para medir los diferentes parámetros de RM.

	Pacientes FA	Pacientes LOFA	Pacientes No FA	Controles
Cuerpo caloso	23	3	11	23
Atrofia Ventriculos/tejido cerebral	23	3	10	23
Médula cervical	23	3	11	22
Puente	23	3	11	23
Fosa posterior	23	3	10	22
Vermis cerebeloso	23	3	10	23
Lóbulo I-V	23	3	10	23
Lóbulo VI-VII	23	3	10	23
Lóbulo VIII-X	23	3	10	23
Parasagital 1 (derecho/izquierdo)	23/ 23	3/ 3	11/ 11	18/ 18
Parasagital 2 (derecho/izquierdo)	23/ 23	3/ 3	11/ 11	18/ 18
Parasagital 3 (derecho/izquierdo)	23/ 23	3/ 3	11/ 11	18/ 18
Parasagital 4 (derecho/izquierdo)	23/ 23	3/ 3	11/ 11	18/ 18
Parasagital 5 (derecho/izquierdo)	23/ 22	3/ 3	11/ 11	18/ 18
Parasagital 6 (derecho/izquierdo)	23/ 21	3/ 3	11/ 11	18/ 18
Parasagital 7 (derecho/izquierdo)	20/ 15	3/ 3	9/ 8	18/ 17
Parasagital 8 (derecho/izquierdo)	12/ 6	2/ 2	4/ 2	15/ 16
Parasagital 9 (derecho/izquierdo)	4/ 6	2/ 2	1/ 1	6/ 5
Parasagital 10(derecho/izquierdo)	0/ 1	1/ 0	0/ 0	1/ 1

Todas las imágenes se guardaron en un formato .TIFF, quedando, de este modo, incorporadas al programa de análisis y procesamiento de imágenes, que permitiría su posterior transformación y cuantificación. Todas ellas se ampliaron a una misma escala, proporcionando una mejor resolución espacial (768 x 512 pixels y una paleta de colores de 255 tonos de gris). A continuación, se calibraron las unidades de pantalla (pixels), con la escala graduada que acompaña a cada imagen. Al realizar esta operación con

todos los sujetos obteníamos mediciones equiparables, en una misma unidad de medida estándar (mm^2 en las medidas de superficie y mm en las medidas lineales). Una vez realizada la calibración de las unidades de pantalla, llevamos a cabo las diferentes mediciones citadas en la tabla x, la binarización del área y el cálculo de superficie o línea.

Se asignó una numeración aleatoria a cada uno de los casos, con el objeto de que los investigadores fueran ciegos a la información clínica y neuropsicológica de los sujetos a la hora de realizar la cuantificación. También se grabaron las placas de RM de 10 sujetos que no pertenecían a la muestra, para que fueran utilizadas en una fase previa de entrenamiento en la técnica.

2.3.2.2. BINARIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES

La cuantificación de las imágenes consistió en una binarización semiautomática de las mismas, con un posterior cálculo de superficie absoluta y relativa. El método se basa en una combinación de segmentación por tonos de gris y delineación manual. El método de segmentación por tonos de gris permite seleccionar una estructura en función del rango de tonos de gris que mejor discrimina entre tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo. Tras esta segmentación, se lleva a cabo una selección interactiva de trazado manual irregular, con objeto de separar la estructura del resto de la imagen. En el caso del cálculo de la médula espinal y el puente realizamos una medida lineal de distancia. El programa informático utilizado (*MIP-4 Advanced*) permite la modificación de los parámetros de brillo y contraste, así como del tamaño de la imagen. Recurrimos a estos recursos cuando era necesario para mejorar la visualización de las estructuras. A continuación, detallamos, paso por paso, cada uno de los procedimientos que se siguieron.

Atrofia cerebelosa.

Tal como mencionamos anteriormente, utilizamos el corte sagital medial para realizar la medición del vermis. Además, utilizamos varios cortes sagitales laterales para

la medición de los hemisferios cerebelosos. En el corte sagital medial, llevamos a cabo la delimitación lineal de la fosa posterior (figura 9), la binarización del área y su cálculo de superficie. Esta medida permite relativizar las distintas medidas del cerebelo, compensando las diferencias individuales en el tamaño de la cabeza.

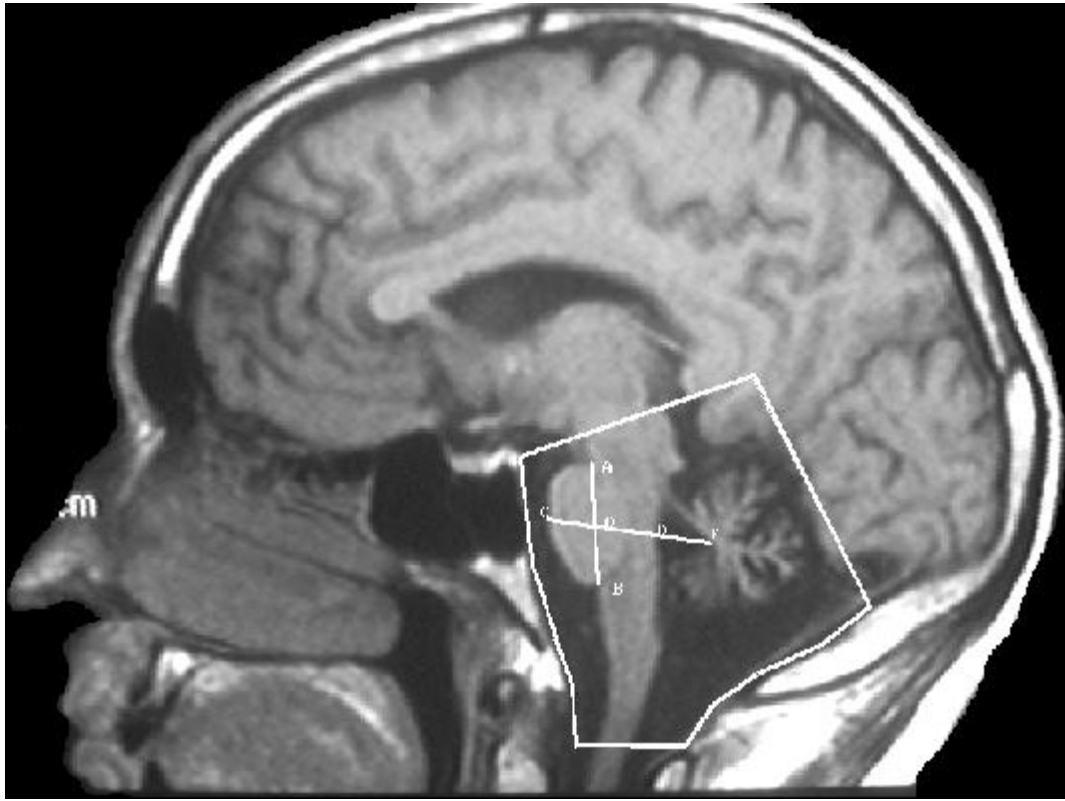


Figura 9. RM: Delimitación de la fosa posterior y medida del diámetro de la protuberancia (C-D).

Delimitamos el vermis y los hemisferios cerebelosos realizando, en primer lugar, una segmentación por niveles de gris y, posteriormente, una selección interactiva de trazado manual irregular para separar la estructura del resto de la imagen. En la figura 10, se presentan, a modo de ejemplo, las imágenes iniciales y finales del proceso de segmentación del vermis cerebeloso. Mostramos un caso sin atrofia o atrofia leve (figuras 10a y 10b) y otro con atrofia moderada (figuras 10c y 10d).

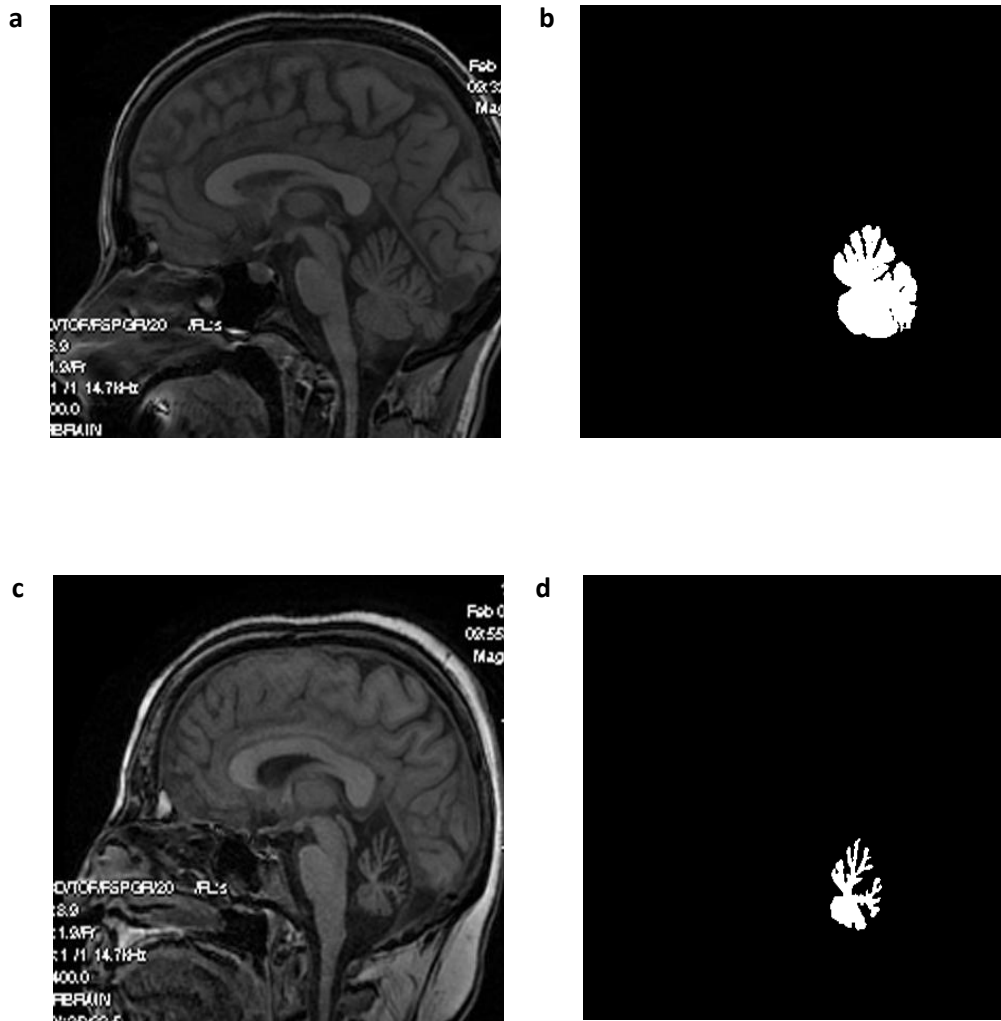


Figura 10. RM: Cuantificación de la atrofia del vermis cerebeloso. Cortes sagitales mediales (a y c). Segmentación del vermis de una paciente con atrofia leve (b) y de un paciente con atrofia moderada (d).

Con respecto al vermis cerebeloso, diferenciamos tres regiones de interés: lóbulos I-V, VI-VII y VIII-X. Para ello, trazamos dos líneas rectas que partían del fastigio, una hacia la cisura primaria y la otra hacia la cisura pre-piramidal. Posteriormente, segmentamos las tres regiones siguiendo estas líneas y el trazado de las propias cisuras. La figura 11 recoge dos ejemplos de este proceso. En la primera imagen, se muestra el vermis cerebeloso de una paciente con atrofia leve (a); en la segunda, el vermis de un paciente con atrofia moderada (b).

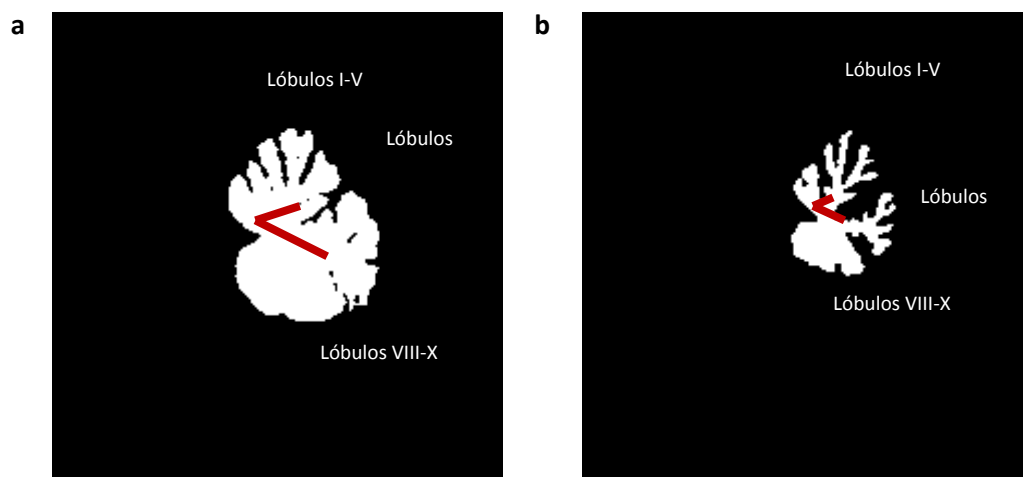


Figura 11. RM: Segmentación y subdivisión del vermis cerebeloso. (a) Imagen procesada de un paciente con atrofia leve; (b) imagen procesada de un paciente con atrofia moderada.

Finalmente, se binarizaron estas imágenes y se calculó su superficie absoluta (mm^2) y relativa con respecto al área ocupada por la fosa posterior (%).

Atrofia de la médula espinal cervical.

Calculamos el diámetro de la médula espinal cervical, a la altura del diente del axis (II vértebra cervical), coincidiendo con el nivel del límite inferior del trazado de la fosa posterior.

Atrofia de la protuberancia.

Calculamos el diámetro del puente (protuberancia) en el corte sagital medial. Tal como muestra la figura 9, trazamos una línea recta entre la unión rostral (A) y caudal (B) de la base del puente y otra entre el punto intermedio del segmento anterior (O) y el fastigio. Finalmente medimos la distancia antero-posterior C-D.

Atrofia supratentorial

La atrofia supratentorial se valoró de tres formas diferentes. Por un lado, medimos la superficie ocupada por el tejido cerebral y el sistema ventricular en tres cortes axiales

consecutivos. En los tres cortes axiales consecutivos utilizados, procedimos de la misma manera (figura 12). Delimitamos el área intra-craneal, realizando una segmentación por niveles de gris y completándola con una selección interactiva de trazado manual irregular. Después, segmentamos el sistema ventricular, seleccionando el rango de tonos de gris que mejor discrimina entre tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo. Realizamos la misma operación para el tejido o parénquima cerebral, utilizando el mismo punto de corte. Tras la binarización de estas imágenes, hallamos el porcentaje de ocupación, tanto del sistema ventricular como del parénquima cerebral, con respecto al intracráneo.

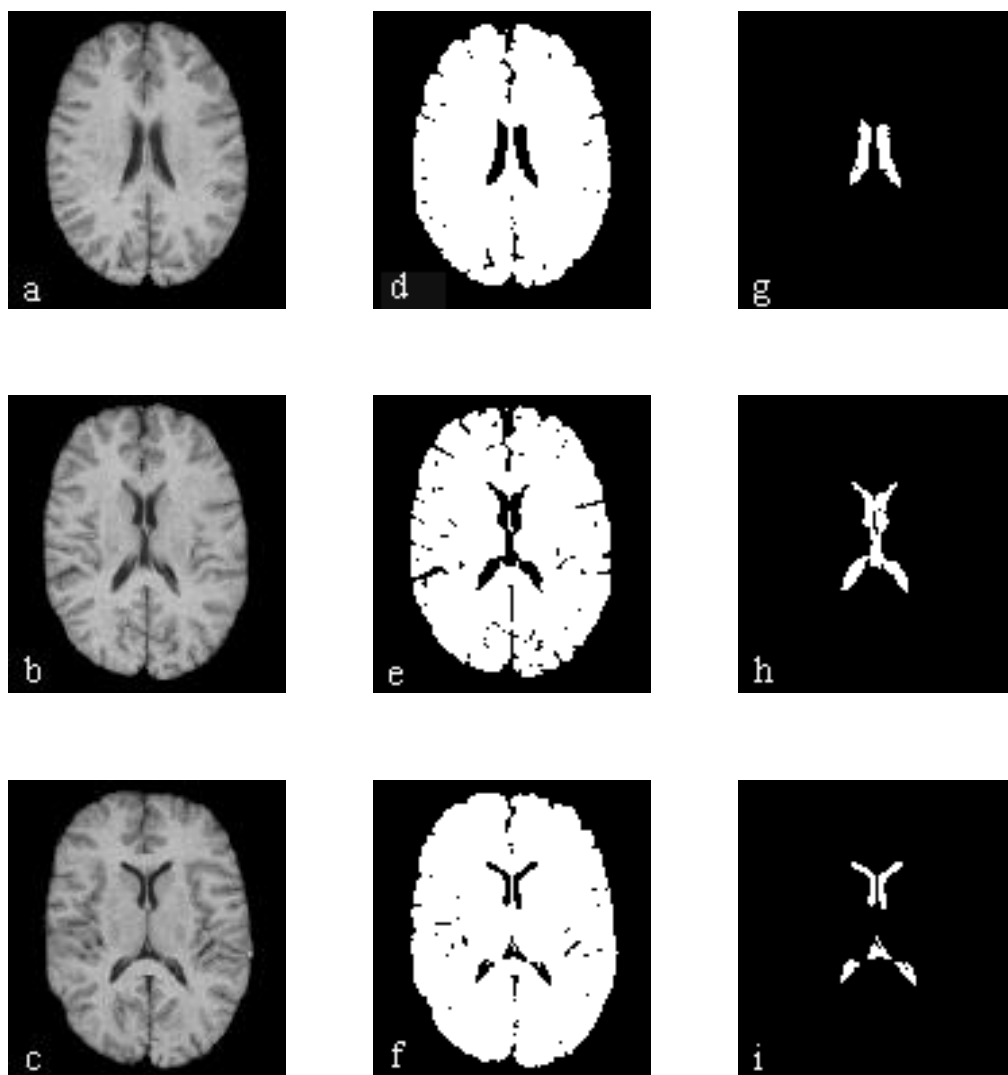


Figura 12. Cuantificación de la atrofia supratentorial. Sistema ventricular. Cortes transversales supratentoriales 1 (a, d, g), 2 (b, e, h) y 3 (c, f, i). Segmentación del intracráneo (a, b, c), tejido cerebral (d, e, f) y ventrículos (g, h, i).

Por otro lado, valoramos la superficie ocupada del cuerpo calloso en el corte sagital medial. En este corte, realizamos una segmentación por niveles de gris y, posteriormente, segmentamos el cuerpo calloso, mediante una selección interactiva de trazado manual irregular (figura 13). A continuación, calculamos su superficie absoluta, que se expresa en mm^2 .



Figura 13. Cuantificación de la atrofia supratentorial. Segmentación del cuerpo calloso. a) corte sagital medial de un paciente con Ataxia de Friedreich inicio clásico y b) segmentación del cuerpo calloso.

2.3.2.3. FIABILIDAD DE LA TÉCNICA DE BINARIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES RM

Un mismo examinador analiza y cuantifica las imágenes de todos los sujetos y repite la secuencia completa del procedimiento en algunos casos, seleccionados al azar (aproximadamente el 20 % de la muestra), con objeto de analizar la fiabilidad intra-evaluador de la técnica. Otros investigadores procesaron las imágenes de los mismos sujetos seleccionados al azar con el fin de comprobar la fiabilidad inter-evaluadores. Se calcularon las correlaciones entre los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros valorados (tabla 23).

Tabla 23. RM: análisis de fiabilidad del método de cuantificación. Correlaciones.

MEDIDA		FIABILIDAD INTRA-EVALUADOR	FIABILIDAD INTEREVALUADOR
Cuerpo caloso (mm ²)		0.972*	0.967*
Sistema ventricular (mm ²) †		0.947‡	0.913*
Tejido (mm ²)†		0.999*	0.991*
Intracráneo (mm ²) †		0.998*	0.991*
Médula cervical (mm)		0.970*	0.992‡
Puente (mm)		0.981‡	0.913‡
Fosa posterior (mm ²)		0.980*	0.945*
Vermis total (mm ²)		0.989*	0.934*
Vermis parcial (mm ²)	Lóbulos I-V	0.999*	0.977‡
	Lóbulos VI-VII	0.993*	0.993*
	Lóbulos VIII-X	0.988*	0.977‡
Parasagital 1 (mm ²)	HD	0.958*	0.978‡
	HI	0.979*	0.980‡
Parasagital 2 (mm ²)	HD	0.964*	0.927*
	HI	0.972*	0.954*
Parasagital 3 (mm ²)	HD	0.943*	0.987*
	HI	0.992*	0.987*
Parasagital 4 (mm ²)	HD	0.993*	0.991*
	HI	0.984*	0.995*
Parasagital 5 (mm ²)	HD	0.990*	0.998*
	HI	0.956*	0.984*
Parasagital 6 (mm ²)	HD	0.989*	0.992*
	HI	0.987*	0.994*
Parasagital 7 (mm ²)	HD	0.982‡	0.969*
	HI	0.988‡	0.991*
Parasagital 8 (mm ²)	HD	0.988*	0.979‡
	HI	0.965‡	0.970‡
Parasagital 9 (mm ²)	HD	0.982*	0.980‡
	HI	0.942‡	0.968‡
Parasagital 10 (mm ²)	(HD + HI)	0.998‡	0.996‡

Nota. En las casillas se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r). Fueron significativos en todos los casos: (*) $p \leq 0,000$; (‡) $p \leq 0,005$. (†) Promedio de los tres cortes axiales analizados. (HD) Hemisferio derecho; (HI) Hemisferio izquierdo.

Tal como puede apreciarse en la tabla 23, los índices de correlación calculados para valorar la fiabilidad intra-evaluador oscilan entre 0,942 y 0,999. Con respecto a la fiabilidad inter-evaluadores, las correlaciones de las valoraciones realizadas por uno y otro evaluador oscilan entre 0,913 y 0,998.

3. RESULTADOS

3.1. ESTUDIO COGNITIVO

A continuación, presentamos los hallazgos obtenidos en la valoración neuropsicológica. Expondremos los resultados de pacientes y controles en cada una de las pruebas administradas. En un primer apartado (3.1.1), estudiaremos a los pacientes que presentan el genotipo de Ataxia de Friedreich, tanto aquellos que presentan un inicio clásico (FA) como aquellos con inicio tardío (LOFA), comparándolos con el grupo control. En un segundo apartado (3.1.2), estudiaremos al grupo de pacientes sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA) y compararemos su rendimiento tanto con el grupo control como con el grupo de pacientes con el genotipo de la enfermedad (FA) de inicio clásico.

El número de pacientes estudiados es de 29 con genotipo de Ataxia de Friedreich (FA) de inicio clásico, 7 LOFA y 12 sin dicho genotipo (EOCA-No FA). No obstante, en algunas tareas carecemos de los datos de algunos de ellos debido a varias razones: 1) algunos pacientes presentan déficits motores o alteraciones visuales limitantes para la ejecución de determinadas tareas o bien 2) se trata de pacientes residentes en Madrid, a los que les fue administrado el protocolo corto de exploración en el que no se incluían todas las pruebas valoradas en este estudio. El número de controles es de 31 en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas administradas. En algunas tareas carecemos de los datos de algunos controles por razones de limitación temporal de los mismos. Por este motivo, en algunas ocasiones, hubo que ajustar el protocolo de valoración al tiempo disponible por el control. Por último, en algunas tareas se produce una pérdida de datos, tanto de pacientes como de controles, debido a problemas técnicos en el equipo de registro.

En las tablas de datos recogemos las medias y desviaciones estándar, la F y el nivel de significación de los análisis de varianza (one-way) realizados para comparar los resultados de pacientes y controles. 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. Cuando el resultado del análisis no es significativo lo expresamos con las siglas NS (no significativo) omitiendo la probabilidad de error específica.

En los casos en que se han realizado análisis adicionales, éstos se describirán pormenorizadamente. En concreto, hemos llevado a cabo análisis de correlación de Pearson y análisis de covarianza (ANCOVA), con el fin de precisar la naturaleza de la relación entre diferentes variables. En algunos casos, hemos realizado análisis de medidas repetidas dirigido a examinar posibles efectos de interacción entre las variables independientes. En ambos apartados (3.1.1 y 3.1.2), dado que se estudian tres grupos de participantes, realizaremos análisis *post hoc* (HSD de Tukey) para, una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las medias de los grupos, determinar qué medias difieren. Con el objetivo de facilitar la interpretación de resultados, en las tablas de datos se indicará un resumen de los resultados de los análisis *post hoc*. Los resultados pormenorizados de dichos análisis podrán consultarse en el anexo 5.

Todos los contrastes realizados se basaron en la significación bilateral de la prueba, fijándose el nivel de significación en el 5%.

3.1.1. ESTUDIO DE PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH DE INICIO CLÁSICO (FA) Y TARDÍO (LOFA)

Tal y como hemos mencionado, en este apartado expondremos los resultados de pacientes de Ataxia de Friedreich de inicio clásico y tardío en comparación con los de el grupo control. Dado que los pacientes de inicio tardío presentaban una media de edad significativamente mayor a los otros dos grupos (FA y controles), llevaremos a cabo análisis de covarianza con el objetivo de controlar el posible efecto de esa variable sobre el rendimiento cognitivo. A lo largo del texto, en aquellas tareas en las que se objetiven diferencias entre los grupos, se indicará, únicamente, los casos en que la covariable “edad” resulte estadísticamente significativa. Se podrán consultar en el anexo 6 los resultados pormenorizados de los ANCOVAs realizados. Recordamos que, dado que

vamos a estudiar tres grupos de participantes, en aquellos casos en que se determine que existen diferencias entre las medias de los grupos, realizaremos análisis *post hoc* (HSD de Tukey) para determinar qué medias difieren. Con el fin de facilitar la interpretación de resultados, incluiremos en las tablas un resumen de los resultados de los análisis *post hoc*. Los resultados pormenorizados de dichos análisis podrán consultarse en el anexo 5.

3.1.1.1. SCREENING GLOBAL: ESTADO COGNITIVO GENERAL Y ESTADO DE ÁNIMO

No se objetivaron diferencias significativas en el MMSE superando todos los sujetos la puntuación de 24, considerada como punto de corte entre la normalidad y deterioro cognitivo indicativo de demencia. Tampoco se hallaron diferencias significativas en la puntuación escalar del Test de Información.

Se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes FA y controles en la puntuación global del Inventario de Depresión de Beck. En el grupo control la puntuación media es indicativa de ausencia de depresión, mientras que en el grupo de pacientes FA y LOFA es indicativa de depresión leve.

Tabla 24. Escalas generales del estado cognitivo y del estado de ánimo

	Pacientes FA (n=29)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=31)	F	p
Mini-Mental State Examination (MMSE)	28,93 (1,31)	28,29 (1,25)	29,23 (1,06)	0,813	NS
Test de Información WAIS-III	9,03 (3,16)	10,43 (4,19)	10,42 (2,50)	2,226	NS
Inventario de depresión BDI (puntuación total)	12,14 (10,73)	13,86 (8,67)	6,03 (6,31) <i>a*</i>	4,154	0,020

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p<0,05$; *a*** $p<0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p<0,05$; *b*** $p<0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p<0,05$; *c*** $p<0,00$).

En la tabla 25, se presenta la distribución y el porcentaje de pacientes y controles para cada uno de los rangos de depresión que tiene en cuenta el BDI. Como puede observarse, tan sólo 7 pacientes FA y 2 LOFA presentan una depresión moderada-severa. En cualquier caso, analizaremos la posible influencia del estado de ánimo en el rendimiento cognitivo (apartado 3.1.1.7).

Tabla 25. Distribución de pacientes y controles según las puntuaciones en el BDI

	Pacientes FA (n= 29)		Pacientes LOFA (n= 7)		Controles (n= 31)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Normal	16	55,2	1	14,3	26	83,9
Depresión leve	6	20,7	4	57,1	2	6,5
Depresión moderada	3	10,3	1	14,3	1	3,2
Depresión severa	4	13,8	1	14,3	2	6,5

3.1.1.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, ATENCIÓN Y MEMORIA DE TRABAJO

En la tabla 26 presentamos los resultados obtenidos en la tarea de *Tiempo de Reacción Simple y con Interferencia (PC-Vienna System)*. Comparamos los tiempos de reacción promedios de los pacientes y controles, tanto en su componente de decisión como en su componente motor. Como puede apreciarse, los dos grupos de pacientes muestran mayor enlentecimiento que los controles en los dos componentes medidos.

Tabla 26. Tiempo de reacción (PC-Vienna System)

Tiempo de reacción simple					
	Pacientes FA (n=22)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=30)	F	p
TD	428,09 (114,84)	420,00 (100,83)	308,37 (50,15) <i>a** c*</i>	14,104 †	0,001
TM	341,68 (137,70)	427,14 (160,59)	170,10 (55,71) <i>a** c**</i>	13,511 †	0,000
TT	769,77 (240,62)	847,14 (235,24)	478,47 (87,28) <i>a** c**</i>	13,496 †	0,000
Tiempo de reacción con interferencia					
	Pacientes FA (n=20)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=30)	F	p
TD	544,40 (115,67)	560,14 (88,93)	454,97 (68,07) <i>a* c*</i>	15,338 †	0,005
TM	395,80 (167,91)	442,57 (125,92)	177,10 (55,15) <i>a** c**</i>	13,332 †	0,000
TT	940,20 (247,74)	1002,71 (149,54)	632,07 (100,35) <i>a** c**</i>	14,514 †	0,000

Nota. (TD): tiempo de decisión; (TM): tiempo motor; (TT): tiempo total. Los resultados se expresan en milisegundos. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p<0,05$; *a*** = $p<0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p<0,05$; *b*** = $p<0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p<0,05$; *c*** = $p<0,00$).

Con el objeto de valorar la existencia de diferencias en el efecto del tipo de tarea sobre la velocidad de procesamiento cognitivo, realizamos un ANOVA de medidas repetidas con el grupo FA y controles. El factor intra-sujetos fue el tipo de tarea (simple vs con interferencia), el factor inter-sujetos fue grupo (paciente vs control) y la variable dependiente fue el tiempo de decisión. Fueron significativos los efectos principales de grupo ($F(1,48)= 20,295$; $p= 0,000$) y tipo de tarea ($F(1,48)= 205,475$; $p= 0,000$). Sin embargo, la interacción grupo x tipo de tarea no fue significativa ($F(1, 48)= 1,937$; $p= 0,170$). Este resultado nos indica que el peor rendimiento de los pacientes se produce por igual en ambas tareas.

Con respecto a las tareas de atención y memoria de trabajo, tal y como se recoge en la tabla 27, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el **CPT**, **PASAT** y en el *test de Dígitos* y *Test de Localización Espacial*.

Tabla 27. Tests de atención y memoria de trabajo

Continuous Performance Test (CPT)					
	Pacientes FA (n=8)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=19)	F	p
Aciertos totales	20,88 (1,55)	21,29 (2,36)	20,47 (3,22)	0,070	NS
Errores de omisión	1,88 (1,46)	1,71 (2,36)	2,47 (3,22)	0,181	NS
Errores de comision	0,38 (0,52)	0,14 (0,38)	0,05 (0,23)	1,435†	NS
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)					
	Pacientes FA (n=9)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=29)	F	p
Aciertos	56,67 (5,50)	57,86 (1,77)	59,17 (2,27)	1,933†	NS
Test de Dígitos (WMS-III): directos (DD) e inversos (DI)					
	Pacientes FA (n=29)	Pacientes LOFA(n=7)	Controles (n=31)	F	p
DD Puntuación	7,97 (2,18)	6,29 (1,38)	8,68 (1,85)	2,038	NS
DD Span	5,52 (1,24)	4,71 (0,76)	5,90 (1,11)	1,383	NS
DI Puntuación	5,55 (1,76)	5,86 (1,86)	6,23 (2,13)	1,179	NS
DI Span	4,28 (1,16)	4,29 (1,11)	4,71 (1,32)	1,009	NS
Test de Localización Espacial (WMS-III): directa (LD) e inversa (LI)					
	Pacientes FA (n=9)	Pacientes LOFA(n=7)	Controles (n=31)	F	p
LD Puntuación	8,00 (2,24)	6,71 (1,70)	8,77 (1,96)	0,750	NS
LD Span	5,89 (1,05)	5,00 (0,82)	6,00 (1,13)	0,471	NS
LI Puntuación	8,00 (2,12)	7,00 (1,53)	8,19 (1,35)	0,150	NS
LI Span	5,67 (1,32)	5,29 (0,95)	5,61 (0,80)	0,110	NS

Nota. (†) Estadístico de Welch.

En el caso del *Continuous Performance Test* (CPT), estábamos interesados en analizar si existían diferencias entre pacientes y controles en el rendimiento en la primera y segunda mitad. Para ello, realizamos un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas) con los pacientes FA y controles. El factor intra-sujetos fue el momento de la tarea (primera y segunda mitad), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes vs controles) y la variable dependiente era el número de aciertos. No se obtuvieron diferencias significativas ni en el efecto de grupo ($F(1,25)= 0,111$; $p= 0,741$), ni en el momento de la tarea ($F(1,25)= 2,144$; $p= 0,156$), ni en la interacción de grupo x momento de la tarea ($F(1,25)= 0,272$; $p= 0,607$). Estos resultados nos indican que los pacientes y los controles rinden de forma similar tanto en la primera como en la segunda mitad de la tarea.

3.1.1.3. FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

La ejecución de pacientes y controles no difiere significativamente en ninguno de los indicadores utilizados para valorar el rendimiento en el WCST (tabla 28).

Tabla 28. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

	Pacientes FA (n=6)	Pacientes LOFA (n=5)	Controles (n=28)	F	p
Nº aciertos	67,00 (8,58)	71,00 (8,97)	73,11 (10,48)	1,008	NS
Respuestas perseverativas	16,33 (8,62)	18,80 (13,92)	14,21 (11,90)	0,141	NS
Errores perseverativos	15,50 (7,84)	16,00 (11,42)	13,07 (10,10)	0,151	NS
Errores no perseverativos	21,83 (18,90)	17,60 (11,08)	12,96 (8,86)	2,007	NS
Nº categorías	4,67 (2,16)	5,20 (1,79)	5,50 (1,23)	1,123	NS
Índice de perseveración	14,22 (4,91)	14,39 (8,33)	11,33 (6,40)	0,521	NS

Test de Semejanzas (WAIS-III)

Como puede observarse en la tabla 29, los pacientes FA obtienen una puntuación significativamente inferior a los controles. En el análisis de covarianza, la edad fue significativa como covariante, aunque se mantienen las diferencias (ver anexo 6).

Tabla 29. Test de Semejanzas (WAIS-III)

	Pacientes FA (n=10)	Pacientes LOFA(n=7)	Controles (n=31)	F	p
PD	14,70 (3,74)	16,43 (7,07)	21,00 (4,94) <i>a*</i>	6,462	0,003

Nota. (PD): puntuación directa. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= p<0,05; *a*** =p<0,00); Pacientes FA y LOFA (*b**= p<0,05; *b*** =p<0,00); Controles y pacientes LOFA (*c**= p<0,05; *c***= p<0,00).

Test de Stroop (Golden, 1978)

En la tabla 30 presentamos los resultados obtenidos en el Test de Stroop. Los pacientes rinden peor que los controles en la Lámina 3, en la que se produce la interferencia palabra-color. Sin embargo, este resultado no puede interpretarse directamente como una mayor susceptibilidad a la interferencia, pues los aciertos en las láminas 1 y 2 también son menores en el grupo de pacientes y, además, no se obtienen diferencias en el índice de interferencia.

Tabla 30. Test de Stroop

	Pacientes FA (n=28)	Pacientes LOFA (n=6)	Controles (n=31)	F	p
Lámina 1	65,21 (20,80)	74,67 (21,48)	104,32(13,95) <i>a**c*</i>	36,489	0,000
Lámina 2	50,11 (13,37)	55,83 (11,04)	71,23 (8,85) <i>a**c*</i>	27,870	0,000
Lámina 3	31,00 (8,94)	27,67 (6,95)	42,16 (7,11) <i>a**c**</i>	16,211	0,000
Índice de interferencia	2,96 (5,82)	-4,09 (8,69)	0,94 (8,52)	1,134	NS

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p<0,05$; *a*** = $p<0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p<0,05$; *b*** = $p<0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p<0,05$; *c***= $p<0,00$).

Estos resultados indican que el menor rendimiento de los pacientes en la lámina 3 está probablemente determinado por un problema de enlentecimiento y/o dificultad articulatoria que está ya presente en las láminas anteriores. Con el objeto de valorar la posible influencia de estas variables, llevamos a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA) con las puntuaciones en la lámina 1 como covariante. La covariante fue significativa ($F(2,16)= 18,212$; $p= 0,000$) eliminando las diferencias significativas entre los grupos. Es decir, se corrobora que las diferencias observadas en el rendimiento entre pacientes y controles en la lámina 3 son explicadas, al menos en parte, por el enlentecimiento cognitivo y el déficit articulatorio que padecen.

Con respecto a los errores, éstos fueron muy escasos y siempre se corrigieron ante la advertencia del examinador. Ante la mínima variabilidad de estos datos, no consideramos necesario realizar un análisis por separado de los mismos.

Fluidez verbal ante consignas

En la tabla 31, se muestran las medias y desviaciones típicas, tanto para los dos grupos de pacientes como para el grupo control, para las tres consignas de fluidez verbal: consignas fonética (letras), semántica (animales) y gramatical (acciones).

Dado que en la tarea de fluidez verbal ante consignas fonéticas se evalúa la ejecución ante tres letras (F, A y S) durante un minuto cada una, utilizamos la media de los tres ensayos como medida de la ejecución, a fin de facilitar la equivalencia en la comparación de puntuaciones con las otras dos consignas en las que se realizan un único ensayo.

Los pacientes FA muestran un rendimiento alterado con respecto a los controles en las tres tareas de fluidez. Sin embargo, los pacientes LOFA sólo presentan déficit en la fluidez de acciones (ver figura 14).

Tabla 31. Tareas de fluidez verbal ante consignas

	Pacientes FA (n=29)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=31)	F	p
Fluidez fonética	8,62 (2,55)	10,38 (4,03)	12,62 (2,57) <i>a**</i>	15,835	0,000
Fluidez semántica	18,76 (4,87)	19,57 (3,46)	23,77 (4,19) <i>a**</i>	9,679	0,000
Fluidez de acciones	13,59 (4,56)	12,71 (6,75)	20,23 (5,45) <i>a**c*</i>	12,766	0,000

Nota. En las casillas se presenta el promedio de palabras correctas producidas en un minuto. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** = $p < 0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p < 0,05$; *b***= $p < 0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p < 0,05$; *c***= $p < 0,00$).

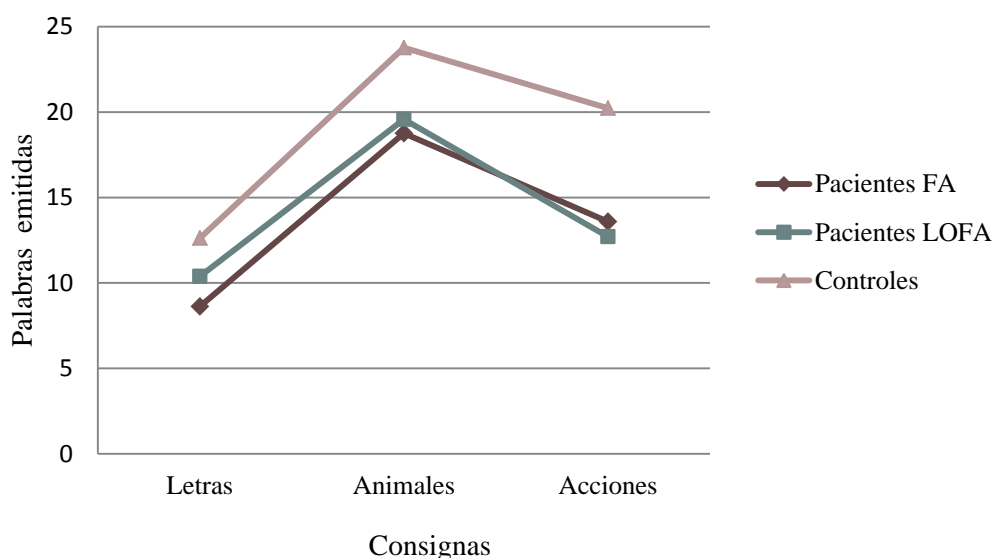


Fig. 14. Tareas de fluidez verbal ante consignas: pacientes FA y LOFA

Se produjeron escasas intrusionas y perseveraciones, por lo que no se analizaron por separado, aunque sí se eliminaron del cálculo de palabras correctas.

La ejecución en estas tareas puede estar influenciada por las dificultades articulatorias y por el enlentecimiento. En el caso del grupo de pacientes LOFA, el hecho de que realicen sin problemas las versiones fonética y semántica, estando el rendimiento alterado únicamente en la tarea de fluidez de acciones, es indicativo, en sí mismo, de que el déficit mostrado no se debe a la disartria ni al enlentecimiento generalizado. En los pacientes con FA de inicio normal el déficit se produce en todas las modalidades. En este caso, por tanto, se realizaron análisis complementarios para determinar la posible influencia de los factores señalados.

En primer lugar, formamos dos subgrupos de pacientes, en función de la puntuación obtenida en el ítem de disartria de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa. Si bien todos los pacientes muestran algún grado de afectación, la gravedad es muy variable. Aquellos pacientes sin afectación o con una afectación leve constituyen el subgrupo que denominamos “sin disartria” y aquellos que presentaban una disartria moderada-grave constituyen el subgrupo “con disartria”. Tal y como se puede observar

en el tabla 32, se mantiene la equivalencia de ambos subgrupos en edad, educación y estado cognitivo general (MMSE), con respecto al grupo control. Tampoco difieren significativamente entre sí en ninguna de estas variables ni en la edad de comienzo de la enfermedad.

Tabla 32. Características clínicas y demográficas de los dos subgrupos de pacientes FA, formados en función de la gravedad de la disartria

	Pacientes sin disartria (n = 15)	Pacientes con disartria (n= 14)	Controles (n = 31)	F	p
Edad	26,53 (9,03)	35,14 (11,41)	30,35 (8,34)	3,119	NS
Años de estudio	12,47 (3,79)	12,07 (4,55)	13,55 (3,23)	0,923	NS
MMSE	29,00 (1,51)	28,86 (1,10)	29,23 (1,06)	0,509	NS
Edad de comienzo	14,73 (6,14)	14,57 (7,46)	NP	0,004	NS
Duración enfermedad	11,80 (6,80)	20,57 (9,18)	NP	8,636	0,007

Nota. El subgrupo de pacientes “sin disartria” presenta la puntuación de 1 (normal-leve) en el ítem de disartria y el subgrupo “con disartria” presenta puntuaciones de 2 (moderado), 3 (grave) ó 4 (severa incapacidad). NP= no procede.

Se llevó a cabo un ANOVA de un factor con tres niveles con el fin de comparar la ejecución de los pacientes con disartria, sin disartria y el grupo control en cada tarea. El efecto grupo fue estadísticamente significativo en las tres tareas. En la tabla 33, se indican los niveles de significación de los contrastes *post hoc* (HSD de Tukey).

Tabla 33. Fluidez verbal ante consignas: pacientes (FA) con y sin disartria

	Pacientes sin disartria (n = 15)	Pacientes con disartria (n= 14)	Controles (n = 31)	F	p
Fluidez fonética	8,98 (3,02) *	8,24 (1,95) *	12,62 (2,57)	18,508	0,000
Fluidez semántica	20,53 (5,49)	16,86 (3,33) *	23,77 (4,19)	12,404	0,000
Fluidez de acciones	14,27 (4,35) **	12,86 (4,83) *	20,23 (5,45)	13,174	0,000

Nota. Se señala, cuando procede, las diferencias significativas en los contrastes *post hoc*. (*) p= 0,000, con respecto a los controles. (**) p= 0,001, con respecto a los controles.

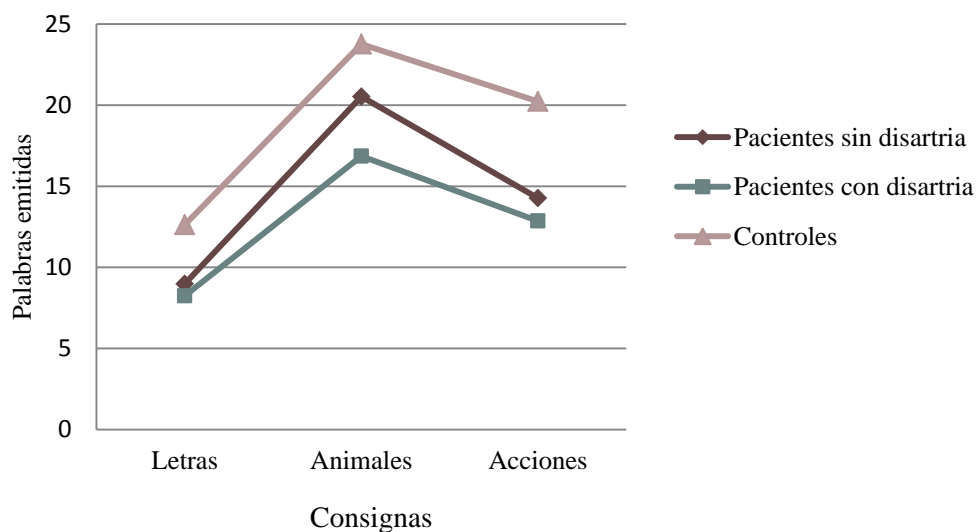


Fig. 15. Tareas de fluidez verbal ante consignas: pacientes FA con y sin disartria

Tal y como se observa en la tabla 33, tanto en la fluidez fonética como en la fluidez de acciones, se mantuvieron las diferencias significativas de ambos subgrupos con respecto al grupo de controles. Este resultado sugiere que existe una alteración en ambas tareas independientemente del déficit motor del habla. En cambio, no se produjeron diferencias significativas entre el grupo sin disartria y los controles en la tarea de fluidez semántica aunque sí se objetivaron diferencias entre el grupo con disartria y el grupo control (figura 15). Estos resultados sugieren que el déficit objetivado inicialmente en esta tarea está contaminado por la disartria que presentan algunos pacientes. Por otra parte, el hecho de que la fluidez semántica esté preservada en el grupo de pacientes sin disartria, confirma que las alteraciones de este grupo en las otras dos tareas (fluidez fonética y fluidez de acciones) no pueden ser atribuibles a la respuesta oral, dado que todas las tareas tienen una demanda motora equivalente.

En segundo lugar, estudiamos la posible relación entre los déficits observados y un entrecimiento generalizado. Con este objetivo, realizamos análisis correlacionales entre las medidas de fluidez verbal y el tiempo de reacción (TR) simple. Ninguno de los tres análisis realizados mostró significación estadística (tabla 34).

Tabla 34. Correlaciones entre las medidas de fluidez verbal ante consignas y tiempo de reacción simple en el grupo de pacientes FA

n =22		FAS	Animales	Acciones
Tiempo de reacción simple	Correlación de Pearson	- 0,414	- 0,336	- 0,399
	Significación bilateral	0,055	0,126	0,066

3.1.1.4. MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE

Textos (WMS-III)

En el recuerdo inmediato, los pacientes tardíos mostraron un rendimiento significativamente inferior a los controles. En el caso de los pacientes de inicio clásico se obtuvo una significación marginal ($p= 0,053$). La covariable “edad” resultó significativa (excepto en el reconocimiento), sin embargo, se mantuvieron las diferencias entre los grupos. Además, los pacientes de inicio tardío presentaron un rendimiento alterado en el porcentaje de retención, tanto en comparación con los controles como con los pacientes clásicos (ver tabla 35 y figura 16).

Tabla 35. Textos (WMS-III)

	Pacientes FA (n=19)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n=31)	F	p
RI (h ^a A + h ^a B ensayos 1 y 2)	39,26 (12,79)	31,57 (11,76)	46,87 (9,45) c*	6,344 †	0,010
Aprendizaje (h ^a B ensayo 1-2)	5,74 (4,08)	4,00 (1,83)	4,94 (2,41)	0,409	NS
Recuerdo tras demora	26,74 (8,91)	16,57 (7,46)	29,94 (7,66)	2,450	NS
% retención	88,80 (9,29)	68,64 (16,55) b*	87,49 (12,38) c*	4,483	0,016
Reconocimiento	24,84 (4,83)	24,14 (5,05)	27,10 (2,43)	2,734	NS

Nota. (†) Estadístico de Welch. (RI): recuerdo inmediato. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (a* = $p < 0,05$; a** = $p < 0,00$); Pacientes FA y LOFA (b* = $p < 0,05$; b** = $p < 0,00$); Controles y pacientes LOFA (c* = $p < 0,05$; c** = $p < 0,00$).

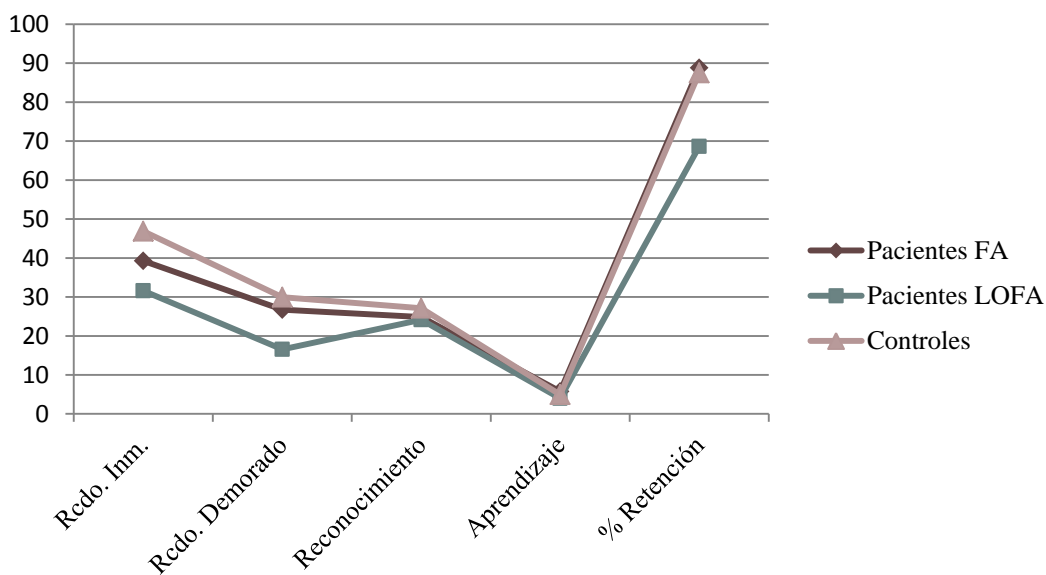


Figura 16. TEXTOS: recuerdo inmediato y tras demora, aprendizaje, porcentaje de retención y reconocimiento: pacientes FA y LOFA

Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC)

Tal y como puede observarse en la tabla 36, los resultados indican que tanto los pacientes de inicio clásico como los controles muestran un rendimiento análogo en todas las variables estudiadas en esta tarea (ensayos de aprendizaje, interferencia proactiva y recuerdo tras demora corta y larga). En los pacientes de inicio tardío, a pesar de que presentan sistemáticamente puntuaciones inferiores a los pacientes de inicio clásico y controles, únicamente se obtiene una significación estadística en el recuerdo a corto plazo con claves semánticas. Obsérvese, que en el recuerdo libre la ejecución de este grupo es también considerablemente inferior aunque no se alcanza el nivel de significación, posiblemente debido a la alta varianza (ver figura 17). Con respecto a los dos tipos de estrategias de recuperación de información que tiene en cuenta el test (estrategias seriales y semánticas), no apreciamos diferencias en el uso de las mismas entre los grupos.

Tabla 36. TAVEC: aprendizaje y recuerdo

	Pacientes FA (n = 10)	Pacientes LOFA(n= 7)	Controles (n = 29)	F	p
Ensayos de aprendizaje (lista A)					
Ensayo 1	7,60 (1,08)	6,43 (1,90)	7,45 (1,74)	0,592	NS
Ensayo 2	10,30 (2,97)	10,71 (2,43)	11,83 (2,47)	1,296	NS
Ensayo 3	13,00 (2,00)	11,71 (2,75)	13,34 (1,99)	0,327	NS
Ensayo 4	13,20 (2,44)	12,43 (2,76)	14,07 (1,83)	1,014	NS
Ensayo 5	13,90 (1,85)	12,71 (2,63)	14,76 (1,55)	2,404†	NS
Total 5 ensayos	58,00 (8,11)	54,00 (11,55)	61,48 (7,51)	1,161	NS
Interferencia proactiva					
Lista B	6,60 (2,12)	5,00 (2,31)	6,76 (2,06)	0,671	NS
Recuerdo con demora (a corto plazo)					
Libre	13,60 (1,84)	9,43 (4,24)	13,90 (1,95)	3,518†	NS
Con claves semánticas	13,10 (2,28)	11,29 (3,04)	14,48 (1,41) c*	4,683†	0,034
Recuerdo con demora (a largo plazo)					
Recuerdo libre	13,90 (2,87)	10,71 (4,68)	14,55 (1,66)	2,302†	NS
Con claves semánticas	14,10 (2,18)	11,57 (4,16)	14,72 (1,53)	2,071†	NS
Reconocimiento	15,70 (0,48)	14,86 (1,46)	15,66 (0,67)	1,028†	NS

Nota. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (a*= p<0,05; a** =p<0,00); Pacientes FA y LOFA (b*= p<0,05; b**= p<0,00); Controles y pacientes LOFA (c*= p<0,05; c**= p<0,00).

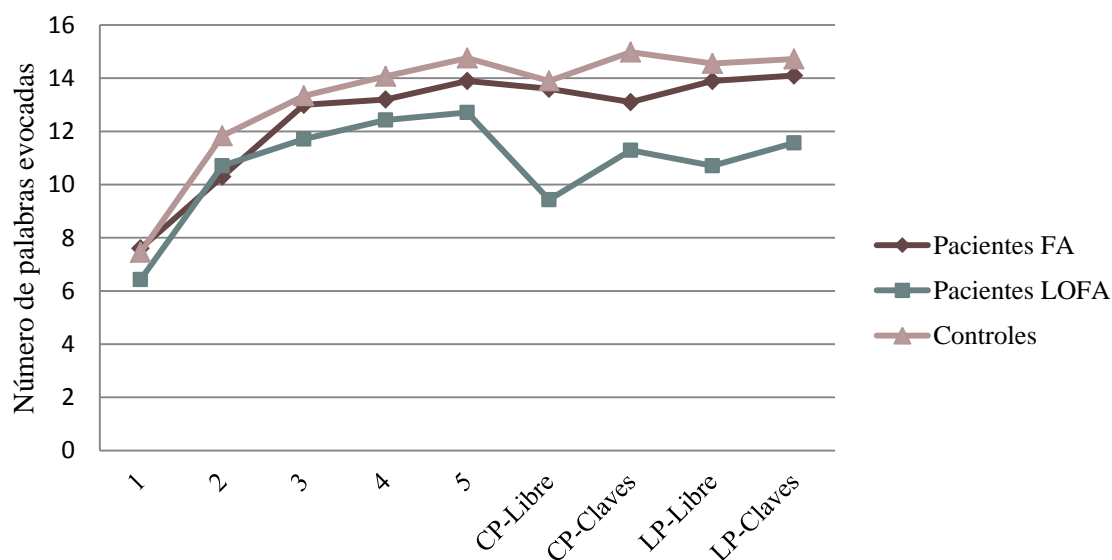


Figura 17. TAVEC: aprendizaje y recuerdo con demora (libre y con claves): pacientes FA y LOFA

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

Presentamos, a continuación, los datos de los pacientes que realizaron la versión de la tarea con cinco ensayos de aprendizaje (tabla 37). Se objetivó un rendimiento similar de ambos grupos de pacientes y controles en todos los ensayos de aprendizaje y en el recuerdo tras demora (figura 18). En cuanto al reconocimiento, todos los participantes, mostraron un rendimiento óptimo consiguiendo el máximo de aciertos [M (Dt)= 2 (0)].

Tabla 37. 10/36 SRT: 5 ensayos de aprendizaje

	Pacientes FA (n = 14)	Pacientes LOFA (n= 6)	Controles (n = 22)	F	p
Ensayos de aprendizaje					
Ensayo 1	6,79 (1,05)	6,17 (0,75)	6,50 (1,66)	1,068†	NS
Ensayo 2	6,64 (1,78)	5,50 (1,87)	7,73 (1,98)	2,621	NS
Ensayo 3	8,29 (1,54)	6,33 (2,94)	9,00 (1,23)	2,924†	NS
Ensayo 4	8,79 (1,25)	7,00 (2,28)	8,95 (1,53)	2,196	NS
Ensayo 5	9,00 (1,11)	7,67 (2,58)	9,55 (1,06)	2,181†	NS
Total 5 ensayos	39,57 (5,06)	32,50 (8,31)	41,73 (6,20)	2,431	NS
Recuerdo tras demora	8,93 (1,14)	7,33 (2,34)	9,41 (1,05)	2,584†	NS

Nota. (†) Estadístico de Welch. En las casillas se recoge el número de fichas colocadas correctamente. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (a* = p<0,05; a** = p<0,00); Pacientes FA y LOFA (b* = p<0,05; b** = p<0,00); Controles y pacientes LOFA (c* = p<0,05; c** = p<0,00).

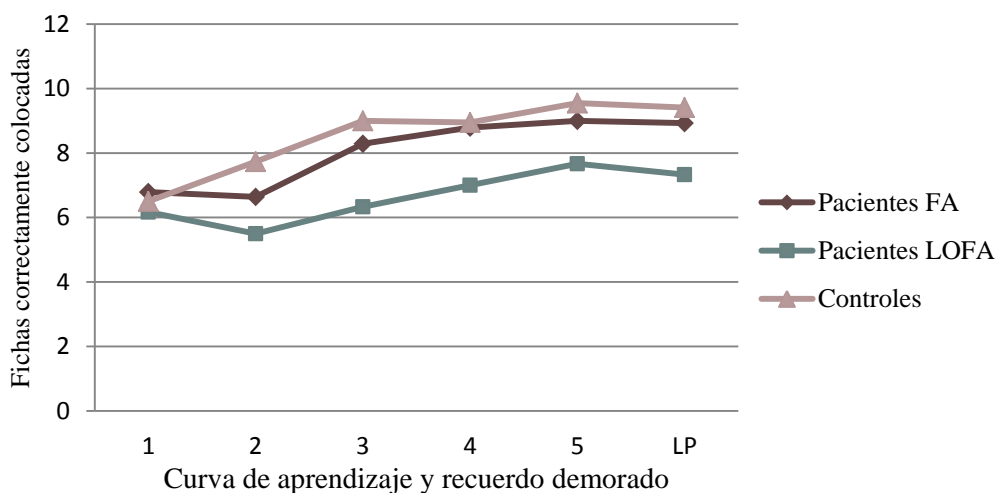


Figura 18. 10/36 SRT: ensayos de aprendizaje y recuerdo espontáneo: pacientes FA y LOFA

3.1.1.5. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test de Orientación de Líneas (JLOT)

En la tabla 38, se presentan los datos obtenidos en la prueba de procesamiento visoespacial. Como puede apreciarse, ambos grupos de pacientes presentan un rendimiento similar al grupo control.

Tabla 38. Test de Orientación de Líneas (JLOT)

	Pacientes FA (n = 19)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n = 31)	F	p
Ítems 1-15	13,37 (1,38)	12,86 (3,13)	14,03 (1,14)	1,795†	NS

Nota. (†) Estadístico de Welch.

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

En la tabla 39, recogemos los datos obtenidos en la tarea visoperceptiva de reconocimiento de caras no familiares. A pesar de que ambos grupos de pacientes alcanzan puntuaciones similares, sólo objetivamos diferencias significativas entre los pacientes FA y los controles.

Tabla 39. Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

	Pacientes FA (n= 19)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n= 31)	F	p
Puntuación total	45,16 (4,38)	45,14 (5,37)	48,74 (3,25) <i>a*</i>	5,519	0,007

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p < 0,05$; *a***= $p < 0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p < 0,05$; *b***= $p < 0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p < 0,05$; *c***= $p < 0,00$).

Con el propósito de valorar la posible influencia de los trastornos oculomotores en el rendimiento en esta prueba, correlacionamos la puntuación total en los ítems de trastornos oculomotores, de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, con la puntuación obtenida en la en el FRT (para el grupo FA). Los resultados no alcanzaron significación

estadística ($r=-0,157$; $p=0,646$), lo cual nos indica que estas variables no guardan una relación lineal relevante.

Revised Minnesota Paper Form Board Test

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en el número de aciertos (tabla 40).

Tabla 40. Test de Minnesota

	Pacientes FA (n= 9)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n= 30)	F	p
Aciertos	8,00 (2,65)	7,86 (2,85)	9,33 (2,01)	0,909	NS

Test de Construcción de Cubos (WAIS-III)

Tres pacientes FA no pudieron realizar este Test debido al déficit motor que presentaban. Otros diez pacientes no realizaron la tarea puesto que se les administró el protocolo corto de valoración neuropsicológica en su forma A, donde este test no estaba incluido (ver apartado 2.3.1).

Se interrumpió la ejecución de tres pacientes FA, tres pacientes LOFA y un control tras realizar tres diseños erróneos consecutivos. Todos estos participantes elaboraron hasta el diseño 9 de la prueba. Para evitar la reducción de la muestra, eliminaremos el último diseño del test (diseño 10) de los análisis estadísticos.

En la tabla 41 se muestran los resultados en las puntuaciones totales en el Test, tanto en tiempo estándar como en el extenso. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en todas las condiciones. Además, en el tiempo extendido, los pacientes de inicio tardío rinden significativamente peor que los de inicio clásico.

Tabla 41. Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): puntuación total

	Pacientes FA (n= 15)	Pacientes LOFA(n= 7)	Controles (n= 31)	F	p
TEs (60''ó120'')	45,27 (8,25)	38,71 (10,95)	52,55 (4,20) <i>a* c**</i>	9,489†	0,003
TEEx(120''ó180'')	49,60 (6,67)	42,00 (11,55)	54,19 (3,48) <i>a*b* c**</i>	6,303†	0,013

Nota. (TEs): tiempo estándar; (TEEx): tiempo extendido. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p<0,05$; *a*** = $p<0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p<0,05$; *b***= $p<0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p<0,05$; *c***= $p<0,00$).

En la tabla 42, presentamos los resultados obtenidos tras analizar por separado los diseños, agrupados en función de la complejidad espacial y la integración visual que demandan. Se obtuvieron diferencias significativas en los diseños complejos, donde ambos grupos de pacientes presentan puntuaciones inferiores al grupo control. De nuevo, en el tiempo extenso los pacientes de inicio tardío muestran puntuaciones significativamente inferiores a los pacientes FA.

Tabla 42. Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): diseños simples y complejos

Puntuación en diseños de baja complejidad (ítems 1, 4, 6)					
	Pacientes FA (n = 16)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n = 31)	F	p
TEs (60''ó120'')	16,38 (1,75)	16,14 (1,57)	17,00 (0,00)	2,682*	NS
TEEx (120''ó180'')	16,81(0,75)	16,71 (0,76)	17,00 (0,00)	1,827*	NS
Puntuación en diseños de alta complejidad (ítems 2, 3, 5, 7, 8, 9)					
	Pacientes FA (n = 15)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n = 31)	F	p
TEs (60''ó120'')	28,53 (7,92)	22,57 (10,15)	35,55 (4,20) <i>a* c**</i>	9,517†	0,003
TEEx (120''ó180'')	32,60 (6,67)	25,29 (11,10)	37,19 (3,48) <i>a* b*c**</i>	6,397†	0,012

Nota. (TEs): tiempo estándar; (TEEx): tiempo extendido. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal. (*) Aunque existe varianzas no homogéneas, se incluye el estadístico F, por imposibilidad de calcular estadístico de Welch (por ausencia de varianza en un grupo). (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p<0,05$; *a*** = $p<0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p<0,05$; *b***= $p<0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p<0,05$; *c***= $p<0,00$).

En la tabla 43 se muestran los tiempos promedios invertidos en las tareas de control realizadas con cuatro y nueve cubos. Los déficits en la ejecución y rapidez motoras se

reflejan en un significativo enlentecimiento por parte de los pacientes. En ningún caso se cometieron errores.

Tabla 43. Test de Construcción con Cubos (WAIS-III): tiempo invertido en las tareas de control

	Pacientes FA (n = 16)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n = 31)	F	p
4 cubos	17,34 (12,04)	12,39 (6,54)	5,01 (2,01) <i>a** c*</i>	11,777 †	0,002
	Pacientes FA (n = 14)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n = 31)	F	P
9 cubos	28,90 (9,10)	28,79 (14,03)	9,59 (2,63) <i>a** c**</i>	34,375 †	0,000
Tiempo total	42,80 (13,40)	41,18 (20,19)	14,59 (3,62) <i>a** c**</i>	33,681 †	0,000

Nota. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA (*a**= $p<0,05$; *a*** = $p<0,00$); Pacientes FA y LOFA (*b**= $p<0,05$; *b***= $p<0,00$); Controles y pacientes LOFA (*c**= $p<0,05$; *c***= $p<0,00$).

A continuación, estudiamos la relación entre la ejecución en la tarea visoconstructiva y el rendimiento en la tarea control, las tareas visoespaciales y visoperceptivas. Como puede observarse en la tabla 44, ninguna de las medidas estudiadas correlacionó significativamente con la ejecución en el test de Cubos (WAIS-III) en ninguno de los grupos de pacientes.

Tabla 44. Correlaciones entre la ejecución de los pacientes FA y LOFA en el Test de Construcción de Cubos (puntuación en diseños complejos en tiempo extenso) y las tareas de control, tareas visoperceptiva y visoespacial.

Pacientes FA				
		Tarea control ‡	JLOT (ítems 1-15)	FRT
Diseños complejos n = 15	Coefficiente de Pearson	0,019	-0,313	-0,029
	Significación (bilateral)	0,949	0,255	0,920
Pacientes LOFA				
Diseños complejos n = 7	Coefficiente de Pearson	-0,355	0,505	0,349
	Significación (bilateral)	0,435	0,248	0,443

Nota. (‡) Correlación con tiempo total en tareas control (4 + 9 cubos)

3.1.1.6. LENGUAJE

Test de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)

LLevamos a cabo un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas). El factor intra-sujetos fue el tipo de tarea (denominación de sustantivos vs. acciones), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y la variable dependiente era el número de aciertos. Dado que en la tarea de denominación de sustantivos se evalúa la ejecución en 40 ítems, utilizamos la media de puntuación obtenida dividido por dos como medida de la ejecución, a fin de facilitar la equivalencia en la comparación de puntuaciones con la tarea de denominación de acciones (en las que se evalúan 20 ítems).

Se obtuvieron efectos significativos para el factor grupo ($F(2,56)= 4,825$; $p= 0,012$) y para el tipo de tarea ($F(1,56)= 5,968$; $p= 0,018$). No se obtuvo efecto significativo para la interacción de grupo x tarea ($F(2,56)= 2,511$; $p= 0,090$). Los análisis *post hoc* indican que los pacientes de inicio tardío rinden significativamente peor que los controles ($p= 0,005$). La tarea de denominación de acciones es, en términos generales, significativamente más difícil que la denominación de sustantivos ($p= 0,018$). En la tabla 45, pueden observarse las medias y desviaciones típicas de cada uno de los grupos en estas tareas.

Tabla 45. Denominación: sustantivos y acciones

	Pacientes FA (n = 21)	Pacientes LOFA (n= 7)	Controles (n = 31)
Sustantivos	19,64 (0,53)	18,57 (1,17)	19,61 (0,51)
Acciones	17,48 (6,01)	15,57 (7,04)	19,74 (0,45)

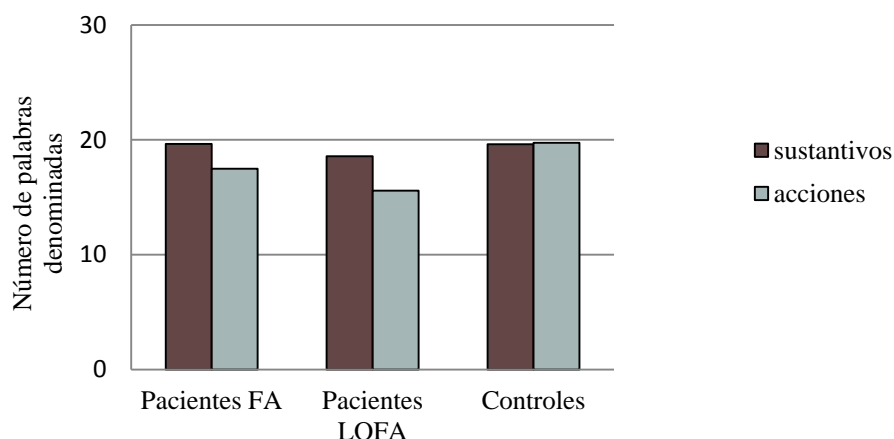


Figura 19. Denominación de sustantivos y acciones: pacientes FA y LOFA

Estudiamos la relación entre la ejecución de los pacientes LOFA en esta tarea y el rendimiento en la tarea visoperceptiva (FRT). La correlación no alcanzó significación estadística ($r = -0,276$; $p = 0,549$); es decir, estas variables no guardan una relación lineal relevante.

Generación de acciones por asociación semántica (GAAS)

Realizamos un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas) para estudiar las posibles diferencias entre pacientes y controles en la ejecución de esta tarea con los tres subtipos de sustantivos utilizados (sustantivos de acción con y sin derivados morfológicos y sustantivos cognitivos con derivado morfológico). El tipo de sustantivo fue el factor intra-sujetos, como factor inter-sujetos introducimos el grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y como variable dependiente analizamos el número de errores. En la tabla 46 se recogen las puntuaciones (medias y desviaciones típicas) obtenidas por cada uno de los grupos.

Se obtuvo un efecto significativo para el factor grupo ($F(2,56) = 8,076$; $p = 0,001$), y para el tipo de tarea ($F(1,56) = 18,879$; $p = 0,000$), aunque la interacción de grupo x tarea no alcanzó significación estadística ($F(2,56) = 1,841$; $p = 0,168$). Los análisis a

posteriori revelan que, tanto los pacientes de inicio clásico como tardío, cometen significativamente más errores que los controles ($p= 0,037$ y $p= 0,001$, respectivamente). Por último, se objetiva un mayor número de errores en la generación de acciones ante sustantivos cognitivos que ante los otros dos tipos de sustantivos ($p= 0,000$, en ambos casos). Este efecto se da de forma similar en los tres grupos de participantes (ver figura 20).

Tabla 46. Generación de acciones por asociación semántica: errores

	Pacientes FA (n= 21)	Pacientes LOFA(n= 7)	Controles (n= 31)
Acción no derivados morfológicos	1,29 (2,19)	3,29 (3,86)	0,23 (0,76)
Acción derivados morfológicos	1,57 (2,52)	2,29 (2,49)	0,23 (0,50)
Cognitivos derivados morfológicos	2,38 (3,04)	4,43 (3,95)	0,68 (1,17)

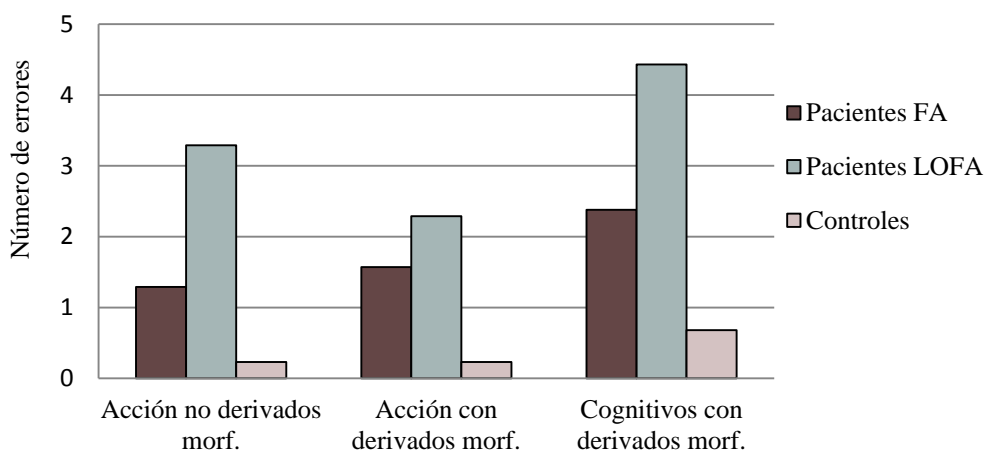


Figura 20. GAAS: pacientes FA y LOFA

En cuanto al tipo de errores, no apreciamos diferencias entre los grupos, por lo que no se analizaron por separado. Se observó una tendencia generalizada a cometer errores que consistían en evocar sustantivos o adjetivos asociados semánticamente al sustantivo dado, suponiendo estos errores el 79% del total. Por otro lado, el 19% del total de errores lo constituían las construcciones de frases cortas. Los demás tipos de

errores fueron muy ocasionales. Hay que destacar que tan sólo un control cometió un error de inhibición (ante el sustantivo “*error*” dijo “*errar*”).

Test de Resolución de Anáforas (TRA)

Ejecutamos un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas). El factor intra-sujetos fue el tipo de tarea (anáforas simples vs. anáforas ambiguas), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y la variable dependiente era el número de aciertos.

Se obtuvieron efectos significativos para el factor grupo ($F(2,55)= 3,699$; $p= 0,031$) y para el factor tarea ($F(1,55)= 33,645$; $p= 0,000$). La interacción de grupo x tarea no fue significativa aunque se observó una tendencia a la significación estadística ($F(2,55)= 3,092$; $p= 0,053$). Los pacientes LOFA tienen puntuaciones significativamente inferiores a los pacientes FA y los controles ($p= 0,047$ y $p= 0,028$, respectivamente). Las anáforas ambiguas son significativamente más complejas ($p= 0,000$). Dado que la interacción alcanzó una significación marginal, realizamos los correspondientes análisis a posteriori. Estos análisis mostraron que los pacientes LOFA rinden de forma similar a los otros dos grupos en las frases simples, pero presentan un rendimiento significativamente inferior a estos en las frases ambiguas (figura 21). Sin embargo, los FA de inicio clásico no se diferencian de los controles en ninguna de las tareas. En la tabla 47, pueden observarse las medias y desviaciones típicas de cada uno de los grupos en estas tareas.

Tabla 47. Anáforas: aciertos

	Pacientes FA (n= 20)	Pacientes LOFA(n= 7)	Controles (n= 31)
Frases simples	9,75 (0,44)	9,71 (0,49)	9,90 (0,30)
Frases ambiguas	9,10 (0,91)	7,71 (2,43) <i>b*</i>	9,00 (1,03) <i>c*</i>

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA ($a^*= p<0,05$; $a^{**}= p<0,00$); Pacientes FA y LOFA ($b^*= p<0,05$; $b^{**}= p<0,00$); Controles y pacientes LOFA ($c^*= p<0,05$; $c^{**}= p<0,00$).

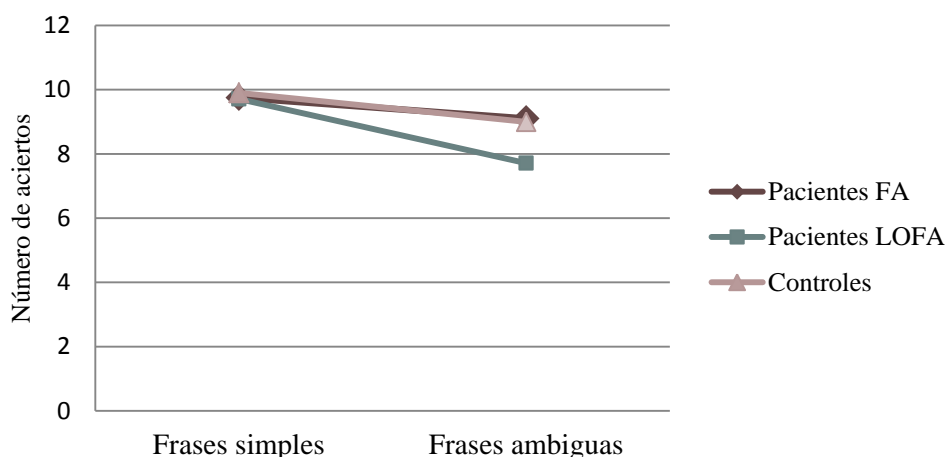


Figura 21. TRA: pacientes FA y LOFA

Test de Compresión de Oraciones de Relativo (*TCOR*)

Realizamos un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas). El factor intra-sujetos fue el tipo de oración (control vs. relativa de sujeto vs. relativa de objeto), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y la variable dependiente era el número de aciertos. En la tabla 48, recogemos las medias y desviaciones típicas de cada uno de los grupos en las distintas condiciones.

No se obtuvo significación estadística en el efecto principal de grupo aunque se observó una tendencia a la significación ($F(2,44)= 3,147$; $p= 0,053$). El efecto del tipo de tarea sí resultó significativo ($F(1,44)= 84,450$; $p= 0,000$) sin obtener significación en la interacción grupo x tarea ($F(2,44)= 2,735$; $p= 0,076$). Los análisis post hoc demostraron que se rinde peor en las oraciones de objeto (frases tipo 3) que en los otros dos tipos de oraciones ($p= 0,000$, en ambos casos). Este efecto se da por igual en los tres grupos de participantes.

Dada la tendencia estadística obtenida en el efecto principal de grupo y observando los datos descriptivos, realizamos los análisis a posteriori. Los resultados indican que los tres grupos de participantes rinden de forma similar en la comprensión

de las oraciones de control (tipo 1) y las oraciones de sujeto (tipo 2). Sin embargo, como se observa en la figura 22, los pacientes FA rinden significativamente peor que los controles en las frases de objeto (tipo 3; $p= 0,022$).

Tabla 48. Oraciones de relativo: aciertos

	Pacientes FA (n= 10)	Pacientes LOFA (n=7)	Controles (n= 30)
Frases tipo 1 (control)	9,80 (0,42)	9,14 (1,22)	9,90 (0,31)
Frases tipo 2 (sujeto)	9,60 (0,52)	9,14 (0,69)	9,60 (0,68)
Frases tipo 3 (objeto)	4,30 (2,16)	5,71 (2,69)	6,53 (2,68) <i>a*</i>

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes FA ($a^*= p<0,05$; $a^{**}=p<0,00$); Pacientes FA y LOFA ($b^*= p<0,05$; $b^{**}= p<0,00$); Controles y pacientes LOFA ($c^*= p<0,05$; $c^{**}= p<0,00$).

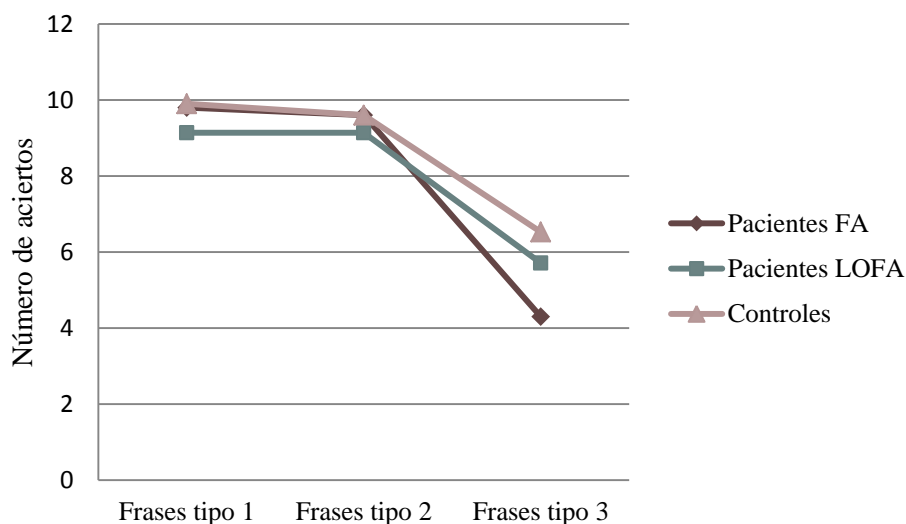


Figura 22. TCOR: pacientes FA y LOFA

3.1.1.7. EFECTO DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Con el propósito de controlar el efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes, realizamos ANCOVAs, con las puntuaciones obtenidas en el Inventario de depresión (BDI) como covariante, en todas aquellas tareas en las que se objetivaron diferencias significativas entre los grupos. En el anexo 7, se incluyen los resultados pormenorizados de estos análisis.

Para el grupo de pacientes de inicio clásico, la depresión, únicamente, tuvo un efecto significativo como covariable en el recuerdo inmediato del subtest de Textos ($F(1,47)= 7,047$; $p=0,011$), tarea en la que objetivamos una tendencia a la significación estadística. Para el grupo de inicio tardío, la depresión alcanzó un efecto significativo en el subtest de Textos [recuerdo inmediato ($F(1,35)= 12,623$; $p=0,001$) y porcentaje de retención $F(1,35)= 9,547$; $p=0,004$] y en el Test de Cubos [diseños complejos ($F(1,31)= 7,488$; $p= 0,010$)]. En todos los casos, se mantuvieron las diferencias observadas entre los grupos [$F(1,35)= 5,668$; $p= 0,023$]; ($F(1,35)= 4,676$; $p= 0,038$) y ($F(1,31)= 9,021$; $p= 0,005$), respectivamente].

3.1.2. ESTUDIO DE PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-NO FA)

A continuación, vamos a estudiar al grupo de pacientes que no presentan el genotipo de Ataxia de Friedreich (pacientes EOCA-No FA) en comparación con el grupo de pacientes que sí presenta dicho genotipo (pacientes FA) con inicio clásico y el grupo de control. Al igual que en el apartado anterior, incluiremos en las tablas un resumen de los resultados de los análisis *post hoc*. Los resultados pormenorizados de dichos análisis podrán consultarse en el anexo 5.

3.1.2.1. SCREENING GLOBAL: ESTADO COGNITIVO GENERAL Y ESTADO DE ÁNIMO

Se objetivaron diferencias significativas en el MMSE y en la puntuación escalar del Test de Información. En el caso del MMSE, el grupo EOCA-No FA obtuvo puntuaciones significativamente inferiores a las de los otros dos grupos, pero todos los sujetos superaron la puntuación de 24, considerada como punto de corte entre la normalidad y deterioro cognitivo indicativo de demencia. Asimismo, se obtuvieron diferencias significativas en el grupo EOCA-No FA en el test de Información, pero únicamente con respecto al grupo de controles.

Con el objetivo de controlar el posible efecto de esta variable sobre el rendimiento cognitivo, llevaremos a cabo análisis de covarianza. A lo largo del texto, en aquellas tareas en las que se objetiven diferencias entre los grupos, se indicará, únicamente, los casos en que la covariable “Test de Información” resulte estadísticamente significativa. Se podrán consultar en el anexo 8 los resultados pormenorizados de los ANCOVAs realizados.

En cuanto al estado de ánimo, se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes y controles en la puntuación global del Inventario de Depresión de Beck. En el grupo control las puntuaciones eran indicativas de ausencia de depresión, mientras que en ambos grupos de pacientes eran indicativas de depresión leve. Las pruebas post-hoc objetivaron tan solo diferencias significativas en el grupo de FA con respecto a los controles.

Tabla 49. Escalas generales del estado cognitivo y del estado de ánimo

	Pacientes FA (n=29)	Pacientes No FA (n=12)	Controles (n=31)	F	p
Mini-Mental State Examination (MMSE)	28,93 (1,31)	27,50 (1,51) <i>b*</i>	29,23 (1,06) <i>a**</i>	8,56	0,000
Test de Información WAIS-III (puntuación escalar)	9,03 (3,16)	7,67 (2,99)	10,42 (2,50) <i>a*</i>	4,404	0,016
Inventario de depresión BDI (puntuación total)	12,14(10,73)	9,08 (7,79)	6,03 (6,31) <i>c*</i>	3,792	0,027

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p<0,05$; *a*** $p<0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p<0,05$; *b*** $p<0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p<0,05$; *c*** $p<0,00$).

En la tabla 50, se presenta la distribución y el porcentaje de pacientes y controles para cada uno de los rangos de depresión que tiene en cuenta el BDI.

Tabla 50. Distribución de pacientes y controles según las puntuaciones en el BDI

	Pacientes FA (n= 29)		Pacientes No FA (n=12)		Controles (n=31)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Normal	16	55,2	6	50	26	83,9
Depresión leve	6	20,7	3	25	2	6,5
Depresión moderada	3	10,3	2	16,7	1	3,2
Depresión severa	4	13,8	1	8,3	2	6,5

Como puede observarse, tan sólo tres pacientes EOCA-No FA presentan una depresión moderada-severa, al igual que en el grupo control. En el grupo de pacientes FA, la presencia de depresión moderada-severa es mayor, ya que se objetiva en siete pacientes. En cualquier caso, analizaremos la posible influencia del estado de ánimo en el rendimiento cognitivo (apartado 3.1.2.7).

3.1.2.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, ATENCIÓN Y MEMORIA DE TRABAJO

Tests de tiempos de reacción simple y con interferencia (PC-Vienna-System)

En la tabla 51 presentamos los resultados obtenidos en la tarea de tiempo de reacción simple y con interferencia (PC-Vienna System). Comparamos los tiempos de reacción promedios de los pacientes y controles, tanto en su componente de decisión como en su componente motor.

Objetivamos diferencias significativas en todos los componentes medidos tanto en el tiempo de reacción simple como con interferencia. Tal como vimos en el estudio anterior, los pacientes FA consumen mayores tiempos que los controles. El mismo resultado se obtuvo para el grupo EOCA-No FA. Sin embargo, ambos grupos de pacientes (FA y EOCA-No FA) obtienen un rendimiento similar en todos los componentes medidos.

Tabla 51. Tiempo de reacción (PC-Vienna System)

Tiempo de reacción simple					
	Pacientes FA (n=22)	Pacientes No FA (n=10)	Controles (n=30)	F	p
TD	428,09 (114,84)	441,60 (129,37)	308,37 (50,15) <i>a** c**</i>	14,020	0,000
TM	341,68 (137,70)	436,70 (124,45)	170,10 (55,71) <i>a** c**</i>	32,882	0,000
TT	769,77 (240,62)	878,30 (198,98)	478,47 (87,28) <i>a** c**</i>	30,348	0,000
Tiempo de reacción con interferencia					
	Pacientes FA (n=20)	Pacientes No FA (n=10)	Controles (n=30)	F	p
TD	544,40 (115,67)	604,80 (111,67)	454,97 (68,07) <i>a* c**</i>	10,950	0,000
TM	395,80 (167,91)	462,40 (143,11)	177,10 (55,15) <i>a** c**</i>	31,743	0,000
TT	940,20 (247,74)	1067,20(193,57)	632,07 (100,35) <i>a** c**</i>	33,020	0,000

Nota. (TD): tiempo de decisión; (TM): tiempo motor; (TT): tiempo total. Los resultados se expresan en milisegundos. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^* = p < 0,05$; $a^{**} = p < 0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^* = p < 0,05$; $b^{**} = p < 0,00$); Controles y pacientes FA ($c^* = p < 0,05$; $c^{**} = p < 0,00$).

Tal y como se recoge en la tabla 52, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el CPT y el PASAT.

Tabla 52. Tests de atención y memoria de trabajo: CPT y PASAT

Continuous Performance Test (CPT)					
	Pacientes FA (n=8)	Pacientes No FA (n=11)	Controles (n=19)	F	p
Aciertos totales	20,88 (1,55)	18,82 (4,24)	20,47 (3,22)	1,165	NS
Errores de omission	1,88 (1,46)	4,09 (4,25)	2,47 (3,22)	1,244	NS
Errores de commission	0,38 (0,59)	1,18 (2,71)	0,05 (0,23)	2,045	NS
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)					
	Pacientes FA (n=9)	Pacientes No FA (n=11)	Controles (n=29)	F	p
Aciertos	56,67 (5,50)	52,82 (9,32)	59,17 (2,27)	3,131	NS

En el caso del CPT, el ANOVA de medidas repetidas mostró que los dos grupos de pacientes y los controles rinden de forma similar, tanto en la primera como en la segunda mitad de la tarea [no se obtuvieron diferencias significativas ni en el efecto de grupo ($F(1,35)= 1,165$; $p= 0,324$), ni en el momento de la tarea ($F(1,35)= 2,337$; $p= 0,135$), ni en la interacción de grupo x momento de la tarea ($F(1,35)= 0,331$; $p= 0,720$)].

En los test de Dígitos y Localización espacial, los pacientes FA mostraron puntuaciones análogas al grupo control. Sin embargo, los pacientes EOCA-No FA rindieron significativamente peor que los controles en dígitos inversos y en localización espacial directa e inversa (en este último, además, rinden significativamente peor que los pacientes FA) (tabla 53).

Tabla 53. Tests de atención y memoria de trabajo: test de Dígitos y Localización espacial (WMS-III)

Test de Dígitos (WMS-III): directos (DD) e inversos (DI)					
	Pacientes FA (n=29)	Pacientes No FA(n=12)	Controles (n=31)	F	p
DD Puntuación	7,97 (2,18)	7,08 (1,51)	8,68 (1,85)	3,073	NS
DD Span	5,52 (1,24)	5,08 (0,67)	5,90 (1,11)	2,538	NS
DI Puntuación	5,55 (1,76)	4,42 (1,17)	6,23 (2,13) <i>a*</i>	4,105	0,019
DI Span	4,28 (1,16)	3,50 (0,79)	4,71 (1,32) <i>a*</i>	4,551	0,014
Test de Localización Espacial (WMS-III): directa (LD) e inversa (LI)					
	Pacientes FA (n=9)	Pacientes No FA(n=12)	Controles (n=31)	F	p
LD Puntuación	8,00 (2,24)	7,00 (1,76)	8,77 (1,96) <i>a*</i>	3,597	0,035
LD Span	5,89 (1,05)	4,92 (0,99)	6,00 (1,13) <i>a*</i>	4,419	0,017
LI Puntuación	8,00 (2,12)	6,17 (1,59) <i>b*</i>	8,19 (1,35) <i>a**</i>	7,561	0,001
LI Span	5,67 (1,32)	4,42 (0,90) <i>b*</i>	5,61 (0,80) <i>a**</i>	7,823	0,001

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^*= p<0,05$; $a^{**} p<0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^*= p<0,05$; $b^{**} p<0,00$); Controles y pacientes FA ($c^*= p<0,05$; $c^{**} p<0,00$).

3.1.2.3. FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Como puede apreciarse en la tabla 54, los pacientes EOCA-No FA mostraron una ejecución significativamente inferior al grupo control en todas las variables analizadas, excepto en el número de aciertos totales. En el análisis de covarianza, el Test de Información alcanzó un efecto significativo en todas las variables analizadas eliminando las diferencias grupales mencionadas (ver anexo 8). Por tanto, las diferencias observadas en la capacidad para la formación de categorías y autorregulación son debidas, al menos parcialmente, a las diferencias en capacidad intelectual general.

Tabla 54. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

	Pacientes FA (n=6)	Pacientes No FA (n=11)	Controles (n=28)	F	p
Nº aciertos	67,00 (8,58)	72,91 (9,52)	73,11 (10,48)	0,945	NS
Respuestas perseverativas	16,33 (8,62)	26,27 (12,27)	14,21 (11,90) <i>a*</i>	4,264	0,021
Errores perseverativos	15,50 (7,84)	23,00 (10,33)	13,07 (10,10) <i>a*</i>	3,963	0,027
Errores no perseverativos	21,83 (18,90)	24,55 (9,21)	12,96 (8,86) <i>a*</i>	6,265	0,015
Nº categorías	4,67 (2,16)	3,64 (1,57)	5,50 (1,23) <i>a**</i>	6,022	0,018
Índice de perseveración	14,22 (4,91)	18,60 (8,23)	11,33 (6,40) <i>a*</i>	4,640	0,015

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p<0,05$; *a*** $p<0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p<0,05$; *b*** $p<0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p<0,05$; *c*** $p<0,00$).

Test de Semejanzas (WAIS-III)

Ambos grupos de pacientes presentan un rendimiento deficitario con respecto al grupo de control (tabla 55). En el análisis de covarianza, la covariable Test de Información resultó significativa aunque se mantienen las diferencias grupales (ver anexo 8).

Tabla 55. Test de Semejanzas (WAIS-III)

	Pacientes FA (n=10)	Pacientes No FA (n=12)	Controles (n=31)	F	p
PD	14,70 (3,74)	14,17 (4,82)	21,00 (4,94) <i>a** c**</i>	12,582	0,000

Nota. (PD): puntuación directa. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^* = p < 0,05$; $a^{**} = p < 0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^* = p < 0,05$; $b^{**} = p < 0,00$); Controles y pacientes FA ($c^* = p < 0,05$; $c^{**} = p < 0,00$).

Test de Stroop (Golden, 1978)

En la tabla 56 presentamos los resultados obtenidos en el Test de Stroop. La ejecución de los grupos difería significativamente en el número de aciertos de cada lámina, pero no en el índice de interferencia.

Tabla 56. Test de Stroop

	Pacientes FA (n=28)	Pacientes No FA (n=12)	Controles (n=31)	F	p
Lámina 1	65,21 (20,80)	68,83 (17,95)	104,32(13,95) <i>a**c**</i>	40,938	0,000
Lámina 2	50,11 (13,37)	49,67 (10,55)	71,23 (8,85) <i>a**c**</i>	31,935	0,000
Lámina 3	31,00 (8,94)	29,08 (7,95)	42,16 (7,11) <i>a**c**</i>	18,943	0,000
Índice de interferencia	2,96 (5,82)	0,45 (5,74)	0,94 (8,52)	0,795	NS

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^* = p < 0,05$; $a^{**} = p < 0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^* = p < 0,05$; $b^{**} = p < 0,00$); Controles y pacientes FA ($c^* = p < 0,05$; $c^{**} = p < 0,00$).

Estos resultados indican que el menor rendimiento de los dos grupos de pacientes en la lámina en la que se produce el efecto de interferencia puede deberse a un problema de enlentecimiento y/o dificultad articulatoria. Con el objeto de valorar la posible influencia de estas variables sobre el rendimiento en la lámina 3, llevamos a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA) con las puntuaciones en la lámina 1 como covariante. La covariante fue significativa ($F(2,67) = 24,860$; $p = 0,000$) eliminando las diferencias significativas entre los grupos ($F(2,67) = 1,367$; $p = 0,262$). Es decir, se corrobora que las diferencias observadas en el rendimiento entre pacientes y controles

en la lámina 3 son explicadas, al menos en parte, por el enlentecimiento cognitivo y el déficit articulatorio que padecen.

Con respecto a los errores, éstos fueron muy escasos y siempre se corrigieron ante la advertencia del examinador. Ante la mínima variabilidad de estos datos, no consideramos necesario realizar un análisis por separado de los mismos.

Fluidez verbal ante consignas

En la tabla 57, se muestran las medias y desviaciones típicas, tanto para el grupo de pacientes FA y EOCA-No FA como para el grupo control, para las tres consignas de fluidez verbal: consignas fonética (letras), semántica (animales) y gramatical (acciones). En el análisis de covarianza utilizando el Test de Información como covariable, únicamente fue significativa en la fluidez fonética, manteniéndose las diferencias grupales (ver anexo 8).

Tabla 57. Tareas de fluidez verbal ante consignas

	Pacientes FA (n=29)	Pacientes No FA (n=12)	Controles (n=31)	F	p
Fluidez fonética	8,62 (2,55)	7,00 (3,18)	12,62 (2,57) <i>a**c**</i>	26,450	0,000
Fluidez semántica	18,76 (4,87)	18,50 (4,82)	23,77 (4,19) <i>a**c**</i>	10,948	0,000
Fluidez de acciones	13,59 (4,56)	10,25 (4,73)	20,23 (5,45) <i>a**c**</i>	22,424	0,000

Nota. En las casillas se presenta el promedio de palabras correctas producidas en un minuto. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p<0,05$; *a*** $p<0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p<0,05$; *b*** $p<0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p<0,05$; *c*** $p<0,00$).

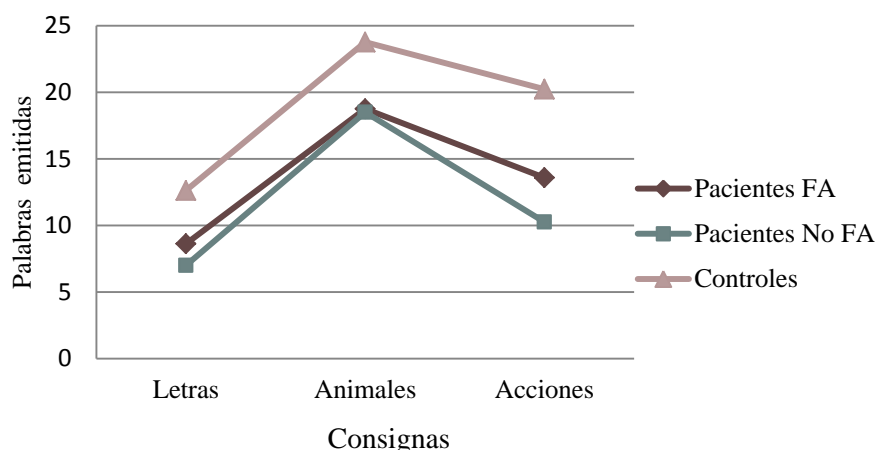


Figura 23. Tareas de fluidez verbal ante consignas: pacientes FA y EOCA-No FA

Se produjeron escasas intrusiones y perseveraciones, por lo que no se analizaron por separado, aunque sí se eliminaron del cálculo de palabras correctas.

Para estudiar el posible efecto de la disartria, formamos un grupo con aquellos pacientes que, según su puntuación en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, no presentan disartria o sólo tienen una leve afectación y otro grupo con aquellos que presentaban una disartria moderada-grave. Dado que este análisis ya se llevó a cabo con anterioridad para los pacientes con genotipo de ataxia de Friedreich (FA) y, de cara a simplificar los análisis estadísticos, estudiaremos únicamente el rendimiento de los pacientes sin genotipo (EOCA-No FA) y su comparación con el de la muestra de control.

Tal y como se puede observar en la tabla 58, se mantiene la equivalencia de ambos subgrupos en edad con respecto al grupo control. La diferencia en años de estudio sólo alcanzó significación estadística en la comparación de los controles con el subgrupo “sin disartria”. Con respecto al MMSE, ya habíamos objetivado un rendimiento significativamente menor en los pacientes EOCA-No FA (ver apartado 3.1.2.1). Tal y como puede observarse en dicha tabla, al dividir la muestra de pacientes en dos subgrupos en función de la gravedad de la disartria, únicamente el subgrupo “con disartria” difiere significativamente del grupo control en esta variable. Por último,

ambos subgrupos de pacientes presentaban una edad de comienzo de la enfermedad y una duración de la misma similares.

Tabla 58. Características clínicas y demográficas de los dos subgrupos de pacientes, formados en función de la gravedad de la disartria

	Pacientes sin disartria (n = 4)	Pacientes con disartria (n= 8)	Controles (n = 31)	F	p
Edad	36,00 (8,29)	35,50 (5,53)	30,35 (8,34)	1,953	NS
Años de estudio	9,25 (0,96)	11,50 (3,38)	13,55 (3,23)	4,099	0,024†
MMSE	28,25 (1,71)	27,13 (1,36)	29,23 (1,06)	10,588	0,000‡
Edad de comienzo	14,75 (6,90)	9,25 (6,18)	NP	1,966	NS
Duración enfermedad	21,00 (12,68)	26,25 (10,10)	NP	0,515	NS

Nota. El subgrupo de pacientes “sin disartria” presenta la puntuación de 1 (normal-leve) en el ítem de disartria y el subgrupo “con disartria” presenta puntuaciones de 2 (moderado), 3 (grave) ó 4 (severa incapacidad). NP= no procede. (†) Diferencia significativa entre grupo control y subgrupo de pacientes sin disartria (p= 0,037). (‡)Diferencia significativa entre grupo control y subgrupo de pacientes con disartria (p= 0,000).

El efecto grupo fue estadísticamente significativo en las tres tareas. En la tabla 59, se indican los niveles de significación de los contrastes *post hoc* (HSD de Tukey).

Tabla 59. Fluidez verbal ante consignas: pacientes EOCA-No FA con y sin disartria

	Pacientes sin disartria (n = 4)	Pacientes con disartria (n= 8)	Controles (n = 31)	F	p
Fluidez fonética	6,67 (1,47)**	7,17 (3,85)**	12,62 (2,57)	17,781	0,000
Fluidez semántica	18,50 (5,45)	18,50 (4,87)*	23,77 (4,19)	6,167	0,005
Fluidez de acciones	12,00 (3,46)*	9,38 (5,24)**	20,23 (5,45)	15,712	0,000

Nota. Se señala, cuando procede, las diferencias significativas en los contrastes *post hoc*. (*) p= 0,00, con respecto a los controles. (**) p= 0,05, con respecto a los controles.

Tal y como se observa en la tabla anterior, el grupo de pacientes con disartria se diferencia de los controles en las tres tareas. Sin embargo, en el grupo sin disartria las diferencias se producen en la fluidez fonética y en la fluidez de acciones. Este resultado indica que existe una alteración en ambas tareas independientemente del déficit motor del habla. Por otro lado, para estudiar la posible relación de los déficits observados con el enlentecimiento que presentan los pacientes, realizamos análisis correlacionales entre las medidas de fluidez verbal y el tiempo de reacción. Ningunos de los tres análisis realizados mostró significación estadística (tabla 60).

Tabla 60. Correlaciones entre las medidas de fluidez verbal ante consignas y tiempo de reacción simple en el grupo de pacientes EOCA-No FA

n= 10		FAS	Animales	Acciones
Tiempo de reacción simple	Correlación de Pearson	- 0,061	- 0,281	- 0,393
	Significación bilateral	0,866	0,431	0,261

3.1.2.4. MEMORIA Y APRENDIZAJE

Textos (WMS-III)

Los resultados obtenidos en el Test de Textos reflejan una peor ejecución de los pacientes EOCA-No FA con respecto a los controles, significativa estadísticamente, en el recuerdo inmediato y tras demora (ver tabla 61 y figura 24).

Tabla 61. Textos (WMS-III)

	Pacientes FA (n=19)	Pacientes No FA (n=12)	Controles (n=31)	F	p
RIt (h ^a A + h ^a B ensayos 1 y 2)	39,26 (12,79)	34,75 (11,60)	46,87 (9,45) <i>a**</i>	6,250	0,003
Recuerdo tras demora	26,74 (8,91)	20,50 (6,89)	29,94 (7,66) <i>a**</i>	6,153	0,004
Aprendizaje (h ^a B ensayo 1-2)	5,74 (4,08)	5,00 (2,59)	4,94 (2,41)	0,438	NS
% retención	88,80 (9,29)	78,95 (12,97)	87,49 (12,38)	2,989	NS
Reconocimiento	24,84 (4,83)	25,42 (3,42)	27,10 (2,43)	2,645	NS

Nota. (RIt) Recuerdo inmediato total. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= p<0,05; *a*** p<0,00); Pacientes No FA y FA (*b**= p<0,05; *b*** p<0,00); Controles y pacientes FA (*c**= p<0,05; *c*** p<0,00).

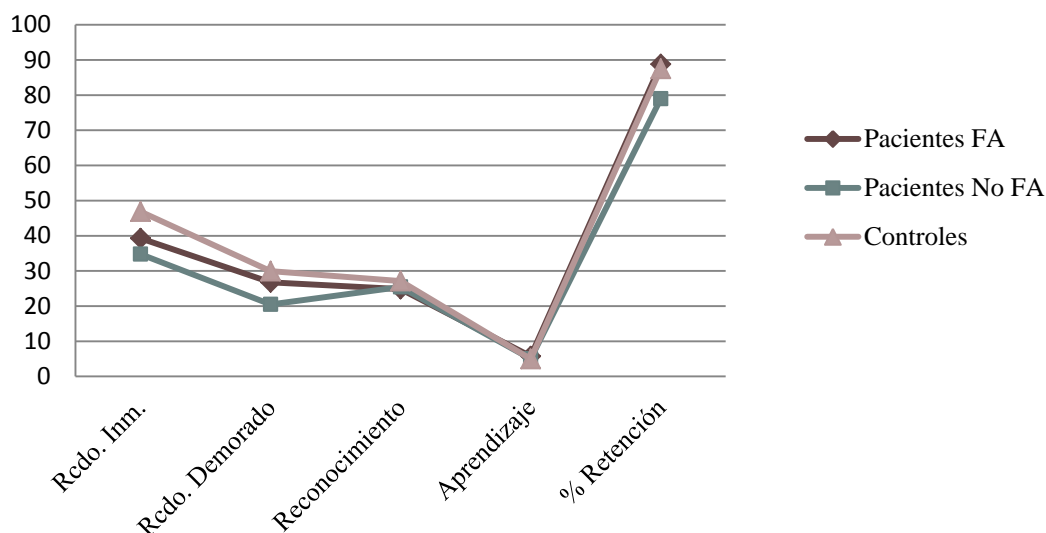


Figura 24. Textos: recuerdo inmediato y tras demora, aprendizaje, porcentaje de retención y reconocimiento: pacientes FA y No FA

Estudiamos si las diferencias encontradas en el recuerdo tras demora, entre los pacientes EOCA-No FA y los controles, podrían deberse al rendimiento diferencial que ya se observó entre los dos grupos en el recuerdo inmediato. Para ello, realizamos un ANCOVA utilizando la variable de recuerdo total inmediato como covariante. La covariante alcanzó significación estadística [$F(2,58) = 185,309$; $p = 0,000$] eliminando las diferencias entre los grupos en el recuerdo a largo plazo [$F(2,58) = 2,793$; $p = 0,069$]. Por tanto, el menor rendimiento de los pacientes en el recuerdo inmediato de las historias explica, en parte, el rendimiento inferior en el recuerdo tras demora.

Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC)

Presentamos los resultados obtenidos en esta prueba en la tabla 62 y la figura 25. El rendimiento de los pacientes EOCA-No FA fue similar al de los pacientes FA y controles en la curva de aprendizaje. Sin embargo, la ejecución fue inferior a la del grupo control en el recuerdo tras demora corta con claves semánticas.

Tabla 62. TAVEC: aprendizaje y recuerdo

	Pacientes FA (n = 10)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n = 29)	F	p
Ensayos de aprendizaje (lista A)					
Ensayo 1	7,60 (1,08)	7,45 (2,02)	7,45 (1,74)	0,031	NS
Ensayo 2	10,30 (2,97)	10,82 (2,40)	11,83 (2,47)	1,585	NS
Ensayo 3	13,00 (2,00)	12,73 (2,20)	13,34 (1,99)	0,397	NS
Ensayo 4	13,20 (2,44)	12,82 (1,99)	14,07 (1,83)	1,844	NS
Ensayo 5	13,90 (1,85)	13,36 (2,01)	14,76 (1,55)	2,934	NS
Total 5 ensayos	58,00 (8,11)	57,18 (8,52)	61,48 (7,51)	1,540	NS
Interferencia proactiva					
Lista B	6,60 (2,12)	6,36 (2,38)	6,76 (2,06)	0,137	NS
Recuerdo con demora (a corto plazo)					
Libre	13,60 (1,84)	12,27 (2,37)	13,90 (1,95)	2,579	NS
Con claves semánticas	13,10 (2,28)	12,18 (3,09)	14,48 (1,41) <i>a**</i>	3,916 †	0,043
Recuerdo con demora (a largo plazo)					
Recuerdo libre	13,90 (2,87)	12,82 (2,75)	14,55 (1,66)	1,945	NS
Con claves semánticas	14,10 (2,18)	12,82 (3,31)	14,72 (1,53)	1,817	NS
Reconocimiento	15,70 (0,48)	15,64 (0,67)	15,66 (0,67)	0,028	NS

Nota. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** $p < 0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p < 0,05$; *b*** $p < 0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p < 0,05$; *c*** $p < 0,00$).

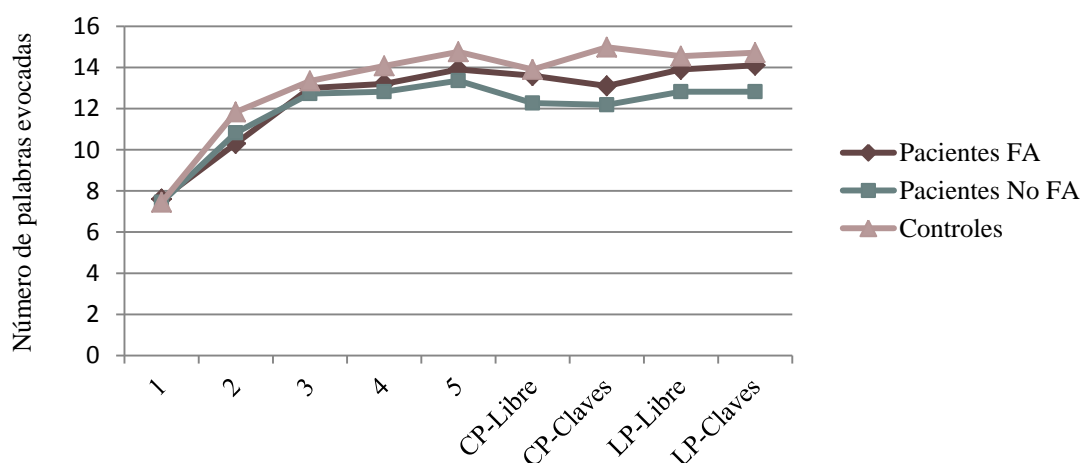


Figura 25. TAVEC: aprendizaje y recuerdo libre y con claves semánticas: pacientes FA y EOCA-No FA

Como puede observarse en la tabla 63, los pacientes EOCA-No FA cometieron un mayor número de perseveraciones que los otros dos grupos, obteniéndose una diferencia significativa respecto al grupo control. En cuanto a las estrategias seriales o semánticas, no hubo diferencias en el uso de las mismas entre los grupos.

Tabla 63. TAVEC: perseveraciones

	Pacientes FA (n = 10)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n = 29)	F	p
Perseveraciones	7,40 (5,02)	12,00 (7,91)	4,28 (4,77) <i>a**</i>	7,630	0,001

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** $p < 0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p < 0,05$; *b*** $p < 0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p < 0,05$; *c*** $p < 0,00$).

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

Recordamos que a una sub-muestra (5 pacientes FA, 8 EOCA-No FA y 9 controles), aplicamos 3 ensayos de aprendizaje, tal y como propone el autor para esta prueba, solicitando, transcurridos 10-15 minutos, la reproducción del diseño previamente visto. Sin embargo, tras observar dificultades en la ejecución con este procedimiento, decidimos administrar 5 ensayos de aprendizaje al resto de la muestra (14 pacientes FA, 4 EOCA-No FA y 22 controles) y solicitamos la reproducción del diseño tras 30 minutos. Dado que la mayoría de los pacientes EOCA-No FA realizaron la versión de tres ensayos, analizamos en primer lugar los datos de estos tres primeros ensayos para toda la muestra, tal como queda recogido en la tabla 64.

Tal y como puede observarse, los pacientes EOCA-No FA mostraban un rendimiento significativamente inferior que los controles en todos los ensayos (figura 26). Asimismo, la ejecución de estos pacientes era inferior a la de los pacientes FA, siendo estas diferencias significativas en los ensayos 1 y 3.

Tabla 64. 10/36 SRT: 3 ensayos de aprendizaje

	Pacientes FA (n = 19)	Pacientes No FA (n= 12)	Controles (n = 31)	F	p
Ensayos de aprendizaje					
Ensayo 1	6,63 (1,30)	4,83 (1,70) <i>b**</i>	6,68 (1,70) <i>a**</i>	6,404	0,003
Ensayo 2	6,84 (2,16)	5,17 (2,52)	7,71 (1,85) <i>a**</i>	6,573	0,003
Ensayo 3	8,32 (1,57)	6,42 (2,11) <i>b**</i>	8,97 (1,25) <i>a**</i>	11,874	0,000
Total 3 ensayos	21,84 (3,75)	16,42 (5,68) <i>b**</i>	23,39 (3,99) <i>a**</i>	11,467	0,000

Nota. En las casillas se recoge el número de fichas colocadas correctamente. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^* = p < 0,05$; $a^{**} = p < 0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^* = p < 0,05$; $b^{**} = p < 0,00$); Controles y pacientes FA ($c^* = p < 0,05$; $c^{**} = p < 0,00$).

A continuación, exponemos las puntuaciones obtenidas en los ensayos 4 y 5 en aquellos participantes a los que se les administró la prueba con 5 ensayos de aprendizaje. Al observar la tabla 65, se puede apreciar que, de nuevo, los pacientes EOCA-No FA muestran un rendimiento inferior a los otros dos grupos en los dos últimos ensayos así como en el total, alcanzando significación estadística en el ensayo 4 y en el total.

Tabla 65. 10/36 SRT: ensayos 4 y 5

	Pacientes FA (n = 14)	Pacientes No FA (n= 4)	Controles (n = 22)	F	p
Ensayo 4	8,79 (1,25)	6,50 (1,73) <i>b*</i>	8,95 (1,53) <i>a*</i>	4,911	0,013
Ensayo 5	9,00 (1,11)	6,50 (2,38)	9,55 (1,06)	3,550	NS
Total 5 ensayos	39,57 (5,06)	28,50 (9,98) <i>b**</i>	41,73 (6,20) <i>a**</i>	7,616	0,002

Nota. En las casillas se recoge el número de fichas colocadas correctamente. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^* = p < 0,05$; $a^{**} = p < 0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^* = p < 0,05$; $b^{**} = p < 0,00$); Controles y pacientes FA ($c^* = p < 0,05$; $c^{**} = p < 0,00$).

La ejecución en esta prueba puede estar condicionada por la memoria de trabajo visual, la percepción visoespacial y los trastornos oculomotores. Llevamos a cabo análisis correlacionales con el fin de controlar esta posible influencia. Analizamos el total de 3 ensayos puesto que en los 5 ensayos el número de paciente era muy reducido

(n=4). Como puede observarse en la tabla 66, únicamente se obtuvo una correlación significativa y negativa con los trastornos oculomotores.

Tabla 66. Correlaciones entre la ejecución del total de 3 ensayos en el 10/36 SRT y los trastornos oculomotores, la memoria de trabajo visual y la percepción visoespacial.

		Trastornos oculomotores	Localización espacial inversa	JLOT	Minnesota
3 ensayos (n= 12)	Coefficiente de Pearson	-0,672	0,254	0,254	-0,009
	Significación (bilateral)	0,023	0,426	0,425	0,980

Los tres grupos de participantes mostraron un rendimiento similar en el recuerdo tras demora, independientemente del número de ensayos de aprendizaje (tabla 67). Los pacientes EOCA-No FA obtuvieron puntuaciones inferiores en el reconocimiento, alcanzando significación estadística en el grupo que realizó 5 ensayos.

Tabla 67. 10/36 SRT: recuerdo demorado y reconocimiento

3 ensayos de aprendizaje					
	Pacientes FA (n = 5)	Pacientes No FA (n= 8)	Controles (n = 9)	F	p
Recuerdo tras demora	8,00 (2,00)	6,38 (1,92)	8,67 (1,73)	3,302	NS
Reconocimiento	2,00 (0,00)	1,88 (0,35)	2,00 (0,00)	0,864	NS
5 ensayos de aprendizaje					
	Pacientes FA (n = 14)	Pacientes No FA (n= 4)	Controles (n = 22)	F	p
Recuerdo tras demora	8,93 (1,14)	6,50 (2,38)	9,41 (1,05)	3,116	NS
Reconocimiento	2,00 (0,00)	1,50 (1,00) <i>b*</i>	2,00 (0,00) <i>a**</i>	5,550	0,008

Nota. En las casillas se recoge el número de fichas colocadas correctamente. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** $p < 0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p < 0,05$; *b*** $p < 0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p < 0,05$; *c*** $p < 0,00$).

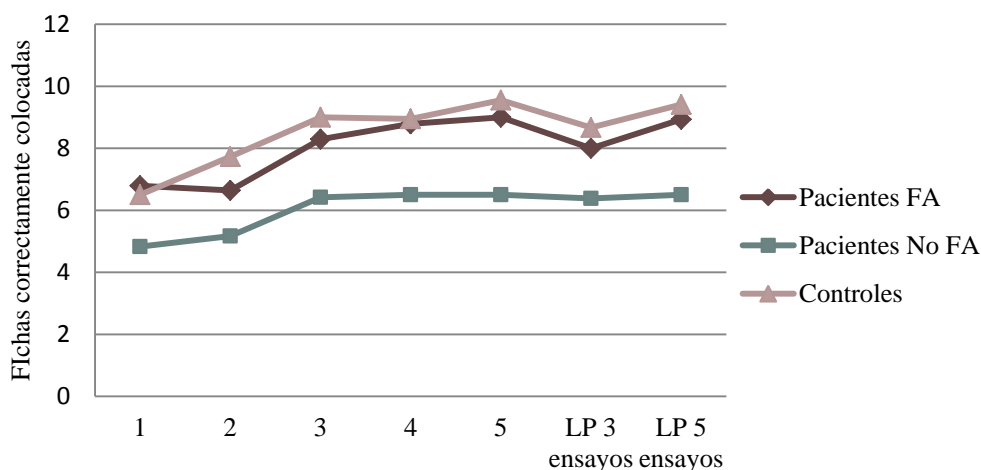


Figura 26. 10/36 SRT ensayos de aprendizaje y recuerdo espontáneo: pacientes FA y EOCA-No FA

3.1.2.5. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test de Orientación de Líneas (JLOT)

En la tabla 68, se presentan los datos obtenidos en la prueba procesamiento visoespacial. Los pacientes EOCA-No FA presentan una ejecución significativamente inferior a los controles.

Tabla 68. Test de Orientación de Líneas (JLOT)

	Pacientes FA (n = 19)	Pacientes No FA (n= 12)	Controles (n = 31)	F	p
Items 1-15	13,37 (1,38)	12,67 (1,61)	14,03 (1,14) <i>a**</i>	4,968	0,010

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** $p < 0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p < 0,05$; *b*** $p < 0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p < 0,05$; *c*** $p < 0,00$).

Con el propósito de valorar la posible influencia de los trastornos oculomotores en el rendimiento en esta prueba, correlacionamos la puntuación total en los ítems de trastornos oculomotores, de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, con la puntuación obtenida en el JLOT. El resultado no fue estadísticamente significativo ($r=-0,482$; $p=0,133$). Esto nos indica que estas variables no guardan una relación lineal relevante.

Asimismo, estudiamos la relación entre el déficit que presentan los pacientes en atención y memoria inmediata visoespacial (recordemos que los pacientes EOCA-No FA muestra una peor ejecución en la tarea de Localización Espacial) y el rendimiento en esta tarea. Para ello, correlacionamos la puntuación del span espacial directo e inverso con la puntuación obtenida en el JLOT sin obtener significación estadística en ningún caso ($r=0,038$; $p=0,907$; $r=-0,021$; $p=0,949$, respectivamente).

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

Los dos grupos de pacientes (FA y EOCA-No FA) muestran un rendimiento significativamente inferior a los controles en la tarea visoperceptiva de reconocimiento de caras no familiares (tabla 69).

Tabla 69. Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

	Pacientes FA (n= 19)	Pacientes No FA (n= 12)	Controles (n= 31)	F	p
Puntuación total	45,16 (4,38)	43,00 (5,80)	48,74 (3,25) <i>a** c*</i>	8,361†	0,002

Nota. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a*= p<0,05$; $a** p<0,00$); Pacientes No FA y FA ($b*= p<0,05$; $b** p<0,00$); Controles y pacientes FA ($c*= p<0,05$; $c** p<0,00$).

Con el propósito de valorar la posible influencia de los trastornos oculomotores en el rendimiento en esta prueba, correlacionamos la puntuación total en los ítems de trastornos oculomotores, de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, con la puntuación obtenida en el FRT. Los resultados no alcanzaron significación estadística ($r=-0,330$; $p=0,133$), lo cual nos indica que estas variables no guardan una relación lineal relevante.

Revised Minnesota Paper Form Board Test

Los resultados obtenidos en el test de orientación espacial y rotación mental reflejan una peor ejecución de los pacientes EOCA-No FA, estadísticamente significativa, en comparación con los controles (tabla 70).

Tabla 70. Test de Minnesota

	Pacientes FA (n= 9)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n= 30)	F	p
Aciertos	8,00 (2,65)	7,09 (2,34)	9,33 (2,01) <i>a*</i>	4,587	0,015

Nota. En las casillas se expresa el resultado en milisegundos. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p<0,05$; *a*** $p<0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p<0,05$; *b*** $p<0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p<0,05$; *c*** $p<0,00$).

Correlacionamos la puntuación total en los ítems de trastornos oculomotores, de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, con la puntuación obtenida en el test, para valorar la posible influencia de los trastornos oculomotores en el rendimiento en esta prueba. Además, correlacionamos el rendimiento en la prueba con la puntuación en el Test de Orientación de Líneas (JLOT). No se obtuvo significación estadística en ninguno de los casos [($r=-0,015$; $p=0,966$) y ($r=-0,111$; $p=0,744$), respectivamente]. Los resultados indican que estas variables no guardan una relación lineal relevante.

Test de Construcción de Cubos (WAIS-III)

Recordamos que tres de los pacientes FA no pudieron realizar este Test debido al déficit motor que presentaban y que otros diez pacientes no realizaron la tarea puesto que se les administró el protocolo corto de valoración neuropsicológica (ver apartado 2.3.1).

Como comentamos en el apartado anterior, se interrumpió la ejecución de tres pacientes FA y de un control tras realizar tres diseños erróneos consecutivos. En cuanto a los pacientes EOCA-No FA, la prueba se interrumpió en nueve de ellos, lo que supone el 75% de la muestra. Este hecho, en sí mismo, sugiere que estos pacientes presentan

alteración en esta tarea. Dado que la mayoría de ellos ejecutaron hasta el diseño 9 del test y, con el objetivo de evitar la reducción de la muestra, eliminaremos el diseño 10 de los análisis estadísticos.

En la tabla 71, se muestran los resultados en las puntuaciones totales en el Test, tanto en tiempo estándar como en el extenso. Se observaron diferencias significativas en todas las condiciones, entre los controles y los dos grupos de pacientes.

Tabla 71. Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): puntuación total

	Pacientes FA (n= 15)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n= 31)	F	p
TEs (60'' ó 120'')	45,27 (8,25)	35,27 (7,16)	52,55 (4,20) <i>a** c*</i>	30,378†	0,000
TEx(120'' ó 180)	49,60 (6,67)	40,18 (7,14)	54,19 (3,48) <i>a** c*</i>	20,642†	0,001

Nota. (TEs): tiempo estándar; (TEx): tiempo extendido. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** $p < 0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p < 0,05$; *b*** $p < 0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p < 0,05$; *c*** $p < 0,00$).

Se analizaron por separado la ejecución en los diseños agrupados en función de complejidad espacial y demandas de integración visual, distinguiendo diseños simples y complejos (ver tabla 72). Se obtuvieron diferencias significativas en los diseños complejos para ambos grupos de pacientes con respecto al grupo control. Además, los pacientes EOCA-No FA muestran déficit en los diseños simples en el tiempo estándar aunque su rendimiento mejora en el tiempo extenso, llegando a obtener puntuaciones similares a los otros dos grupos.

Tabla 72. Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): diseños simples y complejos

Puntuación en diseños simples o de baja complejidad (ítems 1, 4, 6)					
	Pacientes FA (n = 16)	Pacientes No FA (n= 12)	Controles (n = 31)	F	p
TEs (60"ó120")	16,38 (1,75)	14,75 (3,44)	17,00 (0,00) a**	6,968 ‡	0,002
TEx (120"ó180")	16,81(0,75)	15,92 (3,45)	17,00 (0,00)	2,071 ‡	NS
Puntuación en diseños complejos de alta complejidad (ítems 2, 3, 5, 7, 8, 9)					
	Pacientes FA (n = 15)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n = 31)	F	p
TEs (60"ó120")	28,53 (7,92)	19,64 (6,82)	35,55 (4,20) a** c*	28,242†	0,000
TEx (120"ó180")	32,60 (6,67)	23,27 (7,16)	37,19 (3,48) a** c*	20,324†	0,000

Nota. (TEs): tiempo estándar; (TEx): tiempo extendido. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal. (‡) Se recoge el estadístico F. A pesar de que existen varianzas no homogéneas no se puede realizar obtener estadístico de Welch. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (a*= p<0,05; a** p<0,00); Pacientes No FA y FA (b*= p<0,05; b** p<0,00); Controles y pacientes FA (c*= p<0,05; c** p<0,00).

En la tabla 73, se muestran los tiempos promedios invertidos en las tareas de control realizadas con cuatro y nueve cubos y el tiempo total invertido en ambas. Los déficits en la ejecución y rapidez motoras se reflejan en un significativo enlentecimiento por parte de los pacientes. En ningún caso se cometieron errores.

Tabla 73. Test de Construcción con Cubos (WAIS-III): tareas de control

	Pacientes FA (n = 16)	Pacientes No FA (n= 12)	Controles (n = 31)	F	p
4 cubos	17,34 (12,04)	16,20 (6,63)	5,01 (2,01) a** c**	23,414 †	0,000
	Pacientes FA (n = 14)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n = 31)	F	P
9 cubos	28,90 (9,10)	30,96 (12,49)	9,59 (2,63) a** c**	43,364 †	0,000
Tiempo total	42,80 (13,40)	46,64 (17,76)	14,59 (3,62) a** c**	44,818 †	0,000

Nota. Las casillas muestran el tiempo promedio invertido en la colocación de cada diseño. (†) Estadístico de Welch. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (a*= p<0,05; a** p<0,00); Pacientes No FA y FA (b*= p<0,05; b** p<0,00); Controles y pacientes FA (c*= p<0,05; c** p<0,00).

A continuación, estudiamos la relación entre la ejecución en la tarea visoconstructiva y el rendimiento en la tarea control, las tareas visoespaciales y visoperceptivas. Como puede observarse en la tabla 74, ninguna de las medidas estudiadas correlacionó significativamente con la ejecución en el test de Cubos (WAIS-III).

Tabla 74. Correlaciones entre la ejecución de los pacientes EOCA-No FA en el Test de Construcción de Cubos (puntuación en diseños complejos en tiempo extenso) y las tareas de control, tareas visoperceptiva y visoespacial.

		Tarea control*	JLOT (ítems 1-15)	FRT	Minnesota
Puntuación diseños complejos n = 11	Coefficiente de Pearson	-0,285	0,205	-0,059	0,184
	Significación (bilateral)	0,395	0,544	0,862	0,612

Nota. (*) Correlación con tiempo promedio invertido en tareas control (4 + 9 cubos)

3.1.2.6. LENGUAJE

Test de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)

Para estudiar las posibles diferencias entre pacientes y controles en denominación, llevamos a cabo un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas). El factor intra-sujetos fue el tipo de tarea (denominación de sustantivos vs. acciones), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y la variable dependiente era el número de aciertos. Recordamos que, dado que en la tarea de denominación de sustantivos se evalúa la ejecución en 40 ítems, utilizamos la media de puntuación obtenida dividido por dos como medida de la ejecución, a fin de facilitar la equivalencia en la comparación de puntuaciones con la tarea de denominación de acciones (en las que se evalúan 20 ítems).

El test de Información alcanzó significación estadística como covariable ($F(1,59)=16,813$; $p=0,000$). Los resultados indican que los tres grupos de participantes rinden de forma similar en la denominación de sustantivos y acciones ya que no se obtuvo

significación estadística en el efecto principal de grupo ($F(2,59)= 0,667$; $p= 0,517$). El efecto del tipo de tarea sí resultó significativo ($F(1,59)= 17,329$; $p= 0,000$) sin obtener significación en la interacción grupo x tarea ($F(2,59)= 0,881$; $p= 0,420$). Los análisis a posteriori demostraron que, en términos generales, se rinde peor en la denominación de acciones ($p= 0,014$).

Tabla 75. Denominación: sustantivos y acciones

	Pacientes FA (n = 21)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n = 31)
Sustantivos	19,64 (0,53)	19,64 (0,50)	19,61 (0,51)
Acciones	17,48 (6,01)	16,36 (5,68)	19,74 (0,45)

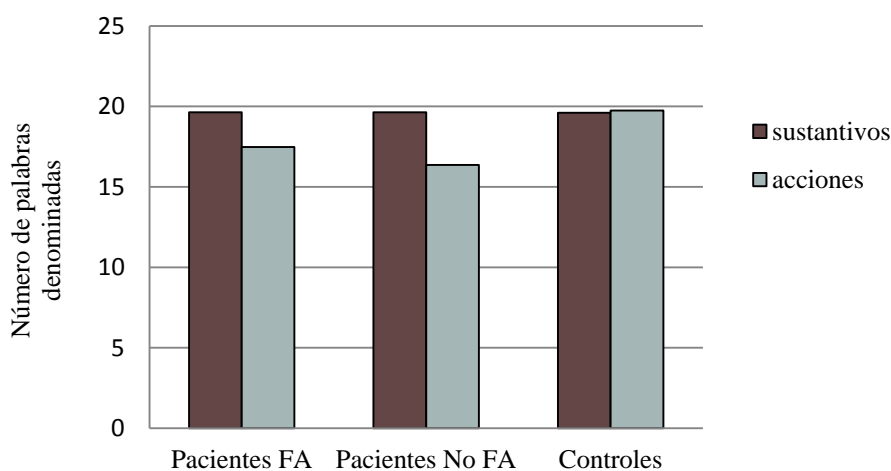


Figura 27. Denominación de sustantivos y acciones: pacientes FA y EOCA-No FA

Generación de acciones por asociación semántica (GAAS)

Llevamos a cabo un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas) para analizar las posibles diferencias entre pacientes y controles en la ejecución de esta tarea con los tres subtipos de sustantivos utilizados (sustantivos de acción con y sin derivados morfológicos y sustantivos cognitivos con derivado morfológico). El tipo de sustantivo fue el factor intra-sujetos, como factor inter-sujetos introducimos el grupo

(pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y como variable dependiente analizamos el número de errores. En la tabla 76 se recogen las puntuaciones (medias y desviaciones típicas) obtenidas por cada uno de los grupos.

El test de Información fue significativo como covariable ($F(1,59)= 13,315$; $p= 0,001$). No se obtuvo significación para el efecto principal de grupo ($F(2,59)= 2,603$; $p= 0,083$) aunque sí resultó significativo el efecto del tipo de tarea ($F(1,59)= 18,837$; $p= 0,000$). La interacción de grupo x tarea no alcanzó significación estadística ($F(2,59)= 1,940$; $p= 0,153$). Los análisis a posteriori indican que la tarea de generación de acciones ante sustantivos cognitivos es significativamente más compleja que la generación de acciones ante los otros dos tipos de sustantivos ($p= 0,000$, en ambos casos). Este efecto se da de forma similar en los tres grupos de participantes.

Aunque el efecto grupo no alcanzó significación estadística, dado el resultado obtenido en el apartado anterior, realizamos comparaciones por pares entre los grupos. Los resultados confirman que los pacientes FA muestran puntuaciones significativamente inferiores al grupo control ($p= 0,029$). A pesar de que los pacientes EOCA-No FA, observando los datos descriptivos, rinde peor que los otros grupos, los resultados no alcanzan significación estadística (ver figura 28). Esto indica que la covariable (capacidad intelectual general) explica, al menos en parte, las diferencias en su rendimiento respecto a los otros grupos.

Tabla 76. Generación de acciones por asociación semántica: errores

	Pacientes FA (n= 21)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n= 31)
Acción no derivados morfológicos	1,29 (2,19)	2,09 (2,02)	0,23 (0,76)
Acción derivados morfológicos	1,57 (2,52)	2,00 (2,10)	0,23 (0,50)
Cognitivos derivados morfológicos	2,38 (3,04)	2,82 (1,94)	0,68 (1,17)

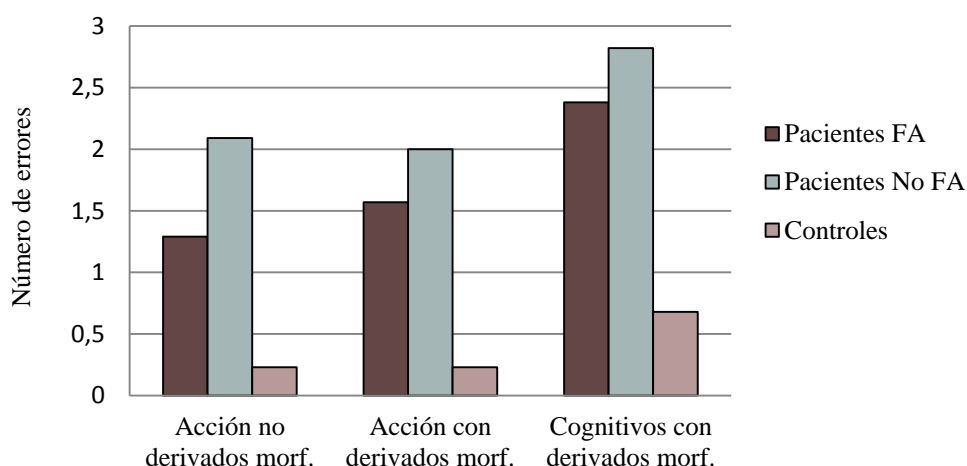


Figura 28. GAAS: pacientes FA y EOCA-No FA

En cuanto al tipo de errores, al igual que en el apartado anterior, no apreciamos diferencias entre los grupos por lo que no se analizaron por separado. De nuevo, se observó una tendencia generalizada a cometer errores que consistían en evocar sustantivos o adjetivos asociados semánticamente al sustantivo dado (77% del total) y errores consistentes en la construcción de frases cortas (22% del total). Los demás tipos de errores fueron escasos. Recordamos que tan sólo un control cometió un error de inhibición (ante el sustantivo “error” dijo “errar”).

Test de Resolución de Anáforas (TRA)

Ejecutamos un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas). El factor intra-sujetos fue el tipo de tarea (anáforas simples vs. anáforas ambiguas), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y la variable dependiente era el número de aciertos. Las puntuaciones (medias y desviaciones típicas) obtenidas por cada uno de los grupos, se recogen en la tabla 77.

Resultaron significativos los efectos principales de grupo ($F(2,59) = 3,844$; $p = 0,027$) y tipo de tarea ($F(1,59) = 55,389$; $p = 0,000$) así como la interacción de grupo x

tarea ($F(2,59)= 3,477$; $p= 0,037$). Los resultados *post-hoc* indican que la resolución de anáforas ambiguas es significativamente más compleja que la de anáforas simples para los tres grupos de participantes ($p=0,005$ en el caso de los pacientes FA y $p= 0,000$ para los otros dos grupos). Todos los participantes rinden de forma similar en las frases simples; sin embargo, en las frases ambiguas, los pacientes EOCA-No FA muestran una ejecución significativamente peor que los controles ($p= 0,013$) y los pacientes FA ($p= 0,010$) (figura 29).

Tabla 77. Anáforas: aciertos

	Pacientes FA (n= 20)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n= 31)
Frases simples	9,75 (0,44)	9,73 (0,47)	9,90 (0,30)
Frases ambiguas	9,10 (0,91)	8,09 (1,14) <i>b*</i>	9,00 (1,03) <i>a*</i>

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^*= p<0,05$; $a^{**} p<0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^*= p<0,05$; $b^{**} p<0,00$); Controles y pacientes FA ($c^*= p<0,05$; $c^{**} p<0,00$).

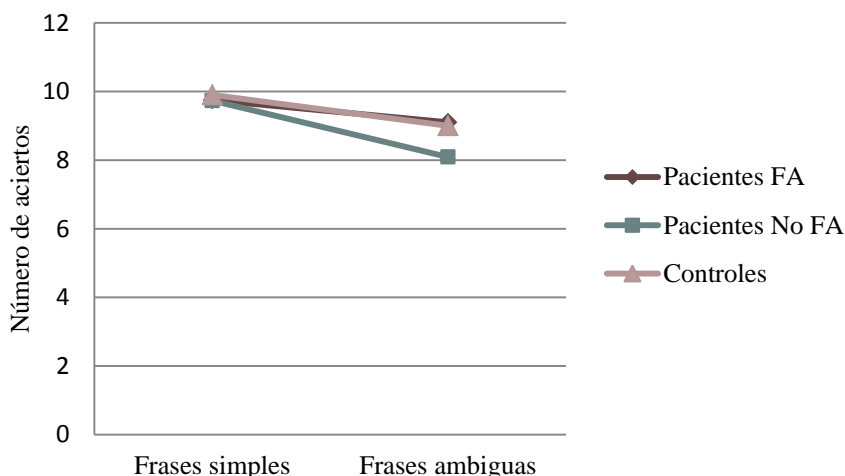


Figura 29. TRA: pacientes FA y EOCA-No FA

Estudiamos la relación entre el rendimiento de los pacientes EOCA-No FA en la resolución de anáforas ambiguas y la memoria de trabajo (utilizando la puntuación en el Test de Dígitos inversos). No objetivamos una relación lineal relevante entre estas variables ya que la correlación entre ellas no alcanzó significación estadística ($r= 0,217$; $p= 0,521$).

Test de Comprensión de Oraciones de relativo (TCOR)

Realizamos un modelo lineal general (ANOVA de medidas repetidas). El factor intra-sujetos fue el tipo de oración (control vs. relativo de sujeto vs. relativo de objeto), el factor inter-sujetos fue grupo (pacientes FA vs. pacientes LOFA vs. controles) y la variable dependiente era el número de aciertos. En la tabla 78 se recogen las puntuaciones (medias y desviaciones típicas) obtenidas por cada uno de los grupos.

Se obtuvo significación estadística para el efecto principal de grupo ($F(2,48)=14,747$; $p=0,000$), para el efecto del tipo de tarea ($F(1,48)=154,297$; $p=0,000$) y para la interacción de grupo x tarea ($F(2,48)=5,842$; $p=0,005$). La comprensión de oraciones de relativo de objeto (tipo 3) es más compleja que la comprensión de los otros dos tipos de frases, dándose este efecto de forma similar en todos los grupos de participantes ($p=0,000$). Sin embargo, las oraciones de relativo de sujeto (tipo 2) y las frases de control (tipo 1) no difieren entre sí tanto para los controles ($p=0,055$) como para los pacientes FA ($p=0,453$); mientras que sí presentan una complejidad diferente (siendo mayor en las frases tipo 2) para el grupo EOCA-No FA ($p=0,002$).

Los pacientes EOCA-No FA rinden significativamente peor que los otros dos grupos tanto en las frases de control (tipo 1) como en las oraciones de relativo de sujeto (tipo 2). En las oraciones de relativo de objeto (tipo 3), ambos grupos de pacientes muestran puntuaciones significativamente inferiores que los controles (ver anexo 5).

Tabla 78. Oraciones de relativo: aciertos

	Pacientes FA (n= 10)	Pacientes No FA (n= 11)	Controles (n= 30)
Frases tipo 1 (control)	9,80 (0,42)	9,27 (1,10) <i>b*</i>	9,90 (0,31) <i>a**</i>
Frases tipo 2 (relativo de sujeto)	9,60 (0,52)	8,45 (1,37) <i>b*</i>	9,60 (0,68) <i>a**</i>
Frases tipo 3 (relativo de objeto)	4,30 (2,16)	3,18 (1,83)	6,53 (2,68) <i>a*c*</i>

Nota. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA ($a^*=p<0,05$; $a^{**}=p<0,00$); Pacientes No FA y FA ($b^*=p<0,05$; $b^{**}=p<0,00$); Controles y pacientes FA ($c^*=p<0,05$; $c^{**}=p<0,00$).

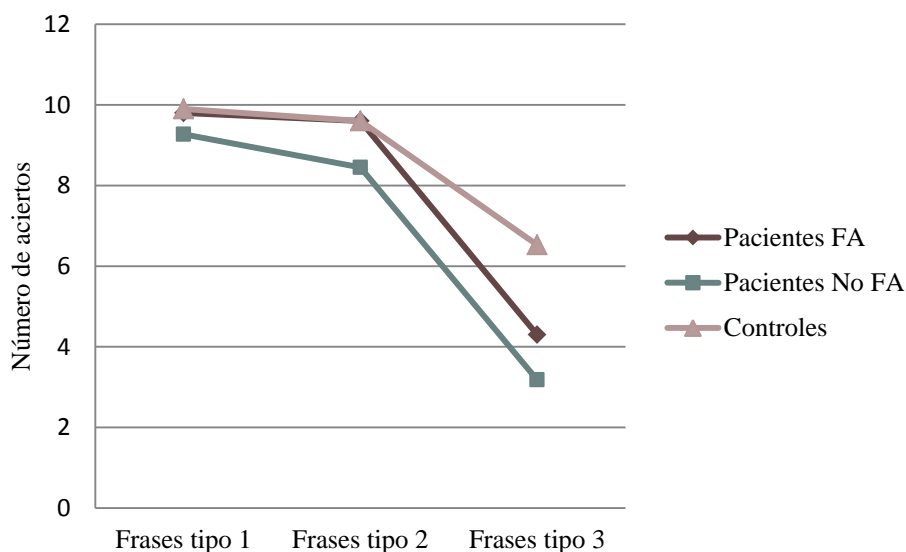


Figura 30. TCOR: pacientes FA y EOCA-No FA

Estudiamos la relación entre el rendimiento de los pacientes EOCA-No FA en esta tarea y la memoria de trabajo (utilizando la puntuación en el Test de Dígitos inversos). La correlación no resultó estadísticamente significativa ($r= 0,316$; $p= 0,345$); es decir, no objetivamos una relación lineal relevante entre estas variables.

3.1.2.7. EFECTO DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Con el objeto de controlar el posible efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes, realizamos ANCOVAs, con las puntuaciones obtenidas en el Inventario de depresión (BDI) como covariante, en todas aquellas tareas en las que se objetivaron diferencias significativas entre los grupos. En el anexo 9, se incluyen los resultados pormenorizados de estos análisis.

Tal y como puede observarse en el anexo mencionado, la depresión no resultó significativa en la mayoría de las pruebas analizadas. Únicamente, el efecto de la covariable fue significativo en el caso del Test de Cubos ($F(1,31)= 6,386$; $p= 0,017$), manteniéndose la significación estadística de la diferencia observada entre los grupos ($F(1,31)= 19,944$; $p= 0,000$).

A modo de resumen, recogemos en la tabla 79 todas las pruebas en las que hemos objetivado diferencias significativas entre pacientes y controles. Las variables neuropsicológicas recogidas en esta tabla son las que posteriormente utilizaremos en los análisis correlacionales con los datos clínicos y de neuroimagen.

Tabla 79. Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes muestran un deterioro del rendimiento

	Grupo de pacientes que presentan déficit en relación al grupo de control		
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO, ATENCIÓN Y MEMORIA DE TRABAJO			
Tiempo de reacción simple (PC-Vienna System)	FA	LOFA	No FA
Tiempo de reacción con interferencia (PC-Vienna System)	FA	LOFA	No FA
Dígitos inversos (puntuación y span)			No FA
Localización espacial directa (puntuación y span)			No FA
Localización espacial inversa (puntuación y span)			No FA *
FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN			
Test de semejanzas (WAIS-III)	FA		No FA
Fluidez verbal ante consignas: fluidez fonética	FA		No FA
Fluidez verbal ante consignas: fluidez de acciones	FA	LOFA	No FA
MEMORIA			
Subtest de Textos (WMS-III): recuerdo inmediato	FA †	LOFA	No FA
Subtest de Textos (WMS-III): % retención		LOFA *	
TAVEC (Recuerdo a corto plazo con claves semánticas)		LOFA	No FA
TAVEC (perseveraciones)			No FA
10/36 SRT: total de 3 y 5 ensayos			No FA *
FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS			
Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT)			No FA
Test de Reconocimiento de Caras (FRT)	FA		No FA
Test de Minnesota			No FA
Test de Construcción de Cubos (WAIS-III): diseños complejos	FA	LOFA *	No FA
LENGUAJE			
Denominación de acciones y sustantivos (TDAS)		LOFA	
Generación de acciones por asociación semántica (GAAS)	FA	LOFA	
Anáforas (TRA) (frases ambiguas)		LOFA **†	No FA *
Oraciones de relativo (TCOR)	FA (frases 3)		No FA

Nota. (*) Además, presentan diferencias significativas con respecto al grupo de pacientes FA. (†) Significación marginal.

3.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RM).

En este apartado analizaremos los diferentes parámetros en los grupos de pacientes con genotipo de inicio clásico (FA) y pacientes sin dicho genotipo (EOCA-No FA), comparándolos entre ellos y con una muestra de control. Dado que los pacientes EOCA-No FA son significativamente mayores que los pacientes FA, llevamos a cabo Análisis de Covarianza utilizando como covariante la variable “edad”. Sin embargo, esta covariable no alcanzó significación estadística en ninguna de las medidas estudiadas (ver anexo 10). No pudimos realizar análisis de contraste de grupos con los pacientes LOFA puesto que únicamente contábamos con las imágenes de tres pacientes.

Recordamos que, dado que vamos a estudiar tres grupos de participantes, en aquellos casos en que se determine que existen diferencias entre las medias de los grupos, realizaremos análisis *post hoc* (HSD de Tukey) para determinar qué medias difieren. Al igual que en el estudio cognitivo, incluiremos en las tablas un resumen de los resultados de los análisis post-hoc. Los resultados pormenorizados de dichos análisis podrán consultarse en el anexo 11. Asimismo, recordamos que algunos parámetros no pudieron ser valorados en todos los sujetos del estudio de RM por ausencia de imágenes, imágenes con gran artefacto o imágenes sin escala de calibración. En cada parámetro de RM estudiado se indicará el número de sujetos valorados.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en cada uno de los parámetros analizados.

3.2.1. FOSA POSTERIOR

Tal como se refleja en la tabla 80, no se objetivaron diferencias significativas entre pacientes y controles en la medida de superficie de la fosa posterior realizada en el corte sagital medial. Este resultado indica que, como grupo, los dos grupos de pacientes mostraban una fosa posterior de similares dimensiones que los controles.

Tabla 80. Resonancia magnética: medida de superficie de la fosa posterior

	Pacientes FA (n = 11)	Pacientes No FA (n= 10)	Controles (n = 22)	F	p
Fosa posterior	4089,86 (334,90)	3743,01 (362,55)	3869,27 (309,64)	3,072	NS

Nota. La medida de superficie está extraída del corte sagital medial y se expresa en mm².

3.2.2. ATROFIA DEL CEREBELO

Como puede observarse en la tabla 81, los pacientes EOCA-No FA presentaron una superficie significativamente menor que los controles y que los pacientes FA en todas las medidas cerebelosas estudiadas.

Tabla 81. Resonancia magnética: medidas de superficie del cerebelo

	Pacientes FA (n = 11)	Pacientes No FA (n= 10)	Controles (n = 23)	F	p
Vermis	1070,55(181,52)	526,49(201,12) <i>b**</i>	1107,10(213,04) <i>a**</i>	30,409	0,000
Lóbulos I-V	427,63 (77,06)	209,91 (60,47) <i>b**</i>	431,59 (80,21) <i>a**</i>	32,915	0,000
Lóbulos VI-VII	315,42 (56,98)	174,03 (49,79) <i>b*</i>	331,02 (100,80) <i>a**</i>	13,275	0,000
Lóbulos VIII-X	397,53 (97,71)	198,74 (69,63) <i>b**</i>	382,11 (106,35) <i>a**</i>	14,582	0,000
HD	1272,25(163,25)	742,48(226,79)± <i>b**</i>	1270,01(123,89) ‡ <i>a**</i>	37,733	0,000
HI	1256,04(145,47)	756,20(202,50)± <i>b**</i>	1271,08(116,25) ‡ <i>a**</i>	42,852	0,000

Nota. Las medidas de superficie están extraídas de cortes sagitales y se expresan en mm². (‡) n= 18. (HD): hemisferio derecho. (HI): hemisferio izquierdo. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= p<0,05; *a*** p<0,00); Pacientes No FA y FA (*b**= p<0,05; *b*** p<0,00); Controles y pacientes FA (*c**= p<0,05; *c*** p<0,00).

Relativizamos las medidas de superficie con respecto al tamaño de la misma. De nuevo, los pacientes EOCA-No FA presentaron un menor porcentaje de ocupación relativo a la fosa posterior en todas las medidas del cerebelo analizadas (tabla 82).

Tabla 82. Resonancia magnética: medidas de superficie relativas del cerebelo

	Pacientes FA (n = 11)	Pacientes No FA (n= 10)	Controles (n = 22)	F	p
Vermis	26,34 (5,06)	14,15 (5,33) <i>b**</i>	27,92 (4,01) <i>a**</i>	32,081	0,000
Lóbulos I-V	10,53 (2,18)	5,63 (1,58) <i>b**</i>	10,99 (1,84) <i>a**</i>	29,767	0,000
Lóbulos VI-VII	7,75 (1,48)	4,68 (1,43) <i>b*</i>	8,29 (2,14) <i>a**</i>	13,554	0,000
Lóbulos VIII-X	9,75 (2,41)	5,31 (1,76) <i>b**</i>	9,63 (2,63) <i>a**</i>	12,636	0,000
HD	31,18 (3,89)	19,66 (4,92) <i>b**</i>	32,95 (3,37) ‡ <i>a**</i>	38,630	0,000
HI	30,90 (4,50)	20,13 (4,48) <i>b**</i>	32,96 (2,93) ‡ <i>a**</i>	37,695	0,000

Nota. Las medidas de superficie están extraídas de cortes sagitales y se expresan en porcentajes de ocupación, con respecto a la fosa posterior. (‡) n= 18. (HD): hemisferio derecho. (HI): hemisferio izquierdo. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (*a**= $p < 0,05$; *a*** $p < 0,00$); Pacientes No FA y FA (*b**= $p < 0,05$; *b*** $p < 0,00$); Controles y pacientes FA (*c**= $p < 0,05$; *c*** $p < 0,00$).

Llevamos a cabo un ANOVA de medidas repetidas, en el cual el factor intrasujetos era la subdivisión del vermis (lóbulos I-V, VI-VII y VIII-X), el factor intersujetos era el grupo (pacientes FA vs. No FA vs controles) y la variable dependiente era la superficie relativa. Los efectos principales de grupo ($F(2,41) = 30,895$; $p = 0,000$) y la subdivisión del vermis ($F(1,41) = 5,117$; $p = 0,029$) fueron significativos. Sin embargo, el efecto de interacción no alcanzó significación estadística ($F(2,41) = 0,781$; $p = 0,465$). Esto indica que existen diferencias en el tamaño relativo del vermis entre los grupos y existen diferencias entre unas regiones y otras, pero las diferencias entre controles y pacientes no varían según la porción del vermis que consideremos. Por esta razón, a partir de este momento, vamos a utilizar la variable vermis en su conjunto, sin diferenciar las regiones que lo constituyen.

Además, realizamos un ANOVA de medidas repetidas con hemisferio cerebeloso como factor intrasujeto (derecho vs izquierdo), grupo como factor intersujetos y superficie relativa como variable dependiente. El efecto del factor grupo ($F(2,36) = 43,908$; $p = 0,000$) fue significativo, mientras que el efecto de hemisferio cerebeloso ($F(1,36) = 0,001$; $p = 0,976$) y el efecto de la interacción ($F(2,36) = 0,270$; $p = 0,765$) no lo fueron. Por lo tanto, existen diferencias, entre pacientes EOCA-No FA y pacientes FA y

controles, en el tamaño relativo de los hemisferios cerebelosos, pero no se objetivaron diferencias significativas entre un hemisferio y otro, en ninguno de los grupos. Por este motivo, a partir de este momento, vamos a utilizar la variable hemisferios cerebelosos en su conjunto, sin diferenciar el lado.

3.2.3. ATROFIA DE LA PROTUBERANCIA

Hemos valorado la presencia de atrofia de la protuberancia, con una medida lineal del ancho de la misma, en el corte sagital medial. Se trata de una medida absoluta, sin relativizar. Tal como se puede observar en la tabla 83, los tres grupos de participantes mostraron valores similares.

Tabla 83. Resonancia magnética: atrofia de la protuberancia

	Pacientes FA (n = 11)	Pacientes No FA (n= 10)	Controles (n = 23)	F	p
Ancho de la protuberancia	22,94 (0,89)	22,20 (2,55)	24,02 (1,88)	3,304†	NS

Nota. Las casillas muestran el promedio de una medida lineal del puente, extraída del corte sagital medial y expresada en mm. (†) Estadístico de Welch.

3.2.4. ATROFIA DE LA MÉDULA ESPINAL CERVICAL

Los pacientes FA presentaron un diámetro de la médula espinal cervical significativamente menor que la del grupo control. Los pacientes EOCA-No FA, a pesar de presentar un diámetro similar a los pacientes FA, la diferencia no alcanzó significación estadística en relación a los controles (tabla 84).

Tabla 84. Resonancia magnética: atrofia de la médula espinal cervical

	Pacientes FA (n = 11)	Pacientes No FA (n= 10)	Controles (n = 22)	F	p
Médula espinal cervical	7,22 (0,71)	7,64 (1,78)	8,56 (1,06) c*	9,089†	0,002

Nota. Medida lineal, extraída del corte sagital medial, que se expresa en mm. Se señalan, cuando procede, las diferencias significativas en pruebas post-hoc entre: Controles y Pacientes No FA (a*= p<0,05; a** p<0,00); Pacientes No FA y FA (b*= p<0,05; b** p<0,00); Controles y pacientes FA (c*= p<0,05; c** p<0,00). (†) Estadístico de Welch.

3.2.5. ATROFIA SUPRATENTORIAL

Todos los grupos de participantes presentaron un porcentaje de ocupación semejante tanto del sistema ventricular como del parénquima cerebral así como una superficie similar del cuerpo caloso (tabla 85).

Tabla 85. Resonancia magnética: indicadores de atrofia supratentorial

	Pacientes FA (n = 11)	Pacientes No FA (n= 9)	Controles (n = 23)	F	p
Sistema ventricular	3,78 (1,75)	3,65 (2,72)	3,01 (1,05)	0,982 †	NS
Parénquima cerebral	91,80 (1,89)	89,63 (3,74)	92,53 (2,63)	1,905	NS
Cuerpo caloso	578,95 (72,29)	588,97 (89,87)	582,73 (87,12)	0,038	NS

Nota. En las casillas de datos, en el caso de las dos primeras medidas, se muestra el porcentaje de área ocupada con respecto a la medida de intracráneo (se muestra el promedio de los tres cortes transversales). Se indica la medida de superficie del cuerpo caloso, en mm². (†) Estadístico de Welch.

En el grupo de pacientes FA no se observaron correlaciones entre las medidas de atrofia cerebelosa y las de atrofia supratentorial, así como tampoco entre ninguno de estos parámetros y la atrofia de la médula espinal. En el grupo de pacientes EOCA-No FA, se obtuvieron correlaciones positivas y significativas de la superficie del cuerpo caloso con el diámetro de la médula espinal ($r= 0,806$; $p= 0,005$). No se observaron correlaciones significativas con el resto de los parámetros analizados.

3.3. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS CON LOS HALLAZGOS COGNITIVOS Y DE NEUROIMAGEN

En este último apartado de Resultados, analizaremos las relaciones entre los diferentes parámetros clínicos y entre éstos y los hallazgos cognitivos y de neuroimagen. Expondremos, por un lado, las relaciones halladas en los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich (FA), de inicio clásico y tardío y, por otro, las halladas en los pacientes sin genotipo (EOCA-No FA).

Como indicador de la disfunción neurológica global la puntuación total obtenida en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa (modificada de Appollonio et al., 1993). Recuérdese que esta escala indica la presencia y gravedad de siete síntomas cerebelosos y la presencia de trastornos oculomotores. A mayor puntuación, mayor la gravedad de los síntomas neurológicos.

Como indicadores del grado de ataxia y de incapacidad utilizaremos las puntuaciones en las Escalas de Ataxia Nobile-Orazio y de Rankin de Incapacidad. Ambas escalas muestran un rango de puntuaciones de 0 a 5, de manera que, a mayor puntuación, mayor afectación.

3.3.1. PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (FA)

a) *Pacientes FA inicio clásico*

Tal como indica la tabla 86, existe una correlación negativa y significativa entre la gravedad neurológica actual y la edad de comienzo de la enfermedad. La correlación es positiva y significativa con la duración de la misma. Las correlaciones con el grado de ataxia y de incapacidad van en la misma dirección. Por tanto, parece que, ambos factores, esto es, la edad de inicio y el tiempo transcurrido hasta el momento del estudio, guardan relación con el estado de deterioro actual.

Tabla 86. Correlaciones entre los principales parámetros clínicos (pacientes FA clásico)

n= 29	Edad de comienzo	Duración
Escala de Appollonio et al.	-0,659 † p= 0,014	0,686 † p= 0,010
Escala de Nobile-Orazio	-0,311 p= 0,101	0,566 p= 0,001
Escala de Rankin	-0,386 p= 0,039	0,600 p= 0,001

Nota. (†) n=13

Llevamos a cabo análisis correlacionales entre las variables neuropsicológicas en las que se objetivaron déficits y los parámetros clínicos. En la tabla 87, presentamos los

resultados estadísticamente significativos. Todas las relaciones halladas van en el mismo sentido: una peor ejecución en la tarea se acompaña de una edad de inicio más temprana, una duración mayor de la enfermedad y un peor estado neurológico/clínico actual:

Tabla 87. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos (pacientes FA inicio clásico)

	Edad de comienzo	Duración	Escala Appollonio et al.	Escala Nobile-Orazio	Escala Rakin
TR simple	-0,448 p= 0,037 n=22	0,670 p= 0,001 n=22	0,763 p= 0,004 n=12	0,551 p= 0,008 n=22	0,666 p= 0,001 n=22
TR interf.	-0,455 p= 0,044 20	0,708 p= 0,000 n=20	0,722 p= 0,018 n=10	0,456 p= 0,043 n=20	0,661 p= 0,002 n=20
Fluidez de acciones	NS	-0,431 p= 0,020 n=29	NS	NS	-0,406 p= 0,029 n=29

Nota. (TR) Tiempo de Reacción.

Las demás variables neuropsicológicas no mostraron una relación significativa con los parámetros clínicos analizados.

Por otra parte, analizamos las relaciones existentes entre los parámetros de neuroimagen y las variables clínicas, no obteniendo correlaciones significativas en ningún caso.

b) Pacientes LOFA

En el grupo de pacientes LOFAs, se observan correlaciones negativas entre la edad de inicio de la enfermedad y el grado de ataxia y de incapacidad. Esta correlación es positiva con la duración de la misma, alcanzando significación estadística con el grado de incapacidad. Estos resultados van en la misma línea que en el grupo de pacientes de inicio clásico. Es decir, la edad de inicio y el tiempo transcurrido hasta el momento del estudio, guardan relación con el estado de deterioro actual. No se pudo incluir la variable gravedad neurológica general por disponer de los datos de la Escala de Appollonio en sólo dos pacientes (tabla 88).

Tabla 88. Correlaciones entre los principales parámetros clínicos (pacientes LOFAs)

n= 7	Edad de comienzo	Duración
Escala de Nobile-Orazio	-0,402 p= 0,371	0,708 p= 0,075
Escala de Rakin	-0,479 p= 0,277	0,877 p= 0,010

Realizamos análisis correlacionales entre las variables neuropsicológicas en las que se objetivaron déficits y los parámetros clínicos. Obtuvimos correlaciones positivas y significativas entre los tiempos de reacción (TR) y el grado de Ataxia. Por tanto, cuanto mayor es su gravedad actual, mayor enlentecimiento se observa en los TR. La denominación de sustantivos se relacionó de forma negativa con la duración de la enfermedad, con la gravedad neurológica y con el grado de ataxia. Esto es, a mayor duración de la enfermedad y mayor gravedad neurológica/clínica peor rendimiento en la tarea. Por último, la gravedad neurológica se relacionó negativamente con la puntuación en la tarea GAAS; a mayor gravedad peor rendimiento (tabla 89).

Tabla 89. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos (pacientes FA inicio tardío)

n= 7	Duración	Escala Rankin	Escala Nobile-Orazio
Tiempo de Reacción simple	NS	NS	0,832 p= 0,020
Tiempo de Reacción con interferencia	NS	NS	0,871 p= 0,011
Denominación de sustantivos	-0,788 P=0,035	-0,926 P=0,003	-0,781 P=0,038
GAAS acción con derivados morfológicos	-0,783 P=0,037	NS	NS
GASS total	-0,900 P=0,038	-0,943 P=0,016	NS

No analizamos las relaciones existentes entre los parámetros de neuroimagen y las variables clínicas, dado que sólo contábamos con las imágenes de RM de tres pacientes.

3.3.2. PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-NO FA)

Como puede observarse en la tabla 90, existe una correlación negativa entre la gravedad neurológica actual y el grado de ataxia e incapacidad, y la edad de comienzo de la enfermedad, pero sólo alcanza significación estadística en el caso del grado de ataxia. La correlación es positiva con la duración de la misma, aunque no significativa.

Tabla 90. Correlaciones entre los principales parámetros clínicos (pacientes EOCA-No FA)

n= 12	Edad de comienzo	Duración
Escala Appollonio et al.	-0,518 † p= 0,125	0,488 † p= 0,152
Escala Nobile-Orazio	-0,663 p= 0,019	0,563 p= 0,056
Escala Rakin	-0,460 p= 0,132	0,500 p= 0,098

Nota. (†) n=10

Llevamos a cabo análisis correlacionales entre las variables neuropsicológicas en las que se objetivaron déficits y los parámetros clínicos. En la tabla 91, presentamos los resultados estadísticamente significativos. De nuevo, las relaciones halladas van en el mismo sentido: una peor ejecución en la tarea se acompaña de una edad de inicio más temprana, una duración mayor de la enfermedad y un peor estado neurológico/clínico actual.

Tabla 91. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos (pacientes EOCA-No FA)

	Edad de comienzo	Duración	Escala Appollonio et al.	Escala Nobile-Orazio	Escala Rakin
TR simple	NS	NS	0,764 p= 0,027 n=8	NS	0,664 p= 0,036 n=10
TR interf.	NS	NS	0,789 p= 0,020 n=8	NS	0,632 p= 0,050 n=10
Fluidez de acciones	0,629 p= 0,028 n=12	-0,661 p= 0,019 n=12	NS	NS	NS
10/36 SRT (5 ensayos)	NS	NS	NS	NS	-0,983 p= 0,017 n=4
FRT	NS	NS	-0,666 p= 0,036 n=10	-0,727 p= 0,007 n=12	NS

Las demás variables neuropsicológicas no mostraron una relación significativa con los parámetros clínicos analizados.

Por último, en el análisis correlacional entre los parámetros de neuroimagen y las variables clínicas se observó una correlación negativa y significativa entre el grado de ataxia y la superficie del cuerpo calloso ($r = -0,633$; $p = 0,049$).

3.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL

Estábamos interesados en estudiar, mediante análisis de regresión lineal, la asociación entre las variables de neuroimagen y las tareas neuropsicológicas en las que los pacientes mostraron déficit. Estos análisis permiten estimar el porcentaje de varianza explicada por las estructuras cerebrales de las puntuaciones obtenidas en dichas tareas. Utilizamos el método “pasos sucesivos”, estableciendo un nivel de significación estadística inferior a 0,05.

Realizamos el análisis para el conjunto de pacientes estudiados, incluyendo también los tres pacientes LOFA para los que disponíamos de neuroimagen. Utilizamos como variables predictoras la estimación del tamaño del cerebelo, la medida del cuerpo calloso y del parénquima cerebral. Llevamos a cabo un análisis factorial de componentes principales con las diferentes medidas realizadas en el cerebelo. El factor extraído y los componentes que lo constituyen se muestran en la tabla 92 (detalles en anexo 12). Este factor se utilizó como un indicador del tamaño del cerebelo.

Tabla 92. Resonancia magnética: descripción del factor extraído del análisis factorial

Factor	Componentes	% de varianza explicada
Cerebelo	Vermis y hemisferios cerebelosos (derecho e izquierdo)	93%

El cerebelo explica un porcentaje de varianza de algunas tareas de memoria, tareas visoconstructivas y de lenguaje: explica un 25% del recuerdo inmediato de Textos, un 43% en la puntuación de Cubos, un 42% de la resolución de anáforas ambiguas (*TRA*) y un 44% en la comprensión de oraciones de relativo (*TCOR*). El cerebelo y el cuerpo calloso, explican conjuntamente un 48% de la ejecución en fluidez de verbos, con una aportación individual del 43% y 59%, respectivamente. Por último, el cuerpo calloso explica el 40% de la varianza en el número total de perseveraciones en el TAVEC.

Tabla 93. Análisis de regresión lineal: variables de neuroimagen y tareas neuropsicológicas

Muestra total de pacientes (FA, EOCA-No FA y LOFA) (n= 23)						
Tarea	Predictor	R ²	p R ²	β	p β	r ²
Textos (recuerdo inmediato)	Cerebelo	0,253	0,040	0,503	0,040	0,503
Cubos	Cerebelo	0,433	0,006	0,658	0,006	0,658
<i>TRA</i> (anáforas ambiguas)	Cerebelo	0,419	0,007	0,647	0,007	0,647
<i>TCOR</i>	Cerebelo	0,437	0,019	0,661	0,019	0,661
Fluidez de verbos	GLOBAL	0,478	0,004	-	-	-
	Cerebelo	-	-	0,434	0,025	0,430
	CC	-	-	0,600	0,003	0,595
TAVEC (perseveraciones)	CC	0,404	0,026	0,635	0,026	0,635

Nota. (GAAS): Generación de Acciones por Asociación Semántica. (*TRA*): Test de Resolución de Anáforas. (*TCOR*): Test de Comprensión de Oraciones de Relativo. (CC): Cuerpo Calloso.

4. DISCUSIÓN

4.1. AFECTACIÓN COGNITIVA Y HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN

A continuación, describiremos el perfil de afectación cognitiva y los hallazgos de neuroimagen que hemos observado en nuestros pacientes de estudio, relacionando nuestros resultados con los antecedentes disponibles en la literatura. En los subapartados 4.1.1 y 4.1.2 describiremos los resultados obtenidos en pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich (con inicio clásico y tardío de la enfermedad, respectivamente). Por último (subapartado 4.1.3.) trataremos los datos obtenidos en pacientes con el fenotipo de la enfermedad pero sin el genotipo de la misma (pacientes EOCA-No FA).

Todos los pacientes del estudio estaban orientados en persona, espacio y tiempo. En una primera evaluación breve, mostraban un estado cognitivo general normal, sin indicios de demencia.

4.1.1. ATAXIA DE FRIEDREICH DE INICIO CLÁSICO (FA)

a) Afectación cognitiva

Con el objetivo de contextualizar nuestros resultados, es relevante tomar en cuenta dos cuestiones a la hora de ser interpretados. En primer lugar, los estudios neuropsicológicos existentes en la Ataxia de Friedreich son muy escasos y la mayoría han sido realizados con pacientes con el fenotipo de la enfermedad, por lo que es posible que hayan incluido a pacientes con el genotipo negativo para la misma. En este sentido, los resultados obtenidos en estos estudios, si bien son orientativos, no pueden establecerse como concluyentes. Con respecto al estudio de pacientes con el genotipo de la enfermedad, únicamente, contamos con los trabajos realizados por Mantovan y colaboradores (2006) y Corben y asociados (2010). Los datos del primer trabajo (Mantovan et al., 2010) deben ser interpretados con cautela puesto que incluyen en su

muestra a dos pacientes con retraso mental, sin realizar ningún control metodológico para controlar la influencia de la capacidad intelectual general sobre las funciones cognitivas. Con respecto al segundo estudio (Corben et al., 2010), si bien aplican algunas pruebas de valoración de estado cognitivo general y funciones atencionales para equiparar los grupos de pacientes y controles, el estudio está centrado en la valoración de la velocidad de procesamiento de la información sin explorar otros dominios cognitivos.

La capacidad intelectual de los pacientes de estudio, estimada a partir del rendimiento en el subtest de Información (WAIS-III), fue similar al de los controles. En cuanto al **estado de ánimo**, la puntuación media en la escala de depresión indica depresión leve en el grupo de pacientes. Sin embargo, es relevante señalar que más de la mitad de los pacientes no presentaron indicios de depresión. La descripción de trastornos afectivos en esta patología no ha sido generalizada aunque algunos autores aprecian síntomas depresivos, generalmente de carácter leve, en un pequeño porcentaje de pacientes (Leclercq et al., 1985; Giordani et al., 1989; Ayuso Mateos et al., 1997; Corben et al., 2010). La existencia de sintomatología depresiva no ha sido valorada en algunos estudios cognitivos de la Ataxia de Friedreich (Fehrenbach et al., 1984; Hart et al., 1985) o bien, no se ha controlado la posible influencia sobre el rendimiento cognitivo (Mantovan et al., 2006; Corben et al., 2010). En nuestro estudio, se controló la posible influencia del estado de ánimo en el rendimiento cognitivo mediante análisis de covarianza, introduciendo la puntuación obtenida en la escala de depresión como covariante en los casos en los que se observaron diferencias entre pacientes y controles.

Todas las **funciones atencionales** y la **memoria de trabajo** se mostraron preservadas. Los pacientes mostraron un rendimiento semejante al de los controles normales en todas las tareas administradas: Continuous Performance Test (*CPT*), Paced Auditory Serial Addition Test (*PASAT*), Test de Dígitos y Localización Espacial (WMS-III). Nuestros pacientes presentaron una ejecución normal tanto en la focalización y mantenimiento atencional como en la memoria de trabajo verbal y visual, tanto en lo que respecta a la amplitud (span directo) como al uso o manipulación de la información (span inverso y *PASAT*).

La preservación de la capacidad del mantenimiento atencional es compatible con los resultados obtenidos previamente en el estudio de Hart y colaboradores (1985) y por nuestro grupo investigador (Wollmann et al., 2002). En el presente estudio, la tarea utilizada era ligeramente más compleja que las anteriores, pues utilizamos el paradigma CPT denominada “pares idénticos” (Continuous Performance Test- Identical Pairs; CPT-IP) desarrollada por Cornblatt y Erlenmayer-Kimling (1987, 1992). Por tanto, nuestros resultados refuerzan el hecho de que la atención mantenida está preservada en esta patología.

Con respecto al span verbal, la mayoría de los estudios describen normalidad en sus pacientes con fenotipo FA (Fehrenbach et al., 1984; Leclercq et al., 1985; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al., 1997), a excepción de un leve déficit observado por nuestro grupo de trabajo en el caso del span verbal directo (Wollmann et al., 2002). Mantovan y colaboradores (2006) informaron de un rendimiento alterado en esta tarea en sus pacientes con genotipo FA, pero debe recordarse que incluye en su muestra pacientes con retraso mental. En cuanto al span visual, nuestros datos concuerdan con los únicos existentes hasta el momento, obtenidos por nuestro propio grupo, en el que objetivamos un rendimiento equivalente entre pacientes y controles (Wollmann et al., 2002).

En relación a la **velocidad de procesamiento**, se observó un aumento en los tiempos de respuesta en diversas tareas cognitivas. En la tarea específicamente diseñada para su evaluación, la tarea de tiempo de reacción, este enlentecimiento quedó claramente reflejado. Los tiempos de reacción (TR) se valoraron mediante el PC-Vienna System. Este sistema computarizado de evaluación nos permitió analizar, por separado, el componente mental y el componente motor del enlentecimiento. Tanto uno como otro, estaban alterados. Utilizamos dos tareas de TR diferentes, una simple y otra con estímulos de interferencia. Debido a la mayor demanda cognitiva y de control ejecutivo que requiere la segunda, los tiempos de decisión sufrieron un incremento con respecto a la primera, aunque similar en pacientes y controles.

El hallazgo de un enlentecimiento generalizado ha sido descrito consistentemente en pacientes con Ataxia de Friedreich, tanto en aquellos con diagnóstico clínico (Hart et al., 1985; Botez-Marquard & Botez, 1993; White et al., 2000; Wollmann et al., 2002, 2004) como en los que tienen la confirmación genética (Mantovan et al., 2006; Corben et al., 2010). Nuestro interés se centraba especialmente en determinar la naturaleza del enlentecimiento, esto es, si se limitaba al ámbito motor o si afectaba también a la velocidad del procesamiento cognitivo. Nuestros resultados confirmaron que el enlentecimiento abarcaba ambos componentes del tiempo de reacción. Nuestros datos van en la línea de los publicados hasta la fecha. Todos los autores que han llevado a cabo la disociación del componente mental y motor de la tarea de tiempos de reacción han informado de un enlentecimiento mental en estos pacientes (Botez-Marquard & Botez, 1993; White et al., 2000; Wollmann et al., 2002, 2004; Mantovan et al., 2006; Corben et al., 2010).

Las funciones ejecutivas y conceptualización fueron valoradas mediante pruebas como el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*), el Test de Semejanzas (*WAIS-III*), el Test de Stroop y el Test de Fluidez Verbal ante Consignas.

El grupo de pacientes y el grupo control rindieron de forma similar en cuanto al número de respuestas correctas y categorías logradas en el *WCST*. Estos resultados son coincidentes con los descritos previamente, en pacientes con fenotipo de FA (Fehrenbach et al., 1984; White et al., 2000; Wollmann et al., 2002). El índice de perseveración, puede considerarse como el principal indicador de flexibilidad mental y autorregulación de la conducta. No obtuvimos tampoco diferencias significativas en esta variable, por lo que concluimos que los pacientes no mostraban dificultades de inhibición o tendencia a perseverar en conductas no reforzadas. Por el momento, los únicos antecedentes con el que contamos son los resultados de nuestro estudio previo en el que tampoco objetivamos diferencias en este índice (Wollmann et al., 2002).

El Test de Semejanzas valora la conceptualización de tipo verbal. Los pacientes mostraron un rendimiento significativamente inferior al grupo de control. Este déficit contrasta con los resultados de normalidad referidos por otros autores, tanto en

pacientes con el fenotipo FA (Fehrenbach et al., 1984; Botez-Marquard & Botez, 1993; Ayuso Mateos et al., 1997, White et al., 2000; Wollmann et al., 2002) como con el genotipo de la misma (Mantovan et al., 2006). El menor rendimiento en este subtest del WAIS-III podría atribuirse a un déficit intelectual general, sin embargo, nuestros pacientes no se diferenciaron de los controles en el subtest de Información procedente de la misma batería y considerado un buen estimador de la capacidad intelectual. Por tanto, parece tratarse de un déficit específico en la formación de conceptos verbales.

El Test de Stroop es considerado como una medida de la capacidad de inhibición de respuestas. En el grupo de pacientes, se objetivó un marcado enlentecimiento de la ejecución, en las tres láminas que constituyen la prueba, sin que se objetivaran diferencias significativas en el índice de interferencia. Además, al considerar la ejecución en la lámina 1 como covariante, se eliminan las diferencias significativas obtenidas en la lámina de interferencia. Por tanto, las diferencias observadas se deben a un enlentecimiento generalizado y no son atribuibles a la demanda de atención selectiva de la prueba. White y colaboradores (2000) utilizando una variación del test de Stroop que incrementa las demandas de flexibilidad de la tarea, al exigir alternar entre la lectura y la denominación del color, observaron un peor rendimiento en pacientes con el fenotipo de FA. Por su parte, Mantovan y asociados (2006) modificaron el procedimiento original presentando ítems consistentes o no, y pidiendo a los sujetos que señalaran la consistencia o inconsistencia de los mismos. En este caso, informan de un rendimiento alterado en el grupo de pacientes, pero debe recordarse que incluyen casos con retraso mental. A excepción de los estudios señalados, los diversos autores que han utilizado el procedimiento estándar han descrito un rendimiento normal en la tarea, tanto en pacientes con diagnóstico clínico como en aquellos con confirmación genética (White et al., 2000; Wollmann et al., 2002; Corben et al., 2010).

El test de Fluidez Verbal ante Consignas es una tarea lingüística que requiere llevar a cabo una búsqueda activa de información almacenada a largo plazo, siguiendo unas estrategias y conforme a unas pautas pre-establecidas. El objetivo de la prueba es lograr una producción verbal lo más amplia posible, en un período limitado de tiempo. Por tanto, además de tener un importante componente ejecutivo, esta tarea demanda

rapidez en la ejecución y articulación. La fluidez verbal ante consignas ha sido escasamente estudiada en la investigación previa con pacientes FA, posiblemente por la difícil interpretación de sus resultados dados los componentes de velocidad de procesamiento y articulación implicados. En nuestro estudio, hemos utilizado diversos procedimientos para el control de estos componentes.

Los pacientes de nuestro estudio mostraron una baja producción en las diferentes modalidades: consignas fonética, semántica y gramatical. Este déficit no está relacionado con el enlentecimiento generalizado de los pacientes, tal y como indica la ausencia de correlaciones significativas con el TR. Al analizar, por separado, la ejecución de dos subgrupos de pacientes, constituidos en función de la presencia y gravedad de la disartria, desapareció la significación estadística en la fluidez ante consignas semánticas en el subgrupo sin disartria. Es decir, los pacientes sin limitaciones articulatorias graves no mostraron déficits en la ejecución de la tarea de fluidez verbal ante consignas semánticas. En cambio, la alteración en fluidez fonética y de acciones se mantuvo en ambos subgrupos (con y sin disartria). Concluimos, por tanto, que existe un déficit en fluidez fonética y de acciones, independientemente del enlentecimiento y del déficit motor del habla.

Tal y como señalábamos anteriormente, la fluidez ante consignas fonética y semántica ha sido escasamente estudiada en la FA. En pacientes con el fenotipo, White y asociados (2000) informan de un rendimiento conservado, resultado que los propios autores señalan que contrasta con lo esperado. Nuestro grupo observó una afectación específica de la fluidez fonética (Wollmann et al., 2002). En pacientes con confirmación genética del diagnóstico, Mantovan y colaboradores (2006) informan de un déficit en fluidez pero no especifican el tipo de consigna utilizada. Por lo que respecta a la fluidez verbal de acciones, se trata de una versión relativamente reciente y de uso poco extendido, que según nuestra revisión, no ha sido utilizada anteriormente en pacientes de este tipo, a excepción de nuestro estudio previo (De Nóbrega et al., 2007).

Las **funciones mnésicas** se valoraron mediante diversos instrumentos que permitieron el estudio de diferentes componentes de la memoria (curva de aprendizaje,

el recuerdo inmediato y con demora) y los efectos de interferencia, tanto para material verbal como visoespacial. Todos los instrumentos aplicados valoran memoria declarativa.

En el test de Textos, observamos que el rendimiento de los pacientes en el recuerdo inmediato fue inferior al del grupo control, aunque esta diferencia sólo alcanzó una significación marginal. Sin embargo, mostraron una ejecución similar a la de los controles, tanto en el recuerdo tras demora, como en el porcentaje de retención de información. El menor rendimiento en el recuerdo inmediato iría en la línea de los datos disponibles sobre la ejecución de pacientes con el fenotipo de FA en el subtest de Memoria Lógica (WMS), provenientes del estudio de nuestro propio grupo así como de Hart y sus colaboradores. En ambos estudios se han descrito déficits en el recuerdo espontáneo (Hart et al., 1985; Wollmann et al., 2002). No conocemos antecedentes del estudio de este tipo de memoria en pacientes con diagnóstico genético de FA.

Los resultados obtenidos estudiando la ejecución en el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (*TAVEC*), apuntaron puntuaciones similares de los pacientes al grupo control en todos los componentes valorados: curva de aprendizaje, recuerdo inmediato y tras demora (espontáneo y dirigido), así como en el reconocimiento y el índice de interferencia proactiva. Cuando contrastamos nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, encontramos que se ha informado de un rendimiento normal en pacientes con fenotipo FA en este tipo de tarea (Leclerq et al., 1985; Botez-Marquard & Botez, 1993; Hart et al., 1985), aunque los autores no aportan datos cuantitativos de la ejecución en el test ni examinan los distintos componentes de la tarea. De forma similar, en nuestro estudio previo con pacientes con el fenotipo de la enfermedad, sólo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los últimos ensayos de la curva de aprendizaje y efecto de interferencia proactiva.

En cuanto al rendimiento en memoria visoespacial (*10/36 SRT*), de nuevo, los pacientes mostraron un rendimiento semejante al del grupo control tanto en los ensayos de aprendizaje como en el recuerdo demorado. La memoria visoespacial ha sido escasamente estudiada en la Ataxia de Friedreich, posiblemente porque las demandas

grafomotoras de la mayoría de las tareas, las hacen poco adecuadas para esta población. Sin embargo, nosotros hemos utilizado una tarea que no requiere actividad grafomotora. En consonancia con estos resultados, nuestro grupo de trabajo objetivó un rendimiento normal en el test 7/24 SRT, la versión original de esta prueba (Wollmann et al., 2002). Mantovan y colaboradores (2006) informaron de un rendimiento alterado en el subtest de Reproducción Visual de (WMS) en pacientes con genotipo FA, aunque no aportan datos al respecto y no indican si esta alteración se produce en la reproducción inmediata o en la demorada. Además, no tuvieron en cuenta la influencia del déficit motor.

Con respecto a las **funciones visoperceptivas y visoespaciales**, administramos tareas como el Test de Juicio de Orientación de Líneas (*JLOT*), el Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*) y el *Revised Minnesota Paper Form Board Test*. Únicamente, obtuvimos diferencias significativas en el Test de Reconocimiento de Caras, lo que refleja dificultades de índole visoperceptiva. La ejecución en la prueba no correlacionó significativamente con la puntuación obtenida en los ítems de trastornos oculomotores de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, lo cual indica que la ejecución inferior no se puede atribuir a un déficit oculomotor.

El estudio del reconocimiento de caras (*FRT*) en la FA, no cuenta, según la revisión realizada, con ningún antecedente; exceptuando nuestro estudio previo en pacientes con el fenotipo FA en el que obtuvimos, también, un déficit en el procesamiento visoperceptivo complejo (Wollmann et al., 2002). Del mismo modo, el Test de Juicio de Orientación de Líneas (*JLOT*) ha sido únicamente aplicado por nuestro grupo, hallando, al igual que en el presente estudio con pacientes que presentan el genotipo, un rendimiento dentro de la normalidad. La preservación del procesamiento espacial se ha observado, incluso, en una tarea de mayor complejidad como es el *Revised Minnesota Paper Form Board Test*, que exige rotación mental de figuras geométricas.

Por lo que respecta a la habilidad visoconstructiva, los resultados obtenidos en el Test de Construcción de Cubos, mostraron un rendimiento inferior de los pacientes, tanto en el tiempo límite estándar como en el tiempo extenso. Al analizar, por separado,

los diseños visoperceptivamente más simples y más complejos (Lezak, 2004), desapareció la significación estadística en la comparación de los diseños simples y se mantuvo en los más complejos.

La interpretación de los resultados obtenidos con el uso de esta prueba en pacientes con ataxia cerebelosa es conflictiva dadas las demandas motoras/manipulativas de la misma. Diversos autores, en un intento de superar estas dificultades, han eliminado las limitaciones temporales, observándose que, en estas condiciones, los pacientes con diagnóstico clínico (Botez-Marquard & Botez, 1993; White et al., 2000) o con el genotipo de FA (Mantovan et al., 2006) rinden de forma similar a los controles. Sin embargo, este procedimiento no parece adecuado ya que la eliminación de los límites temporales permite el uso de estrategias de ensayo y error en la colocación de los bloques que forman cada diseño, por lo que el resultado final puede no representar realmente las capacidades visoconstructivas de los sujetos. Por tanto, la conclusión de estos estudios de que los pacientes FA no presentan alteraciones visoconstructivas sería cuestionable.

En nuestro estudio hemos diseñado un procedimiento diferente para intentar resolver las dificultades de interpretación de los resultados en esta prueba. En primer lugar, hemos modificado el procedimiento de puntuación para realizar una valoración más precisa de la ejecución. En el procedimiento estándar se realiza una valoración dicotómica de la misma: cada ítem se valora como “correcto” o “incorrecto”, independientemente de lo lejano o cercano que esté el diseño final del modelo. De esta forma, si un sujeto ha conseguido colocar correctamente tres de las cuatro piezas de un diseño simple, se valora como 0 puntos, frente a los cuatro puntos otorgados a una ejecución correcta. En nuestro estudio, hemos valorado el rendimiento contabilizando el número de cubos correctamente colocados (puntuaríamos 3 en el ejemplo anterior). De esta forma, podemos cuantificar la mayor o menor aproximación o precisión de cada sujeto a la ejecución “correcta”.

En segundo lugar, además de no conceder bonificaciones temporales, hemos aumentado el tiempo disponible en un minuto extra. Esto permite disminuir las

demandas de velocidad de ejecución, sin llegar al extremo de permitir una ejecución por ensayo y error. A pesar de esta disminución de las limitaciones temporales, los pacientes han presentado una ejecución deficitaria. En tercer lugar, se ha utilizado una tarea control que permite estudiar el peso del componente motor/manipulativo sobre la ejecución de los pacientes. Tal como señalan los análisis correlacionales realizados, el rendimiento en la tarea de cubos y en la tarea control no están relacionados. Esto indica que la alteración observada en la tarea de cubos no se debe al enlentecimiento o la dificultad motora.

Por otro lado, hemos distinguido entre diseños más simples y más complejos (Lezak, 2004), observando que las diferencias iniciales desaparecen en los diseños simples y se mantienen en los más complejos. Este resultado pone de manifiesto que la alteración de los pacientes no es generalizada, sino que se produce en los diseños de mayor demanda perceptiva-constructiva. Dado que se habían obtenido diferencias entre pacientes y controles en una tarea visoperceptiva, el FRT, estudiamos la relación entre la ejecución en Cubos y en dicha tarea. Incluimos también, aunque en este caso no habíamos detectado déficits, el análisis de la relación con el JOLT. En ningún caso se observó una asociación significativa. Esto indicaría que el déficit fundamental se sitúa en las demandas de organización y planificación de la tarea de cubos, más que en las demandas visoperceptivas/visoespaciales primarias.

En resumen, las modificaciones introducidas en nuestro estudio, nos han permitido poner de manifiesto la existencia de un déficit en la ejecución del Test de Cubos que, en nuestra opinión, puede interpretarse como el resultado de una alteración de los componentes de organización, estructuración y planificación de la tarea visoconstructiva.

El **lenguaje** ha sido una función muy poco estudiada en la Ataxia de Friedreich y, consecuentemente, ha sido considerada como preservada. En nuestro trabajo, hemos introducido diferentes tareas diseñadas con el fin de valorar la producción y comprensión lingüística de forma más exhaustiva. Dentro de la producción verbal, además de la fluidez ante consignas ya comentada anteriormente, estudiamos la

denominación por confrontación visual, así como la generación de acciones por asociación semántica. Por otra parte, valoramos la comprensión de oraciones simples y con cláusula subordinada, así como la resolución de anáforas.

En la tarea de denominación de acciones y sustantivos los pacientes mostraron un rendimiento similar al grupo de control. Los escasos resultados previos existentes coinciden con nuestros hallazgos. Así, se ha descrito un rendimiento normal en el Test de Denominación de Boston (BNT) en pacientes con fenotipo y genotipo de FA (Fehrenbach et al., 1984; Mantovan et al., 2006). En nuestro estudio, hemos ampliado estos resultados a las capacidades para el acceso al léxico de acciones, un aspecto que no ha sido abordado anteriormente.

En la prueba de generación de acciones por asociación semántica los pacientes de estudio cometieron más errores que el grupo de control. En esta tarea los sujetos debían evocar una acción semánticamente asociada al sustantivo presentado auditivamente. Con el objeto de asegurar que la asociación se realizaba a nivel semántico, se instruía a los sujetos para que no respondieran con derivados morfológicos (por ejemplo, ante el sustantivo “aroma” el sujeto no podría decir “aromatizar”, sino, por ejemplo, “oler”). El tipo de error mayoritario (80% aproximadamente) consistió en responder con un sustantivo o adjetivo semánticamente relacionado, lo que indicaría que no se trata de un problema de establecer asociaciones semánticas, sino de un problema específico para producir un asociado semántico que represente una acción. No contamos con antecedentes de la valoración de la generación de palabras por asociación semántica en pacientes con Ataxia de Friedreich, ya sean verbos, como en el presente trabajo, o cualquier otro tipo de palabras.

En cuanto a la comprensión lingüística, no contamos tampoco con investigaciones previas que hayan abordado su estudio en pacientes FA. En nuestro caso, los resultados del Test de Resolución de Anáforas (*TRA*) indicaron una ejecución equivalente de los pacientes al grupo de control. Por tanto, concluimos que los pacientes tienen preservada la capacidad para realizar las inferencias necesarias para la comprensión de frases que incluyen expresiones anafóricas. Sin embargo, en el Test de Comprensión de Oraciones

de Relativo (*TCOR*) los pacientes presentaron una ejecución inferior a los controles en las oraciones de relativo de objeto, aunque el rendimiento fue similar en las oraciones de relativo de sujeto. El déficit observado en la comprensión de oraciones de relativo de objeto de nuestros pacientes no puede atribuirse a déficits en funciones atencionales ni en memoria de trabajo verbal, ya que mostraron normalidad en estas tareas. Por ello, consideramos que nuestros resultados sugieren que puede haber una alteración en la comprensión lingüística en sí misma. Esta alteración sería de carácter leve, puesto que se manifiesta sólo en frases de alta complejidad sintáctica, en las que también los sujetos neurológicamente normales han experimentado dificultades y, probablemente, sea debida a una limitación de recursos de alto nivel.

Con el propósito de controlar el efecto de la depresión sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes, realizamos análisis de covarianza, con las puntuaciones obtenidas en el Inventario de Depresión (*BDI*) como covariante, en todas aquellas tareas en las que los pacientes presentaron un rendimiento alterado. La depresión, únicamente, tuvo un efecto significativo como covariable en el recuerdo inmediato del subtest de Textos, tarea en la que objetivamos una tendencia a la significación estadística. De esta forma, el estado anímico no explica los déficits cognitivos hallados.

Finalmente, señalar que el rendimiento de los pacientes está escasamente relacionado con las diferentes variables clínicas estudiadas, observándose tan sólo una asociación entre la ejecución en la prueba de TR y de Fluidez de acciones con la gravedad de la enfermedad así como con la edad de inicio y/o la duración de la misma. Esta escasa relación ha sido observada anteriormente por Mantovan y colaboradores (2006).

En resumen, el perfil neuropsicológico de nuestra muestra de pacientes se caracteriza por un enlentecimiento generalizado, una disminución de la producción verbal siguiendo estrategias fonológicas y gramaticales para búsqueda activa de información almacenada, déficit en formación de conceptos, ligeras dificultades en la adquisición de información verbal, alteraciones en el procesamiento visoperceptivo

complejo y en las habilidades visoconstructivas, déficit en la generación de acciones por asociación semántica y en la comprensión de oraciones de relativo de objeto.

Algunos de estos hallazgos merecen una especial atención. En primer lugar, los resultados en fluidez verbal fonética y semántica ponen de manifiesto la disociación entre las diferentes modalidades de esta tarea, propuesta por algunos autores. Aunque los procesos ejecutivos son necesarios en todas las tareas de fluidez verbal para la iniciación y monitorización de la producción, las consignas utilizadas pueden suponer la implicación de unos sistemas neurales u otros. En el caso de la fluidez semántica, la generación de palabras pertenecientes a una categoría determinada requiere la activación del sistema semántico. En el caso de la fluidez fonética, la búsqueda debe realizarse a nivel fonológico (Leggio et al., 2000), tratándose por tanto de una estrategia de búsqueda menos usual, menos automática y que requiere la generación de estrategias más novedosas (Martin et al., 1994). En función de estas características, la fluidez fonética sería particularmente dependiente de los procesos ejecutivos mediados por el lóbulo prefrontal, mientras que la fluidez semántica implicaría, en mayor medida, a las regiones temporales. Esta propuesta ha recibido apoyo desde estudios de imagen funcional (Shedlack et al., 1991; Cuenod et al., 1995; Elfgren et al., 1998; Pihlajamäki et al., 2000; Gourovitch et al., 2000; Billingsley et al., 2004; Brickman et al., 2005), estudios clínicos (Stuss et al., 1998; Baldo et al., 2001) y conductuales (Martin et al., 1994).

Por lo que respecta a la fluidez de acciones, esta modalidad requiere también, de forma similar a la fluidez fonética, una búsqueda inusual en el léxico y, por consiguiente, sería especialmente dependiente de los recursos ejecutivos para el desarrollo de una estrategia eficaz de búsqueda y recuperación de la información (Piatt et al., 1999b; Woods et al., 2005a, b). Además, se ha sugerido que la generación de verbos estaría especialmente asociada al lóbulo frontal (Damasio & Tranel, 1993), una propuesta que ha recibido apoyo desde estudios clínicos (Daniele et al., 1994) y de neuroimagen (Perani et al., 1999). Nuestros hallazgos en fluidez verbal sugieren, por tanto, una afectación de los sistemas ejecutivos y, por consiguiente, del funcionamiento prefrontal.

En segundo lugar, los resultados obtenidos en la tarea de fluidez de acciones, pueden ser relacionados con los observados en las tareas de generación de acciones por asociación semántica y denominación de acciones. Considerando conjuntamente estos resultados observamos que en la tarea de denominación, en la que el acceso al sistema léxico-semántico se realiza de forma dirigida (a partir de la representación pictórica), no se producen déficits. Por el contrario, en las tareas de fluidez y asociación semántica, en las que el acceso y la búsqueda están menos dirigidos, se observa una ejecución deficitaria. Aunque no contamos con datos sobre el rendimiento en la generación de sustantivos por asociación semántica, el tipo de error cometido parece indicar que se trata de un déficit específico de las acciones. Por tanto, los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren una dificultad para la generación de palabras que representan acciones, dependiente de la demanda de la tarea. Siguiendo la propuesta ya señalada de que la generación de verbos estaría especialmente vinculada al lóbulo frontal, estos resultados podrían interpretarse como indicativos de afectación de los sistemas prefrontales.

En tercer lugar, las ligeras dificultades observadas en la prueba de memoria de textos se producen en el recuerdo inmediato y no tienen repercusiones sobre el recuerdo demorado. Por tanto, consideramos que se trata de un problema de adquisición debido a un inadecuado uso de las estrategias de organización y estructuración necesarias para registrar la abundante información que presentan los textos. En esta línea, la dificultad de adquisición observada indicaría un leve déficit en componentes del sistema de memoria mediados por las conexiones fronto-temporomediales.

En cuarto lugar, la alteración de las habilidades visoconstructivas no es producto del componente motor/manipulativo de la tarea y, tal como hemos señalado, tampoco puede reducirse a un efecto de la afectación visoperceptiva presente en los pacientes. La alteración observada en los diseños más complejos sugiere una dificultad para autogenerar estrategias de resolución de problemas, una falta de flexibilidad para percibir los componentes aislados de una gestalt, así como para integrarlos de nuevo, de forma constructiva. La alteración observada, por tanto, sería compatible con una afectación de los circuitos fronto-parietales.

Finalmente, la preservación de la comprensión de oraciones simples y relativamente complejas, junto a la alteración en la comprensión de oraciones de elevada complejidad sintáctica, sugiere una falta de recursos de alto nivel que podrían ser debidos a un déficit en el funcionalismo prefrontal.

Considerando de forma conjunta los hallazgos descritos, el perfil cognitivo observado en los pacientes con diagnóstico genético de Ataxia de Friedreich es indicativo de una disfunción de los sistemas neurales prefrontales y de los sistemas neurales temporo-parietales derechos, con un predominio de la afectación de los circuitos prefrontales. La gravedad de la afectación es leve, sin producir una interferencia significativa en las actividades de la vida diaria de los pacientes.

b) Hallazgos de neuroimagen

En nuestro grupo de pacientes FA de inicio clásico, el análisis de los parámetros de atrofia en RM, reflejó diferencias significativas con respecto al grupo control en la medida de la médula espinal cervical. Para el resto de los parámetros de RM analizados no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas: cerebelo, protuberancia, y medidas de atrofia supratentorial. Ninguna medida de imagen se relacionó con las variables clínicas.

La degeneración de la médula espinal es una de las principales características anátomo-patológicas en la Ataxia de Friedreich, y se ha puesto también de manifiesto en los estudios de neuroimagen (Villanueva-Haba et al., 2001; Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008). Con respecto a la ausencia de atrofia en el puente o protuberancia, los resultados van en la línea de los publicados anteriormente, aunque algunos estudios de pacientes con diagnóstico genético han informado de atrofia en esta estructura (Villanueva-Haba et al., 2001; França et al., 2009).

Por lo que se refiere al cerebelo, el principal hallazgo neuropatológico observado en los estudios postmortem de pacientes FA es la pérdida neuronal en el núcleo dentado.

El análisis *in vivo*, mediante imágenes de RM, ha sido planteado en varios estudios. En concordancia con los resultados de la presente investigación, los estudios de pacientes con el genotipo de la enfermedad no observan una atrofia cerebelosa generalizada. En el estudio de Villanueva-Haba y colaboradores (2001), se informa de un menor tamaño del vermis en un corte mediosagital, pero no se obtuvieron diferencias en la medida relativizada por el tamaño de la fosa posterior. Los restantes estudios, utilizando todos ellos la VBM, sólo han observado una pérdida de volumen en el vermis rostral y en la porción inferomedial de los hemisferios cerebelosos (Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008; França et al., 2009) o bien únicamente una pérdida de volumen de sustancia blanca en la zona peridentada (Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008). En nuestro caso, el procedimiento de análisis de imagen empleado no ha sido suficientemente sensible como para captar estas diferencias locales en volumen y sus posibles relaciones con las variables clínicas.

En cuanto a la atrofia supratentorial, los pacientes FA del estudio no presentaron atrofia del cuerpo calloso, del parénquima cerebral ni del sistema ventricular. En apoyo a nuestros resultados, no se han observado pérdidas generalizadas de volumen a nivel supratentorial en estudios previos de pacientes con el genotipo de la enfermedad (Della Nave, Ginestroni, Giannelli et al., 2008), aunque sí se han observado anomalías en estudios de difusión y espectroscopia, así como pérdida de sustancia blanca en regiones periventriculares del cingulado posterior, frontal medio, y paracentral (Della Nave, Ginestroni, Tessa et al., 2008; França et al., 2009).

4.1.2. ATAXIA DE FRIEDREICH DE INICIO TARDÍO (LOFA)

La capacidad intelectual estimada mediante el subtest de Información (WAIS-III), fue similar al de los controles. En cuanto al **estado de ánimo**, la puntuación media es similar a la de los pacientes FA de inicio clásico, pero no se diferenció significativamente de la puntuación del grupo control. A pesar de ello, hemos estudiado la posible influencia del estado de ánimo en la ejecución.

Todas las **funciones atencionales** y la **memoria de trabajo** se mostraron preservadas. Los pacientes mostraron un rendimiento semejante al de los controles normales en todas las tareas administradas: Continuous Performance Test (*CPT*), Paced Auditory Serial Addition Test (*PASAT*), Test de Dígitos y Localización Espacial (WMS-III).

En relación a la **velocidad de procesamiento**, obtuvimos evidencias de un enlentecimiento tanto en el componente mental como en el motor. Los TR fueron muy similares a los descritos en los pacientes FA de inicio clásico.

En cuanto a las **funciones ejecutivas y conceptualización** los pacientes mostraron un rendimiento semejante al de los controles en las diferentes medidas del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*). En el Test de Stroop, el enlentecimiento estuvo presente en las tres láminas. No se objetivaron diferencias significativas en el índice de interferencia y las diferencias en la lámina de interferencia desaparecen al considerar el rendimiento en la lámina 1 como covariante. En el Test de Semejanzas no se detectaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Aunque su rendimiento promedio fue similar al del grupo FA, donde sí se captó la diferencia con el grupo control, se caracterizó por una mayor heterogeneidad. Esta variabilidad es, probablemente, el motivo por el que no se obtienen diferencias significativas.

En la tarea de Fluidez Verbal ante Consignas, los pacientes mostraron una baja producción ante consignas gramaticales, presentando un rendimiento semejante al del grupo control en las tareas ante consignas fonéticas y semánticas. Este hecho, en sí mismo, es indicativo de que el déficit mostrado no se debe a la disartria ni al enlentecimiento generalizado, puesto que las tres tareas se realizan durante el mismo período de tiempo y tienen una demanda motora equivalente.

En relación a las **funciones mnésicas**, los pacientes mostraron un rendimiento inferior al de los controles en el recuerdo inmediato del Test de Textos (WMS-III). También, mostraron un menor porcentaje de retención, tanto en comparación con el

grupo control como con el grupo de pacientes de inicio clásico, pero un rendimiento normal en el reconocimiento. Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de un problema de adquisición y de recuperación espontánea, sin alteración en los procesos de consolidación. Estos problemas sugieren una dificultad para organizar y estructurar eficazmente la abundante información que presentan los textos.

En el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (*TAVEC*), únicamente se obtiene una significación estadística en el recuerdo a corto plazo con claves semánticas. Sin embargo, un examen del rendimiento del grupo EOCA-No FA nos lleva a ser prudentes a la hora de extraer conclusiones a partir de los resultados del análisis estadístico del rendimiento en esta prueba. La ejecución media de este grupo en el ensayo de recuerdo libre a corto plazo contrasta con la del resto de los grupos: mientras que en estos no se produce prácticamente pérdida alguna, el grupo LOFA disminuye su rendimiento en tres unidades (ver tabla 36 y figura 17). Posteriormente, se beneficia de las claves aportadas por el evaluador, aunque sin alcanzar el nivel de los restantes grupos. El hecho de que en el recuerdo libre no se hayan obtenido diferencias significativas y sí en el recuerdo con claves, podría deberse a la elevada varianza del grupo LOFA, en el primer caso, y a la disminución de la misma en el ensayo con claves. Ante estos resultados, consideramos conveniente no extraer conclusiones sobre el rendimiento en esta prueba, aunque parecen sugerir un problema en la recuperación espontánea. En el Test de memoria visoespacial (*10/36 SRT*) los pacientes rindieron de forma equivalente a los controles en todos los componentes de la tarea (curva de aprendizaje, recuerdo tras demora y reconocimiento).

Con respecto a las **funciones visoperceptivas y visoespaciales**, los pacientes mostraron una ejecución equivalente a la del grupo control en el Test de Juicio de Orientación de Líneas (*JLOT*) y el *Revised Minnesota Paper Form Board Test*. Las puntuaciones obtenidas en el Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*) fueron prácticamente idénticas a las de los pacientes FA de inicio clásico, donde se obtuvo diferencias significativas en comparación con el grupo control. Sin embargo, en los pacientes LOFA la diferencia no es estadísticamente significativa, probablemente debido a la muestra reducida ($n= 7$).

En cuanto a la **habilidad constructiva y planificación**, los pacientes presentaron un rendimiento inferior en el Test de Construcción de Cubos (WAIS-III), tanto en el tiempo límite estándar como en el tiempo extenso. En el caso del tiempo extenso, estas diferencias se obtuvieron, también, con respecto al grupo de pacientes de inicio clásico. Al analizar, por separado, los diseños visoperceptivamente más simples y más complejos, la significación estadística se mantuvo en la comparación de los diseños más complejos. De nuevo, en el tiempo extenso, los pacientes rindieron peor que los enfermos de inicio clásico. Los análisis correlacionales entre la ejecución en los diseños complejos con la tarea motora de control, así como con el rendimiento en las tareas visoperceptivas y visoespaciales (*JLOT* y *FRT*) no resultaron significativos.

Con respecto al **lenguaje**, los pacientes mostraron una ejecución inferior a la de los controles en el Test de Denominación de Acciones y Sustantivos (*TDAS*). Este bajo rendimiento no se explica por factores visoperceptivos dada la ausencia de correlación entre las puntuaciones en denominación y la tarea de Reconocimiento de Caras (*FRT*). En la tarea de Generación de Acciones por Asociación Semántica (*GAAS*), los pacientes cometieron más errores que el grupo de control. Asimismo, rindieron de forma inferior a los controles y los pacientes de inicio clásico en la comprensión de frases anafóricas ambiguas. Sin embargo, en el Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (*TCOR*), los pacientes presentaron una ejecución equivalente a la del grupo control.

Los datos relativos al Inventario de Depresión (*BDI*) fueron indicativos de depresión leve en el grupo de pacientes LOFA aunque no se obtuvieron diferencias significativas con respecto al grupo control. Aún así, con el objetivo de controlar un posible efecto del estado anímico sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes, llevamos a cabo análisis de covarianza, utilizando las puntuaciones en el *BDI* como covariante. Los resultados indicaron que la depresión, como covariante, fue significativa en el Test de Textos (tanto en el recuerdo inmediato como en el porcentaje de retención) y en el Test de Construcción de Cubos. No obstante, se mantuvieron todas las diferencias observadas entre los grupos. Esto es, la depresión no explicaría el bajo rendimiento en las tareas.

Por lo que respecta a la relación del rendimiento con las variables clínicas, un mayor enlentecimiento estuvo asociado a una mayor gravedad de la enfermedad. Una relación similar se observó para la ejecución en denominación y generación de acciones por asociación semántica.

En resumen, el perfil de afectación cognitiva de los pacientes LOFA de nuestro estudio se caracteriza por un enlentecimiento generalizado, una alteración de la fluidez de acciones, un déficit en la adquisición y recuperación espontánea de información verbal, alteraciones en las habilidades visoconstructivas y déficits en denominación, generación de acciones por asociación semántica y resolución de anáforas ambiguas.

Si contrastamos estos resultados con los obtenidos en el grupo de pacientes FA de inicio clásico, observamos que, en líneas generales, presentan un patrón similar. Sin embargo, se aprecian también ciertas diferencias. Algunas de ellas no parecen ser sustanciales, este es el caso de la ausencia de alteraciones en formación de conceptos, percepción de caras y comprensión de oraciones de relativo. En todos estos casos, la heterogeneidad y/o el número reducido del grupo de pacientes LOFA pueden ser el motivo por el que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control.

Otras diferencias entre ambos grupos de pacientes consideramos que sí deben ser tomadas en consideración. Por un lado, la alteración en la adquisición de información verbal, que en los pacientes FA sólo alcanzó una significación marginal, se aprecia más claramente en el grupo LOFA. Además, en este caso se produce también una dificultad en la recuperación espontánea de la información. Por otro lado, hay una mayor afectación de las capacidades visoconstructivas, aunque con unas características semejantes a las señaladas para el caso del grupo FA. Finalmente, se observan déficits en denominación y en la comprensión de anáforas ambiguas. Los déficits en denominación no pueden ser atribuidos a alteraciones primarias a nivel visoperceptivo. Por su parte, los déficits en la comprensión de las anáforas ambiguas no pueden ser atribuidos a problemas de atención o memoria de trabajo, ya que estas funciones están preservadas en nuestros pacientes. Para la resolución de las anáforas, los sujetos deben

realizar un proceso de inferencia que, en el caso de las simples, se ve facilitado por la clave de género. En el caso de las ambiguas no existe clave de género, por lo que el sujeto debe poner en marcha complejas operaciones inferenciales a partir del análisis del significado de la frase, un proceso más costoso que conlleva una disminución de los aciertos en los tres grupos examinados. Los resultados indican que los pacientes LOFA han experimentado una dificultad desproporcionada con respecto a los controles y pacientes FA en la realización de las complejas inferencias necesarias para la comprensión de estas oraciones.

La mayor afectación observada en las tareas señaladas no puede atribuirse a la mayor edad media del grupo de pacientes LOFA, ya que los análisis de covarianza realizados demostraron que la edad no estaba relacionada o, en el caso de que lo estuviera, las diferencias se mantenían. Por otro lado, estos resultados no se explican por diferencias en la gravedad neurológica. Los dos grupos de pacientes de este estudio no presentaban diferencias relevantes a nivel de sintomatología neurológica: presentaron una duración de la enfermedad análoga y puntuaciones similares en la Escala de Ataxia de Nobile-Orazio y la Escala modificada de Rankin de Incapacidad (ver Método, tabla 14). De hecho, hay informes que señalan que las formas tardías de la FA suelen presentar una clínica más leve y una progresión más lenta (Bhidayasiri et al., 2005).

Según nuestra revisión, este es el primer estudio cognitivo de pacientes LOFA. Aunque nuestros resultados deben ser tomados con cautela, dado lo reducido de la muestra, indican que estos pacientes presentan una afectación similar a la de los pacientes de inicio clásico con mayor alteración en la adquisición y en la recuperación de información verbal, en las capacidades para la organización y planificación visoconstructiva y en algunas funciones lingüísticas. Las características de estos déficits sugieren que, mayoritariamente, son producto de una disfunción ejecutiva y es compatible con alteración del funcionalismo de los sistemas prefrontales y afectación de los sistemas fronto-parietales derechos, involucrados en las funciones visoconstructivas complejas, y fronto-temporomediales, relacionados con las funciones mnésicas.

Con respecto a los hallazgos de RM, no pudimos realizar análisis de contraste de grupos puesto que únicamente contábamos con las imágenes de tres pacientes LOFA. Los datos al respecto en la bibliografía son escasos. El estudio con mayor número de pacientes es el realizado por Bhidayasiri y colaboradores (2005), en el que se observa que la atrofia cerebelosa está presente en un mayor porcentaje de pacientes LOFA que FA. Atendiendo a estos resultados, la mayor alteración cognitiva de estos pacientes frente a los de inicio clásico podría estar relacionada con una mayor afectación cerebelosa.

4.1.3. PACIENTES SIN GENOTIPO FA (EOCA-NO FA)

a) Afectación cognitiva

Comentaremos, a continuación, los resultados obtenidos para el grupo de pacientes EOCA no Friedreich. No contamos con más antecedentes que los informes de Mielke y colaboradores (1998) tras el estudio de dos hermanos que presentaban una ataxia cerebelosa de inicio temprano con reflejos retenidos sin la mutación genética de la FA (recuérdese que tres de nuestros pacientes pertenecen a este tipo de EOCA). Los pacientes mostraron alteraciones en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo verbal y fluidez fonética, junto a una curva de aprendizaje verbal normal. Estos hallazgos, como veremos posteriormente, se reproducen en nuestro grupo de pacientes.

En una evaluación de *screening* inicial se objetivaron diferencias significativas en el MMSE y en el Test de Información. En el caso del MMSE, los pacientes EOCA-No FA obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores a las del grupo control y el grupo de pacientes FA de inicio clásico. Sin embargo, todos los pacientes superaron la puntuación de 24, considerada como punto de corte entre la normalidad y deterioro cognitivo indicativo de demencia. Asimismo, se obtuvieron diferencias significativas en el grupo EOCA-No FA en el Test de Información, pero únicamente con respecto al grupo de controles. Con el fin de controlar la posible influencia de estas variables sobre el rendimiento cognitivo, llevamos a cabo análisis de covarianza en todas las tareas

aplicadas, introduciendo la puntuación en Información como covariante. En cuanto al **estado de ánimo**, no se obtuvieron diferencias significativas en la escala de depresión, a pesar de que los pacientes mostraron, como grupo, puntuaciones indicativas de depresión leve.

Por lo que respecta a las **funciones atencionales** y la **memoria de trabajo** los pacientes presentaron un rendimiento equivalente a los controles y pacientes FA en la tarea de CPT y el PASAT. Sin embargo, mostraron un rendimiento deficitario en el Test de Dígitos inversos y Localización Espacial (WMS-III), en orden directo e inverso. En el test de Localización Espacial inverso el rendimiento se diferenció, también, de forma significativa del grupo de pacientes de inicio clásico (FA). Estos resultados indican una alteración de la memoria de trabajo verbal y visual, tanto en lo que respecta a la amplitud (span directo) como al uso o manipulación de la información (span inverso).

En relación a la **velocidad de procesamiento**, el enlentecimiento fue similar al descrito en los pacientes FA, observándose tanto una disminución en el componente motor como en el cognitivo. La comparación entre la tarea de TR simple y la de TR con interferencia demostró que el decremento en velocidad era similar para todos los grupos.

En cuanto a las **funciones ejecutivas y conceptualización** los pacientes mostraron un rendimiento inferior al grupo control en el número de categorías ejecutadas y en el índice de perseveración en el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST). Sin embargo, estas diferencias en la capacidad para la formación de categorías y autorregulación son explicadas, al menos en parte, a las diferencias en capacidad intelectual general, tal y como indicó el análisis de covarianza. En el Test de Semejanzas los pacientes obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores a los controles indicando un déficit en la conceptualización verbal. En este caso, el menor rendimiento no puede ser atribuido, a diferencia de lo observado en el WCST, a una menor capacidad intelectual general. En el Test de Stroop, al igual que en los otros grupos de pacientes, se objetivó un marcado enlentecimiento en todas las condiciones de la prueba, sin que se objetivaran diferencias significativas en el índice de

interferencia. Además, al introducir como covariante la ejecución en la lámina 1, la significación obtenida en la condición de interferencia desaparece. Estos resultados indican que no se trata de un déficit en atención selectiva, sino un problema de enlentecimiento generalizado.

Los pacientes EOCA-No FA mostraron una baja producción en el Test de Fluidez Verbal, con todas las consignas valoradas: consignas fonética, semántica y gramatical. Este déficit no está relacionado con el enlentecimiento generalizado de los pacientes, tal y como indica la ausencia de correlaciones significativas con el TR simple. Sin embargo, al igual que ocurre con los pacientes FA, al subdividir a los pacientes en dos grupos en función de la presencia y gravedad de la disartria, observamos que los pacientes sin limitaciones articulatorias graves no mostraron déficits en la ejecución de la tarea de fluidez verbal ante consignas semánticas. En cambio, el grupo sin disartria continuó presentando una ejecución deficitaria en fluidez fonética y de acciones. Concluimos, por tanto, que estos resultados indican que los pacientes EOCA-No FA presentan un déficit en fluidez fonética y de acciones independientemente del enlentecimiento y del déficit articulatorio. La capacidad intelectual no es tampoco la causa primaria de esta alteración, pues las diferencias se mantienen en los correspondientes análisis de covarianza.

En cuanto a las **funciones mnésicas**, se obtuvieron diferencias significativas en varios indicadores, sin que la capacidad intelectual resultara significativa como covariante en ningún caso. En el test de Textos observamos cómo los pacientes EOCA-No FA presentaron un peor rendimiento en el recuerdo inmediato y tras demora en relación al grupo control. Sin embargo, análisis secundarios nos hacen pensar que una parte del déficit a largo plazo puede estar en la adquisición inicial. Concretamente, el efecto significativo de la diferencia en el recuerdo con demora desaparece al introducir en el análisis el recuerdo inmediato como covariable. De hecho, los pacientes mostraron un porcentaje de retención de información similar al grupo control y no se diferencian tampoco en la recuperación por reconocimiento. En el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), los pacientes rindieron de forma similar a los controles y pacientes FA en la curva de aprendizaje, presentando sólo diferencias con respecto al

grupo control en el recuerdo a corto plazo con claves semánticas. Asimismo, obtuvimos una diferencia significativa en el número de perseveraciones. Por tanto, no hay una afectación de la capacidad de aprendizaje y retención, pero se benefician menos de lo esperado al facilitarles la organización semántica del recuerdo.

En lo referente a la memoria visual, valorada con el 10/36 SRT, los pacientes EOCA-No FA presentaron un rendimiento significativamente inferior al grupo control en prácticamente todos los ensayos de aprendizaje. En general, estas diferencias se obtenían también con respecto al grupo FA, y se plasmaron en un total de aciertos menor, tanto en la versión de tres ensayos como en la de cinco ensayos de aprendizaje. Se observó una relación entre la ejecución y la presencia de trastornos oculomotores. Sin embargo, estos trastornos están también presentes, y son de una gravedad similar, en el grupo de pacientes FA, en el que el rendimiento estuvo preservado. Por tanto, aunque los trastornos oculomotores puedan contribuir en parte al déficit observado, no lo justifican totalmente. Por otro lado, la ejecución no está relacionada con la memoria de trabajo espacial ni con el rendimiento en las pruebas visoespaciales. Así pues, los pacientes EOCA-No FA presentan un déficit en la reproducción inmediata de las localizaciones espaciales y un limitado beneficio de la práctica, resultando en un déficit de la capacidad total de aprendizaje visoespacial. Aunque no mostraron alteración en el recuerdo tras demora, los déficits se observaron de nuevo en el ensayo de reconocimiento, en el que se le presentan varias configuraciones entre las que debe reconocer la aprendida. Las diferencias significativas en este ensayo no creemos que sean una evidencia de déficits en la consolidación de la información. Dado que no hay pérdida de información tras demora en el ensayo de recuerdo libre, las diferencias observadas en el ensayo de reconocimiento se deben, probablemente, a la interferencia que supone la presencia de varias alternativas de respuesta con unas configuraciones espaciales similares.

Los pacientes EOCA-No FA tuvieron una ejecución significativamente inferior al grupo control en el Test de Orientación de Líneas (*JLOT*), el *Revised Minnesota Paper Form Board Test* y el Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*). Por tanto, este grupo de pacientes presenta déficit en **funciones visoespaciales y visoperceptivas**. Asimismo,

mostraron déficit en la **habilidad constructiva**. Los pacientes presentaron un rendimiento inferior al grupo control en el Test de Construcción de Cubos (WAIS-III), tanto en el tiempo límite estándar como en el tiempo extenso. Este déficit se concretó en una peor ejecución en los diseños más complejos. Las dificultades visoperceptivas y visoespaciales que presentan estos pacientes no explican por la alteración visoconstructiva objetivada, dado que la ejecución en los diseños complejos no está asociada al rendimiento en el *JLOT* o el *FRT*. Tampoco se observaron relaciones con la tarea motora de control, por lo que la alteración en la prueba de Cubos no puede tampoco atribuirse a un déficit motor/manipulativo. En todos los casos, la capacidad intelectual general no resultó significativa como covariante.

Con respecto al **lenguaje**, los pacientes mostraron una ejecución similar a los controles en el Test de Denominación de Acciones y Sustantivos (*TDAS*) y en la tarea de Generación de Acciones por Asociación Semántica (*GAAS*). Sin embargo, rindieron de forma inferior a los controles y los pacientes de inicio clásico en la comprensión de anáforas ambiguas, indicando la presencia de dificultades para la realización de inferencias. En el Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (*TCOR*), los pacientes también presentaron una ejecución deficitaria en todas las condiciones en relación a la del grupo control, incluso en la comprensión de oraciones simples o de control. Se obtuvieron también diferencias significativas con los pacientes FA de inicio clásico en las oraciones de control y en las oraciones de relativo de sujeto. La capacidad intelectual general no puede considerarse el origen de estas diferencias, puesto que no resultó significativa como covariante en los correspondientes análisis. Para profundizar en la naturaleza de estos déficits llevamos a cabo un análisis correlacional entre la puntuación en ambas tareas y la obtenida en memoria de trabajo (Test de Dígitos Inversos), sin obtener resultados estadísticamente significativos. Por tanto, los déficits observados en las tareas de comprensión no pueden atribuirse a las dificultades en memoria de trabajo verbal que presentan los pacientes. Además, no pueden considerarse producto de un déficit en el mantenimiento de la atención, pues el grupo de pacientes mantiene preservada esta función atencional. La dificultad en las frases con cláusula de relativo puede deberse a una falta de recursos de alto nivel para enfrentarse al procesamiento de estructuras sintácticas complejas. Sin embargo, la observada en el

caso de las frases con estructura simple es contradictoria con el buen rendimiento observado en el procesamiento de expresiones anafóricas no ambiguas. Esta divergencia muestra la necesidad de profundizar en futuros estudios sobre el estado de los procesos de comprensión lingüística en estos pacientes y, además, indica que no se trataría un problema generalizado de comprensión de frases.

En cuanto al **estado de ánimo**, la mitad de los pacientes no presentaron indicios de depresión aunque la puntuación media del grupo indicó depresión leve. Con el objetivo de controlar un posible efecto del estado anímico sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes, llevamos a cabo análisis de covarianza, utilizando las puntuaciones en el *BDI* como covariante. Los resultados indicaron que la depresión únicamente alcanzó un efecto significativo en el Test de Construcción de Cubos, sin eliminar las diferencias observadas entre los grupos. Esto es, la depresión no explica totalmente el déficit visoconstructivo.

Por lo que respecta a la relación del rendimiento cognitivo con las variables clínicas, el parámetro más relevante fue la gravedad de la enfermedad que se relacionó negativamente con la ejecución en algunas pruebas: TR, aprendizaje en 5 ensayos del 10/36 y FRT.

En resumen, el perfil cognitivo obtenido en los pacientes EOCA-No FA de nuestro estudio se caracteriza por un enlentecimiento generalizado, déficits en memoria de trabajo verbal y visoespacial, alteración de la formación de conceptos y de la fluidez fonética y de acciones, y dificultades en la adquisición de información verbal contextualizada y en el aprendizaje visoespacial. Presentan, además, alteraciones en el procesamiento visoespacial y visoperceptivo y en habilidades visoconstructivas. Finalmente, presentan déficits en comprensión lingüística en tareas de diferente grado de complejidad. La afectación es mayor que la que caracteriza al grupo de pacientes con confirmación genética de FA, involucrando aspectos que están preservados en este grupo (memoria de trabajo, aprendizaje visoespacial, funciones visoespaciales, comprensión de anáforas y de oraciones sintácticamente simples y moderadamente

complejas). El perfil es indicativo de disfunción frontal, así como parieto-temporal derecha.

b) Hallazgos de neuroimagen

En contraste con los resultados obtenidos para el grupo FA, los pacientes EOCA-No FA mostraron diferencias significativas con respecto al grupo control en todas las medidas de superficie del vermis y de los hemisferios cerebelosos. Además, estas diferencias se observaron también al contrastar los dos grupos de pacientes. Para el resto de los parámetros analizados no se obtuvieron indicadores de atrofia. Por lo que respecta a la relación con los parámetros clínicos de la enfermedad, los resultados indican que no hay una asociación entre ambos tipos de variables, exceptuando una correlación negativa entre el grado de ataxia y la superficie del cuerpo caloso. Como posibles antecedentes de estudios cuantitativos de RM en este tipo de pacientes, Villanueva y sus colaboradores (2001), estudian un grupo de EOCA no Friedreich observando atrofia cerebelosa y de la médula espinal. De Castro y asociados (1999) estudian pacientes EOCA-RR, grupo al que pertenecen tres de nuestros pacientes, informando de atrofia cerebelosa en el 43% de ellos.

Los pacientes estudiados presentan un cuadro clínico que se correspondería con una Ataxia de Friedreich (en tres casos, con reflejos retenidos). Se trata de pacientes con ataxia cerebelosa degenerativa ideopática, con una historia familiar compatible con una herencia autosómica recesiva. Los análisis moleculares descartan la presencia de la expansión del trinucleótido repetido GAA del gen X25 asociada a la Ataxia de Friedreich. Se trata, por tanto, de un grupo formado por pacientes que cumplen los criterios clínicos para el diagnóstico de FA pero en los que está ausente el marcador genético de la enfermedad. Además, se han excluido las principales causas adquiridas de ataxia progresiva. Se trata de un grupo heterogéneo, en el sentido de que la ataxia que presentan estos pacientes es probable que se deba a diferentes causas genéticas y que la neuropatología sea diversa. Schelhaas y colaboradores (2006) llevaron a cabo un estudio neurofisiológico de EOCA sin causa genética identificada, apreciando tres tipos

de perfiles patológicos en cuanto a parámetros neurofisiológicos, pero no se dispone de otros datos neuropatológicos. En cualquier caso, estos pacientes habrían sido diagnosticados como FA antes del descubrimiento de la mutación genética característica de la enfermedad y la posibilidad de realizar los análisis genéticos. Por tanto, gran parte de la información que se dispone sobre las características cognitivas y de imagen de la FA se han obtenido en estudios en los que, probablemente, se hayan incluido a estos pacientes en las muestras. A modo de ejemplo, en el trabajo previo de nuestro grupo con pacientes con diagnóstico clínico de FA, se observaron leves déficits en memoria de trabajo verbal que no han sido detectados en el trabajo actual en pacientes con confirmación genética y que sí se observan claramente en los pacientes EOCA -No FA. Es posible que esos déficits ligeros se deban a la presencia de pacientes EOCA-No FA en la muestra. Esta misma razón puede explicar la atrofia generalizada del cerebelo observada en algunos estudios de pacientes con fenotipo de FA.

Por otro lado, dado que el fenotipo clínico es equiparable al de los pacientes FA, podría esperarse que su rendimiento cognitivo y su patología cerebral fuera también equivalente. Sin embargo, aunque el perfil neuropsicológico descrito es similar al hallado en los pacientes FA de inicio clásico, la magnitud de dicha disfunción es mayor en los pacientes EOCA-No FA. De igual forma, la afectación cerebelosa de estos pacientes es mayor que la observada en los FA y, sin embargo, no presentan atrofia de la medula espinal, una característica definitoria de la FA. En nuestra opinión, este conjunto de resultados supone una llamada de atención sobre el interés que tiene profundizar en la caracterización de los pacientes EOCA- No FA.

Finalmente, la consideración conjunta de los resultados del examen cognitivo y de imagen, sugiere que la mayor afectación cognitiva de estos pacientes frente a los FA se debe a una mayor atrofia cerebelosa. En el siguiente apartado profundizaremos en esta relación.

4.2. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN Y LOS RESULTADOS COGNITIVOS

El estudio de la relación entre los parámetros de atrofia cerebral y las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con Ataxia de Friedreich ha sido escasamente abordado. En pacientes con el genotipo confirmado de la enfermedad, únicamente contamos con el estudio de Mantovan y colaboradores (2006). Los autores informaron de una correlación significativa y positiva entre las puntuaciones de la escala manipulativa del WAIS-R y los datos de RM. Ahora bien, estos resultados no son comparables a los nuestros puesto que los autores incluyen en su muestra a dos pacientes con retraso mental, utilizan un procedimiento de valoración subjetiva de las imágenes de RM y no especifican los parámetros de medida al realizar el análisis de correlación. Con respecto a los pacientes LOFA y EOCA- No FA, tal y como se ha comentado, no conocemos estudios en los que se aborde esta relación.

Para analizar la relación entre los parámetros de atrofia en RM y los resultados neuropsicológicos, realizamos análisis de regresión lineal que nos permita valorar el poder predictivo de las diferentes estructuras cerebrales analizadas, cerebelosas y extracerebelosas, sobre el rendimiento en las tareas cognitivas. Realizamos un análisis conjunto considerando todos los pacientes estudiados, independientemente de su diagnóstico. En este caso, incluimos, también, las imágenes de RM de tres pacientes con el genotipo de FA de inicio tardío (LOFA).

Los resultados indican que el cerebelo cuenta con poder predictivo sobre el rendimiento en algunas tareas de memoria verbal, tareas visoconstructivas y de lenguaje. Concretamente, predice un 25% del recuerdo inmediato de Textos, un 43% de la puntuación de Cubos, un 42% del rendimiento en la tarea de resolución de anáforas ambiguas (*TRA*) y un 44% en la comprensión de oraciones de relativo (*TCOR*). Además, el cerebelo y el cuerpo calloso, explican conjuntamente un 48% de la ejecución en fluidez de verbos, con una aportación individual del 43% y 59%, respectivamente. Por último, el número total de perseveraciones en el TAVEC se explica en un 40% por el cuerpo calloso.

Por lo que respecta al cuerpo caloso, no conocemos estudios previos que hayan incluido su análisis y, en nuestro propio trabajo, no se han observado signos de atrofia en esta estructura. Por tanto, no contamos con suficientes datos para realizar una interpretación de estas relaciones aisladas.

Nuestros resultados indican que las alteraciones neuropsicológicas observadas en los pacientes con ataxia cerebelosa en fluidez de acciones, memoria verbal inmediata, habilidades visoconstructivas y comprensión lingüística de oraciones sintácticamente complejas tiene una relación importante con el grado de atrofia cerebelosa. La relación entre atrofia cerebelosa y capacidades visoconstructivas concuerdan con la observada por Mantovan y colaboradores (Mantovan et al., 2006) entre la escala manipulativa del WAIS y los datos de RM, aunque, como hemos señalado, anteriormente, sus resultados son difícilmente interpretables. Los hallazgos obtenidos en el presente estudio concuerdan también con la relación observada en la investigación anterior de nuestro grupo entre el volumen del cerebelo y los déficits visoconstructivos y de memoria inmediata de textos que presentaban una muestra de pacientes con el fenotipo FA (Wollmann, 2001).

4.3. DISCUSIÓN FINAL

Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran que los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich (FA) presentan afectación cognitiva, siendo mayor esta afectación en aquellos con un fenotipo de inicio tardío de la enfermedad (LOFA). Los pacientes EOCA, sin el genotipo de FA, presentan un patrón de alteraciones neuropsicológicas mayor que los otros dos grupos de pacientes. En líneas generales, el perfil de deterioro cognitivo que presentan todos los grupos de pacientes de estudio se caracteriza por la presencia de alteraciones en: (1) velocidad de procesamiento, motora y cognitiva; (2) funciones ejecutivas (3) procesamiento visoespacial, visoperceptivo y habilidades visoconstructivas; (4) memoria y (5) funciones lingüísticas. Las características de las alteraciones mnésicas, visoconstructivas y de la mayoría de las

lingüísticas indican que son el resultado, al menos en gran parte, de una alteración ejecutiva.

Las alteraciones observadas en los pacientes van en la misma línea que las descritas en pacientes con lesiones focales del cerebelo. El enlentecimiento cognitivo ha sido descrito como uno de los efectos de las lesiones cerebelosas (Botez-Marquard & Botez, 1997) y, de hecho, es uno de los factores que parecen condicionar el bajo rendimiento de estos pacientes en tareas atencionales (Haarmeier & Thier, 2007). Las alteraciones en funciones ejecutivas han sido vinculadas también al cerebelo en múltiples estudios clínicos. La tarea más frecuentemente vinculada ha sido la fluidez verbal ante consignas, observándose en algunos casos una afectación diferencial de la fluidez fonética y semántica similar a la obtenida en nuestro estudio (Leggio et al., 2000; Neau et al., 2000). Las alteraciones en funciones visoperceptivas/ visoespaciales/ visoconstructivas están entre las primeras descritas en pacientes con daño cerebeloso focal. Los trabajos realizados por el grupo de Botez son pioneros en este campo y les llevaron a proponer la existencia de un síndrome fronto-parietal asociado a las lesiones cerebelosas. Otros investigadores han obtenido resultados que apoyan la existencia de esta afectación parietal (Wallesch & Horn, 1990; Molinari et al., 2004).

El estado de la memoria de trabajo tras lesiones cerebelosas focales es controvertido. Valorada mediante tareas clásicas de span, esta función suele informarse como normal o con alteraciones leves (Fiez et al., 1992; Hokkanen et al., 2006; Silveri et al., 1998; Ravizza & Ivry, 2001; Ravizza et al., 2006). En esta línea, los pacientes con genotipo FA de nuestro estudio mantienen un rendimiento normal en tareas de span. Sin embargo, el grupo EOCA-No FA, caracterizado por una mayor atrofia cerebelosa, muestra una alteración en dichas tareas en sus diferentes variantes. Por lo que respecta a la memoria declarativa, no hay datos consistentes respecto a la memoria visual, pero el panorama es más claro en lo referente a la memoria verbal. Concretamente, el aprendizaje y recuerdo de textos parece verse afectado por las lesiones cerebelosas (Gottwald et al., 2004), mientras que el aprendizaje y recuerdo de listas de palabras se mantiene preservado (Neau et al., 2000; Hokkanen et al., 2006), resultados que concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio. Finalmente, y en consonancia

también con nuestros resultados, las lesiones focales cerebelosas se han asociado a dificultades en tareas de generación de palabras y a alteraciones sintácticas (Fiez et al., 1992; Silveri et al., 1994; Gebhart et al., 2002; Märien et al., 1996, 2001; Fabbro et al., 2000). Por tanto, el patrón de afectación observado en nuestros pacientes guarda una importante similitud con los informes de los efectos de las lesiones cerebelosas focales.

Todos los pacientes estudiados tienen en común estar afectados de una ataxia de origen cerebeloso. El hallazgo de que la atrofia cerebelosa en nuestros pacientes está asociada a las alteraciones en memoria verbal inmediata, habilidades visoconstructivas y comprensión lingüística de oraciones sintácticamente complejas es una evidencia de que estas alteraciones son fruto de las anomalías en el funcionamiento del cerebelo.

En el caso de los pacientes con genotipo de FA, los datos neuropatológicos indican una importante afectación del núcleo dentado. El núcleo dentado es el origen de la vía dento-talámica-cortical, la vía a través de la cual el cerebelo puede ejercer su influencia sobre la corteza de asociación prefrontal, parietal y temporal, el cíngulo anterior y el giro parahipocámpal. Estas áreas, a su vez, conectan con el cerebelo por medio de las vías corticopontinas y pontocerebelosas (Leiner et al., 1986; Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann & Pandya, 1993, 1995, 1997; Schmahmann & Sherman, 1998). Recientes estudios de neuroimagen en humanos, confirman la existencia de conexiones entre el núcleo dentado y diversas áreas corticales prefrontales y parietales vía tálamo (Allen et al., 2005). Por tanto, la degeneración del núcleo dentado puede suponer una disrupción de estos sistemas de conexiones cerebelo-corteza y esta disrupción ser la causa de las alteraciones cognitivas que hemos observado en nuestros pacientes. Señalar que puede tratarse de una degeneración considerablemente específica, por lo que no es de extrañar que no quede reflejada en una pérdida de volumen global del cerebelo.

En el caso de los pacientes EOCA sin genotipo de FA, ya hemos indicado que se trata de un grupo para el que no contamos con datos neuropatológicos, por lo que no podemos presuponer la degeneración del núcleo dentado. En cualquier caso, en estos

pacientes hemos objetivado la existencia de una atrofia cerebelosa, por lo que también experimentarían una afectación de las conexiones cerebelo-tálamicas-cerebrales.

La disfunción cognitiva fundamental observada en nuestros pacientes se produce en el funcionamiento ejecutivo y las alteraciones en otras áreas cognitivas, pueden interpretarse como resultado de una disfunción ejecutiva. En esta línea, el mal funcionamiento de los circuitos cerebelo-prefrontales ocasionaría la disfunción ejecutiva, y ésta, a su vez, podría ser la causa de las alteraciones en capacidades visoconstructivas, el lenguaje y la memoria, a través de las conexiones entre el prefrontal y los correspondientes sistemas parietales y temporales. Por otro lado, la afectación cognitiva puede indicar, no sólo una afectación de los circuitos cerebelo-corteza prefrontal, sino también una afectación directa de las conexiones del cerebelo con el córtex parietal y temporal. El hecho de que los pacientes presenten déficits en el reconocimiento de caras y el juicio de la orientación de líneas, sugiere que esta segunda opción es la más probable, especialmente, en el caso de los pacientes EOCA-No FA. En cualquier caso, el perfil cognitivo observado indica un predominio de la afectación de los sistemas prefrontales.

Una visión alternativa es que los déficits cognitivos que presentan los pacientes puedan deberse a una afectación cortical primaria. Esto es, puede ser el resultado del daño cortical causado por la deficiencia de frataxina no sólo en el cerebelo sino también en áreas corticales. Sin embargo, la presencia de la frataxina es muy escasa a nivel cerebral por lo que la disfunción mitocondrial producida por su deficiencia no es esperable que sea significativa. De hecho, Lamarche y asociados (1984) no observan indicios de neuropatología a nivel cortical. Otros estudios neuropatológicos han informado de atrofia en giros cerebrales, especialmente en el córtex frontal y parietal en pacientes FA, pero estos cambios parecen ser secundarios a la hipoxia causada por la cardiopatía característica de estos pacientes (Oppenheimer, 1979; Oppenheimer & Esiri, 1992). Por otro lado, los estudios de neuroimagen sólo observan modestos indicios de daño supratentorial. Concretamente, França y colaboradores (2009), informan de atrofia en sustancia blanca en el giro cingulado posterior, lóbulo precentral y giro frontal medio, mientras que Della Nave, Ginestroni, Tessa y asociados (2008) hallaron cambios

en fibras de la región occipito-frontal derecha. En nuestra opinión, no parece probable que esta afectación pueda dar cuenta, por si sola, de la amplia disfunción observada en nuestros pacientes. Ahora bien, es posible que tenga alguna contribución al déficit cognitivo de estos pacientes al sumarse a los efectos del mal funcionamiento de los circuitos cerebelo-cerebrales.

Nuestros resultados, además de contribuir a caracterizar las alteraciones cognitivas de los pacientes con Ataxia de Friedreich y de los pacientes EOCA- No Friedreich y su posible causa, contribuyen también a ampliar las evidencias disponibles sobre la participación del cerebelo en múltiples dominios cognitivos, respondiendo así a nuestro objetivo último. En este sentido, nuestros resultados sugieren que el cerebelo forma parte de los sistemas neurales subyacentes a diversos procesos cognitivos, jugando un papel modulador en tales procesos. De esta forma, la afectación del cerebelo no supone la pérdida de una determinada función cognitiva, pero supone una disminución más o menos relevante de la eficacia con la que se ejecutan múltiples procesos, dificultando un rendimiento óptimo en una amplia gama de funciones. En esta línea, nuestros resultados suponen un apoyo a la propuesta de Schmahmann de considerar que la lesión cerebelosa produce una “disimetría del pensamiento” al igual que, en la conducta motora, provocaría la ataxia (Schmahmann Sherman 1997, 1998, Schmahmann, 1991, 1996, 2004; Schmahmann, Weilburgh & Sherman, 2007).

III. CONCLUSIONES

III. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA) presentan un enlentecimiento generalizado, déficits en formación de conceptos y alteraciones en la producción verbal siguiendo estrategias fonológicas y gramaticales. Presentan también ligeras dificultades en la adquisición de información verbal, alteraciones en el procesamiento visoperceptivo complejo y en las habilidades visoconstructivas, déficits en la generación de acciones por asociación semántica y en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas. Estos déficits son indicativos de una disfunción de los sistemas neurales prefrontales y de los sistemas neurales temporoparietales derechos, con un predominio de la afectación de los circuitos prefrontales.
2. Los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA) muestran preservadas las funciones atencionales, la memoria de trabajo, la flexibilidad mental, la inhibición de respuestas automáticas, la fluidez verbal ante consignas semánticas, la curva de aprendizaje verbal y no verbal y el recuerdo demorado, las funciones visoespaciales, la denominación y la comprensión de anáforas y de frases de baja complejidad sintáctica.
3. Los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich de inicio tardío (LOFA) presentan un patrón de afectación cognitiva muy similar al descrito en los pacientes FA, aunque muestran mayor grado de alteración en la memoria verbal y presentan déficit en la comprensión de expresiones anafóricas complejas. Este perfil es indicativo de disfunción de los circuitos prefrontales y afectación de los sistemas fronto-parietales derechos, involucrados en las funciones visoconstructivas complejas, y fronto-temporomediales, relacionados con las funciones mnésicas.

4. Los pacientes EOCA sin genotipo de Ataxia de Friedreich (EOCA-No FA) presentan un patrón de mayor afectación cognitiva que el que caracteriza al grupo de pacientes con confirmación genética de FA, involucrando, además de las áreas afectadas en los pacientes FA, aspectos que están preservados en este grupo: memoria de trabajo, aprendizaje visoespacial, funciones visoespaciales, comprensión de anáforas y de oraciones sintácticamente simples y moderadamente complejas. El perfil es indicativo de una disfunción de los sistemas neurales fronto-temporo-parietales, con un predominio de la disfunción de los circuitos prefrontales. Este patrón de afectación neural es similar, pero de mayor gravedad, al observado en los pacientes FA.

5. Aunque los pacientes presentan un enlentecimiento generalizado y una importante afectación motora, las alteraciones neuropsicológicas observadas no pueden ser atribuidas a estos factores.

6. En cuanto al estado de ánimo, la puntuación media en el Inventario de Depresión fue indicativa de depresión leve en todos los grupos de pacientes. Sin embargo, esta sintomatología no ejerce una influencia relevante sobre el perfil neuropsicológico descrito en cada uno de estos grupos.

7. El rendimiento cognitivo de los pacientes está moderadamente relacionado con las diferentes variables clínicas estudiadas. El parámetro más relevante fue la gravedad de la enfermedad. Una mayor gravedad neurológica se corresponde con un mayor enlentecimiento y un peor rendimiento en generación de acciones ante consigna o por asociación semántica, en aprendizaje visoespacial, en funciones visoperceptivas y en denominación.

8. Los resultados de la valoración cuantitativa de las imágenes de RM muestran que, como grupo, los pacientes con genotipo de Ataxia de Friedreich de inicio clásico (FA) presentan degeneración de la médula espinal cervical, sin indicios de afectación cerebelosa, supratentorial ni del puente cerebral. Con respecto al cerebelo, consideramos que el procedimiento de análisis de imagen empleado no ha sido suficientemente sensible para captar diferencias locales en volumen. En el grupo de pacientes sin el genotipo de la enfermedad (EOCA-No FA), los resultados de neuroimagen indicaron degeneración cerebelosa, sin indicios de atrofia espinal, del puente cerebral o de estructuras supratentoriales.
9. Exceptuando alguna relación ocasional, no hemos observado relación entre los parámetros de neuroimagen y las variables clínicas.
10. Una mayor atrofia cerebelosa está asociada a un mayor deterioro en algunos componentes ejecutivos, memoria inmediata verbal, tareas visoconstructivas y en lenguaje.
11. Los resultados obtenidos en la presente investigación sugieren que la afectación cognitiva de nuestros pacientes es el resultado de la disfunción de las conexiones entre el cerebelo y el córtex prefrontal, parietal y temporal, con una especial afectación de los circuitos cerebelo-córtex prefrontal.
12. Los resultados obtenidos en la presente investigación constituyen una evidencia a favor de la participación del cerebelo en el funcionamiento cognitivo, concretamente, en el funcionalismo prefrontal, en las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, en las funciones mnésicas, lingüísticas y en la velocidad de procesamiento. Esta participación se realizaría a través de los múltiples circuitos que establece con las áreas corticales frontales, parietales y temporales. Si bien la afectación del cerebelo no implica la pérdida de ninguna de las funciones señaladas, sí puede dificultar, en mayor o menor medida, alcanzar un rendimiento normal.

IV. BIBLIOGRAFÍA

IV. BIBLIOGRAFÍA

- Abe, K., Ukita, H., Yorifuji, S. & Yanagihara, T (1997). Crossed cerebellar diaschisis in chronic Broca's aphasia. *Neuroradiology*, 39, 624-6.
- Ackermann, H., Wildgruber, D., Daum, I. & Grodd, W (1998). Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans. *Neurosci letter*, 247, 187-90.
- Akshoomoff, N.A. y Courchesne, E., Press, G.A. & Iragui, V (1992). Contribution of the cerebellum to neuropsychological functioning: Evidence from a case of cerebellar degenerative disorder. *Neuropsychologia*, 30, 315-28.
- Akshoomoff, N.A., Courchesne, E. & Townsend, J (1997). Attention coordination and anticipatory control. *Int Rev Neurobiology*, 41, 575-98.
- Alameda, J.R. & 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.B., Wong, E.C. & Courchesne E (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275, 1940-3.
- Allen, G., McColl, R., Barnard, H., Ringe, W.K., Fleckenstein, J. & Cullum, C.M. (2005). Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*, 28, 39-48.
- Anderson, S.W., Damasio, H., Jones, R.D. & Tranel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 13, 909-22.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L.L., Watkins, G.L. & Hichwa, R.D (1996). Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 3, 93(18), 9985-90.
- Andreasen, N.C., Paradiso, S. & O'Leary, D.S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull.*, 24(2), 203-18.
- Appollonio, I.M., Grafman, J., Schwartz, V., Massaquoi, S. & Hallett, M. (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, 43, 1536-44.
- Arriada-Mendicoa, N., Otero-Siliceo, E. & Corona-Vázquez, T. (1999). Conceptos actuales sobrecerebelo y cognición. *Rev Neurologia*, 29, 1075-82.
- Attig, E., Botez, M.I., Hublet, C., Vervonck, C., Jacqy, J. & Capon, A. (1991). Cerebral crossed diaschisis caused by cerebellar lesion: role of the cerebellum in mental functions. *Rev Neurol*, 145, 200-7.

-
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E.E., Schumacker, E.H., Koeppe, R. & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from PET. *Psychol Sci*, 7, 25-31.
- Aylward, E.H., Reiss, A., Barta, P.E., Tien, A., Han, W., Lee, J. & Pearlson, G.D. (1994). Magnetic resonance imaging measurement of posterior fossa structures in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151, 1448-1452.
- Ayuso Mateos, J.L., Bayón, C., Santo-Domingo, J., Calvo, R. & Anciones, B. (1997) Trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo en la ataxia de Friedreich. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 25 (5), 291-4.
- Axelrod, B.N., Goldman, R.S., Heaton, R.K., Curtiss, G., Thompson, L.L., Chelune, G.J. et al. (1996). Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 18, 338-42.
- Baillieux, H., De Smet, H.J., Dobbeleir, A., Paquier, P.F., De Deyn, P.P. & Mariën, P. (2010). Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex*, 46(7), 869-79.
- Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J. & Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 586-596.
- Barbeau, A. (1980). Friedreich's ataxia 1980. An overview of the physiopathology. *Can J Neurol Sci.*, 7(4), 455-68.
- Bartolo, C., Mendell, J.R. & Prior, T.W. (1998). Identification of a missense mutation in a Friedreich's ataxia patient: implications for diagnosis and carrier studies. *Am J Med Genet.*, 79(5), 396-9.
- Beauchamp, M.H., Dagher, A., Aston, J.A. & Doyon, J. (2003). Dynamic functional changes associated with cognitive skill learning of an adapted version of the Tower of London task. *Neuroimage*, 20, 1649-1660.
- Beauregard, M., Leroux, J.M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P. & Stip, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport.*, 5, 9(14), 3253-8.
- Beatty, W.W. & Goodkin, D.E. (1990). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*, 47, 297-301.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, I. & Erbaugh, I. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 53-63.
- Bekkelund, S.I., Pierre-Jerome, C. & Mellgren, S.I. (1996). Quantitative cerebral MRI in epileptic patients. *Acta Neurol Scand.*, 94, 378-82.
-

-
- Bellebaum, C & Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum*, 6(3),184-92.
- Benedet, M.J. & Alexandre, M.A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Manual. Madrid: TEA ediciones.
- Benton, A.L., Hamsher, K.S., Varney, N.R. & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. Nueva York: Oxford University Press.
- Benton, A.L. & Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*, 2ª ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology. The University of Iowa.
- Ben-Yehudah, G., Guediche, S & Fiez, J.A. (2007). Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory. *The Cerebellum*, 6, 193-201.
- Berciano, J. (1999). Demencia en las degeneraciones espinocerebelosas. En: Alberca R y López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. España: Editorial Médica Panamericana, 497-501.
- Berciano, J. (2000). Ataxia and genetics. *Med Clin (Barc)*, 24, 115(4), 135-6.
- Berciano, J., Infante, J., Mateo, I. & Combarros, O. (2002). Ataxias y paraplejías hereditarias: revisión clinicogenética. *Neurología*, 17 (1), 40-51.
- Berciano, J., Infante, J., García, A., Polo, J.M., Volpini, V. & Combarros, O. (2005). Very late-onset Friedreich's ataxia with minimal GAA1 expansion mimicking multiple system atrophy of cerebellar type. *Mov Disord.*, 20(12), 1643-5.
- Berent, S., Giordani, B., Gilman, S., Junck, L., Lehtinen, S., Markel, D.S. et al. (1990). Neuropsychological changes in olivopontocerebellar atrophy. *Arch Neurol*, 47, 997-1001.
- Berman, A.F., Berman, D., Prescott, J.W. (1974). *The effect of cerebellar lesions on emotional behavior in the rhesus monkey*. In: Cooper IS, Riklan M, Snider RS, editors. *The cerebellum, epilepsy and behavior*. Nueva York: Plenum Press, 277-84.
- Berquin, P.C., Giedd, J.N., Jacobsen, L.K. et al. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder. A morphometric MRI study. *Neurology*, 50, 1087-93.
- Bhidayasiri, R., Perlman, S.L., Pulst, S.M. & 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. & 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., Ashizawa, T., & Patel, P.I. (1998). The GAA triplet-repeat expansion in Friedreich Ataxia interferes with transcription and may be associated with an unusual DNA structure. *The American Journal of Human Genetics*, *62*(1), 111-21.
- Bidichandani, S.I., García, C.A., Patel, P.I. & Dimachkie, M.M. (2000). Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. *Arch Neurol.*, *57*(2), 246-51.
- Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Cox, R.W., Rao, S.M. & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, *17*, 353-62.
- Billingsley, R.L., Simos, P.G., Castillo, E.M., Sarkari, S., Breier, J.I., Patarraia, E., & Papanicolau, A.C. (2004). Spatio-temporal cortical dynamics of phonemic and semantic fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(8), 1031-1043.
- Bit-Avragim, N., Perrot, A., Schöls, L., Hardt, C., Kreuz, F.R., Zühlke, C., et al. (2001). The GAA repeat expansion in intron 1 of the frataxin gene is related to the severity of cardiac manifestation in patients with Friedreich's ataxia. *J Mol Med.*, *78*(11), 626-32.
- Boivin, M.J., Giordani, B., Berent, S., Amato, D.A., Lehtinen, S., Koeppe, R.A., Buchtel, H.A., Foster, N.L. & Kuhl, D.E. (1992). Verbal fluency and positron emission tomographic mapping of regional cerebral glucose metabolism. *Cortex*, *28*, 231-9.
- Boni, S., Valle, G., Cioffi, R.P., Bonetti, M.G., Perrone, E., Tofani, A. et al. (1992). Crossed cerebellocerebraldiaschisis: a SPECT study. *Nuclear Medicine Communications*, *13*, 824-31.
- Botez-Marquard, T. & Botez, M.I. (1992). Unilateral and bilateral cerebellar lesions: neuropsychological performances. *Neurology*, *42* (supl 3), 290.
- Botez Marquard, T. & Botez, M.I. (1993). Cognitive behavior in heredodegenerative ataxias. *Eur Neurol*, *33*, 351-7.
- Botez-Marquard, T., Léveillé, J. & Botez, M.I. (1994). Neuropsychological functioning in unilateral cerebellar damage. *Can J Neurol Sci*, *21*, 353-7.
- Botez-Marquard, T. & 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., Pedraza, O.L. & Botez, M.I. (1996). Neuroradiological correlates of neuropsychological disorders in olivopontocerebellar atrophy (OPCA). *Eur J Neurol.*, *3*, 89-97.

-
- Botez-Marquard, T., Bard, C., Léveillé, J. & Botez, M.I. (2001). A severe frontal-parietal lobe syndrome following cerebellar damage. *Eur J Neurol.*, 8(4), 347-53.
- Botez, M.I., Gravel, J., Attig, E. & Vézina, J.L. (1985). Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxication: Possible role of cerebellum in cognitive thought. *Neurology*, 35, 1152-7.
- Botez, M.I., Botez, T., Elie, R. & Attig, E. (1989). Role of the cerebellum in complex human behavior. *Ital J Neurol Sci*, 10, 291-300.
- Botez, M.I., Léveillé, J., Lambert, R. & Botez, T. (1991). Single photon emission tomography (SPECT) in cerebellar disease: cerebello-cerebral diaschisis. *Eur Neurol*, 31, 405-412.
- Botez, M.I., Pedraza, O., Botez-Marquard, T., Vecina, J. & Elie, R. (1993). Radiologic correlates of reaction time measurements in olivopontocerebellar atrophy. *Eur Neurol*, 33, 304-9.
- Brambati, S.M., Termine, C., Ruffino, M., Stella, G., Fazio, F., Cappa, S.F. & Perani, D. (2004). Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology*, 24, 63(4), 742-5.
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Mallinger, A., Frank, E., Kupfer, D., Keshavan, M. & Soares, J. (2001). MRI study of posterior fossa structures and brain ventricles in bipolar patients. *J Psychiatr Res.*, 35(6), 313-22.
- Brickman, A., Paul, R.H., Cohen, R.A., Williams, L.M., MacGregor, K.L., Jefferson, A.L., Tate, D.F., Gunstad, J., & Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(5), 561-573.
- Brodal, P. (1978). The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain*, 101, 251-83.
- Brown, W.E., Eliez, S., Menon, V., Rumsey, J.M., White, C.D. & Reiss, A.L. (2001). Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology*, 27, 56(6), 781-3.
- Buckner, R.L., Petersen, S.E., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Squire, L.R. & Raichle, M.E. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci*, 15, 12-29.
- Bürk, K., Abele, M., Fetter, M., Dichgans, J., Skalej, M., Laccone, F. et al. (1996). Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain*, 119, 1497-505.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Learn Verb Behav.*, 12, 543-50.
-

-
- Campuzano, V., Montermini, L., Moltó, M.D., Pianese, L., Cossee, M., & Cavalcanti, F. (1996). Friedreich's Ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, 271 (1), 1243-47.
- Carmona, S., Vilarroya, O., Bielsa, A., Trèmols, V., Soliva, J.C., Rovira, M., et al. (2005). Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett.*, 2, 389(2), 88-93.
- Carreiras, M. & Alonso, M.A. (1999). Comprensión de anáforas. En: M. de Vega y F. Cuetos (coord.). *Psicolingüística del español*. (pp. 205-230). Madrid: Trotta.
- Carpenter, M.B. (1964). *Strong and Elwyn's Human neuroanatomy*, 5ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, (versión en castellano: Neuroanatomía Humana de Strong y Elwyn. Barcelona: El Ateneo).
- Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S. et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama*, 9, 288(14), 1740-8.
- 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.
- Chase, T.N., Fedio, P., Foster, N.L., Brooks, R., Di Chiro, G. & Mansi, L. (1984). Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F18- positron emission tomography. *Arch Neurol.*, 41, 1244-7.
- Chein, J.M. & Fiez, J.A. (2001). Dissociation of verbal working memory system components using a delayed serial recall task. *Cereb Cortex*, 11(11), 1003-14.
- Chen, S.H. & Desmond, J.E. (2005a). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage.*, 15, 24(2), 332-8.
- Chen, S.H. & Desmond, J.E. (2005b). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43(9), 1227-37.
- 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.
- Claus, D. & Aschoff, J.C. (1981). Cranial computerized tomography in spinocerebellar atrophies. *Ann N Y Acad Sci.*, 374, 831-8.
- Clower, D.M., West, R.A., Lynch, J.C. & Strick, P.L. (2001). The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci.*, 15, 21(16), 6283-91.
-

-
- Cohen, R.M., Nordahl, T.E., Semple, W.E., Andreason, P. & Pickar, D. (1998). Abnormalities in the distributed network of sustained attention predict neuroleptic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 19(1), 36-47.
- Coffman, J.A., Mefferd, J., Golden, C.J., Bloch, S., & Graber, B. (1981). Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. [Letter] *Lancet*, 1, 666.
- Colombel, C., Lalonde, R. & Claston, J. (2004). The effects of unilateral removal of the cerebellar hemispheres on spatial learning and memory in rats. *Brain Research*, 1004, 108-115.
- Coppola, G., De Michele, G., Cavalcanti, F., Pianese, L., Perretti, A., Santoro, L. et al. (1999). Why do some Friedreich's ataxia patients retain tendon reflexes? A clinical, neurophysiological and molecular study. *J Neurol.*, 246(5), 353-7.
- Corben, L.A., Delatycki, M.B., Bradshaw, J.L., Horne, M.K., Fahey, M.C., Churchyard, A.J. & Georgiou-Karistianis, N. (2010). Impairment in motor reprogramming in Friedreich ataxia reflecting possible cerebellar dysfunction. *J Neurol.*, 257(5), 782-91.
- Cornblatt, B.A. & Keilp, J.G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 20(1), 31-46.
- 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.
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N.A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A.J. et al. (1994a). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci*, 108, 848-65.
- Courchesne, E., Townsend, J. & Saitoh, O. (1994b). The brain in infantile autism: Posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44, 214-23.
- Cruz-Martínez, A., Anciones, B. & Palau, F. (1997). GAA trinucleotide repeat expansion in variant Friedreich's ataxia families. *Muscle Nerve*, 20(9), 1121-6.
- Cruz-Martínez, A. & Palau, F. (1998). Late onset and slow course of Friedreich ataxia. A clinical electrophysiological molecular genetic study. *Rev Neurol.*, 26(153), 844-5.
- Cuenod, C.A., Bookheimer, S.Y., Hertz-Pannier, L., Zeffiro, T.A., Theodore, W.H. & Le Bihan, D. (1995). Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology*, 45, 1821-7.

-
- Cuetos, F., Ellis, A.W. & Alvarez, B. (1999). Naming times for the Snodgrass and Vanderwart pictures in Spanish. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 31, 650-658.
- Cuetos, F. & Alija, M. (2003). Normative Data and naming times for action pictures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 35(1), 168-177.
- Cummings, J.L. & Benson, D.F. (1984). Subcortical dementia: review of an emerging concept. *Arch Neurol*, 41, 874-9.
- Damasio, A.R. & Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 4957-60.
- Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M.C., Colosimo, C., & Gainotti, G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia*, 32(11), 1325-1341.
- Daum, I., Ackermann, H., Schugens, M.M., Reimold, C., Dichgans, J. & Birbaumer, N. (1994). The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci.*, 107, 411-9.
- Daum, I. & Ackermann, H. (1997). Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes- fact or fiction? *Int Rev neurobiology*, 41, 455-71.
- Decety, J., Sjöholm, H., Ryding, E., Stenberg, G. & Ingvar, D.H. (1990). The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. *Brain Res*, 535, 313-7.
- Delaney, R.C., Rosen, A.J., Mattson, R.H. & Novelly, R.A. (1980). Memory function in focal epilepsy: A comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex*, 16, 103-17.
- Delatycki, M.B., Williamson, R. & Forrest, S.M. (2000). Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*, 37, 1-8.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E & Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test*. Research Edition Manual. New York: Psychological Corporation.
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Tessa, C., Salvatore, E., Bartolomei, I., Salvi, F., et al. (2008). 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.
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Giannelli, M., Tessa, C., Salvatore, E., Salvi, F. et al. (2008). Brain structural damage in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(1), 82-5.

-
- DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C. & Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20 (3), 376-90.
- Desmond, J.E., Gabrieli, J.D., Wagner, A.D., Ginier, B.L. & Glover, G.H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci.*, 15, 17(24), 9675-85.
- Desmond, J.E., Gabrieli, J.D. & Glover, G.H. (1998). Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinctions between selection and search. *Neuroimage*, 7, 368-76.
- Dewan, M.J., Pandurangi, A.K., Lee, S.H., Ramachandran, T., Levy, B.F., Boucher, M., Yozawitz, A. & Major, L. (1983). Cerebellar morphology in chronic schizophrenic patients: a controlled computed tomography study. *Psychiatry Res*, 10, 97-103.
- Dewan, M.J., Haldipur, C.V., Boucher, M.F., Ramachandran, T. & Major, L.F. (1988a). Bipolar affective disorder. II. EEG, neuropsychological, and clinical correlates of CT abnormality. *Acta Psychiatr Scand.*, 77(6), 677-82.
- Dewan, M.J., Haldipur, C.V., Lane, E.E., Ispahani, A., Boucher, M.F. & Major, L.F. (1988b). Bipolar affective disorder. I. Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatr Scand.*, 77(6), 670-6.
- De Bartolo, P., Mandolesi, L., Federico, F., Foti, F., Cutuli, D., Gelfo, F. & Petrosini, L. (2009). Cerebellar involvement in cognitive flexibility. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 310-317.
- De Castro, M., Cruz-Martínez, A., Vílchez, J.J., Sevilla, T., Pineda, M., Berciano, J., Palau, F. (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 Castro, M., García-Planells, J., Monrós, E., Cañizares, J., Vázquez-Manrique, R., Vílchez, J.J. et al. (2000). Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet.*, 106(1), 86-92.
- De Michele, G., Filla, A., Barbieri, F., Perretti, A., Santoro, L., Trombetta, L., Santorelli, F. & Campanella, G. (1989). Late onset recessive ataxia with Friedreich's disease phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(12), 1398-401.
- De Michele, G., Filla, A., Cavalcanti, F., Di Maio, L., Pianese, L., Castaldo, I., et al. (1994). Late onset Friedreich's disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(8), 977-9.
- De Michele, G., Di Salle, F., Filla, A., D'Alessio, G., Ambrosio, G., Viscardi, L., Scala, R., & Campanella, G. (1995). Magnetic resonance imaging in "typical" and "late
-

- onset" Friedreich's disease and early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 16 (5), 303-308.
- De Michele, G., Perrone, F., Filla, A., Mirante, E., Giordano, M., De Placido, S., Campanella, G. (1996). Age of onset, sex, and cardiomyopathy as predictors of disability and survival in Friedreich's disease: a retrospective study on 119 patients. *Neurology*, 47(5), 1260-4.
- 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 Michele, G., Coppola, G., Coccozza, S. & Filla A. (2004). A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol.*, 251(8), 913-22.
- De Nóbrega, E., Nieto, A., Barroso, J. & Montón, F. (2007). Differential impairment in semantic, phonemic, and action fluency performance in Friedreich's ataxia: possible evidence of prefrontal dysfunction. *J Int Neuropsychol Soc.*, 13(6), 944-52.
- De Smet, H.J., Baillieux, H., Wackenier, P., De Praeter, M., Engelborghs, S., Paquier, P.F., De Deyn, P.P. & Mariën, P. (2009). Long-term cognitive deficits following posterior fossa tumor resection: a neuropsychological and functional neuroimaging follow-up study. *Neuropsychology*, 23(6), 694-704.
- De Zubizaray, G.I., Zelaya, F.O., Andrew, C., Williams, S.C. & Bullmore, E.T. (2000). Cerebral regions associated with verbal response initiation, suppression and strategy use. *Neuropsychologia*, 38, 1292-1304.
- Diener, H.C., Müller, A., Thron, A., Poremba, M., Dichgans, J. & Rapp, H. (1986). Correlation of clinical signs with CT findings in patients with cerebellar disease. *J Neurol.*, 235, 5- 13.
- Dricker, J., Butters, N., Berman, G., Samuels, I. & Carey, S. (1978). The recognition and encoding of faces by alcoholic Korsakoff and right hemisphere patients. *Neuropsychologia*, 16, 683-95.
- Dum, R.P., Li, C. & Strick, P.L. (2002). Motor and nonmotor domains in the monkey dentate. *Ann N Y Acad Sci.*, 978, 289-301.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. (2003). An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol.*, 89(1), 634-9.
- Durisko, C. & Fiez, J.A. (2010). Functional activation in the cerebellum during working memory and simple speech tasks. *Cortex*, 46(7), 896-906.
- Dürr, A., Cossee, M., Agid, Y., Campuzano, V., Mignard, C., Penet, C., Mandel, J.L., Brice, A., & Koenig, M. (1996). Clinical and genetic abnormalities in patients

- with Friedreich's Ataxia. *The New England Journal of Medicine*, 335(16), 1169-1175.
- Druks, J. & Masterson, J. (2000). Object and action naming batter. Hove: Psychology Press.
- Eckert, M.A., Leonard, C.M., Richards, T.L., Aylward, E.H., Thomson, J. & Berninger, V.W. (2003). Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain*, 126, 482-94.
- Elfgren, C.I. & Risberg, J. (1998). Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks: influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia*, 36 (6), 505-12.
- E-prime v 1.1 (1.1.4.1) for Windows 95/98/ME/2000/XP Pcs. (2002). Psychology Software Tools, Inc.
- Erlenmeyer-Kimling, L. & 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. & Cornblatt, B.A. (1992). A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. *J Psychiatr Res.*, 26(4), 405-26.
- Escalona, P.R., Early, B. & McDonald, W.M. (1993). Reduction of cerebellar volume in major depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Depression*, 1, 156-8.
- Exner, C., Weniger, G. & Irle, E. (2004). Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology*, 63, 2132-2135.
- Fabbro, F., Moretti, R. & Bava, A. (2000). Language impairments in patients with cerebellar lesions. *Journal of Neurolinguistics*, 13, 173-188.
- Fehrenbach, R.A., Wallesch, C.W. & Claus, D. (1984). Neuropsychologic finding in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol*, 41, 306-8.
- Fiez, J.A., Petersen, S.E., Cheeney, M.K. & Raichle, M.E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar dysfunction. *Brain*, 115, 155-78.
- Fiez, J.A. & Raichle, M.E. (1997). Linguistic processing. *Int Rev Neurobiology*, 41, 233-54.
- Filla, A., DeMichele, G., Caruso, G., Marconi, R. & Campanella, G. (1990). Genetic data and natural history of Friedreich's disease: a study of 80 Italian patients. *J Neurol.*, 237(6), 345-51.
- Filla, A., De Michele, G., Cavalcanti, F., Pianese, L., Monticelli, A., Campanella, G., Coccozza, S. (1996). The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet.*, 59(3), 554-60.

-
- Finch, A.J., Nicolson, R.I. & Fawcett, A.J. (2002). Evidence for a neuroanatomical difference within the olivo-cerebellar pathway of adults with dyslexia. *Cortex*, 38(4), 529-39.
- Fink, G.R., Marshall, J.C., Weiss, P.H. & Zilles, K. (2001). The Neural Basis of Vertical and Horizontal Line Bisection Judgments: An fMRI Study of Normal Volunteers. *Neuroimage*, 14, 59–67.
- Fink, G.R., Marshall, J.C., Shah, N.J., Weiss, P.H., Halligan, P.W., Grosse-Ruyken, M., Ziemons, K., Zilles, K. & Freund, H.J. (2000). Line bisection judgments implicate right parietal cortex and cerebellum as assessed by fMRI. *Neurology*, 54, 1324–1331.
- Flament, D., Ellermann, J., Urgubil, K. & Ebner, T.J. (1994). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of cerebellar activation while learning to correct for visuomotor errors [resumen]. *Soc Neurosci Abstr*, 20, 20.
- Fliessbach, K., Trautner, P., Quesada, C.M., Wlger, C.E. & Weber, B. (2007). Cerebellar contributions to episodic memory encoding as revealed by fMRI. *Neuroimage*, 35, 1330-1337.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal or Psychiatric Research*, 49, 189-98.
- Fox, P.T., Raichle, M.E. & Thach, W.T. (1985). Functional mapping of the human cerebellum with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82, 7462-6.
- 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.
- Friedreich, N. (1863). Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.*, 26, 1-26, 433-59.
- Frings, M., Dimitrova, A., Schorn, C.F., Elles, H.G., Hein-Kropp, C., Gizewski, E.R., Diener, H.C. & Timmann, D. (2006). Cerebellar involvement in verb generation: an fMRI study. *Neurosci Lett.*, 27, 409(1), 19-23.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Passingham, R.E., Liddle, P.F. & Frackowiak, R.S. (1992). Motor practice and neuropsychological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc R Soc Lond B*, 248, 223-8.
- Frith, C., Friston, K.J., Liddle, P.F. & Frackowiak, R.S. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29, 1137-48.
- Fulbright, R.K., Jenner, A.R., Mencl, W.E. et al. (1999). The cerebellum's role in reading: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20, 1925-30.

-
- Galimanis, A., Glutz, L., Spiegel, R., Burgunder, J.M. & Kaelin-Lang, A. (2008). Very-late-onset Friedreich ataxia with disturbing head tremor and without spinal atrophy--a case report. *Mov Disord.*, 15, 23(7), 1058-9.
- Gebhart, A.L., Petersen, S.E. & Thach, W.T. (2002). Role of the posterolateral cerebellum in language. *Ann N Y Acad Sci*, 978, 318-33.
- Geoffroy, G., Barbeau, A., Breton, A., Lemieux, B., Aube, M., Leger, C. et al. (1976). Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci.*, 3, 279-86.
- Gilman, S., Bloedel, J.R. & Lechtenberg, R. (1981). *Disorders of the Cerebellum* (Contemporary Neurology Series, vol 21). Philadelphia: FA Davis Company.
- Gilman, S., Junck, L., Markel, D.S., Koeppe, R.A. & Klun, K.J. (1990). Cerebral glucose hypermetabolism in Friedreich's ataxia detected with positron emission tomography. *Ann Neurol.*, 28, 750-7.
- Giordani, B., Boivin, M., Berent, S. et al. (1989). Cognitive and emotional function in Friedreich's ataxia. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 11, 53-4.
- Giroud, M., Septien, L., Pelletier, J.L., Dueret, N. & Dumas, R. (1994). Decrease in cerebellar blood flow in patients with Friedreich's ataxia: a TC-HMPAO SPECT study of three cases. *Neurol Res.*, 16, 342-4.
- Giuffrida, S., Saponara, R., Restivo, D.A., Salinaro, A.T., Tomarchio, L., Puglianes, P. et al. (1999). Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol.*, 246, 383-8.
- Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Company.
- Gómez Beldarrain, M., García Monc6, J.C., Quintana, J.M., Llorens, V. & Rodeño, E. (1997). Diaschisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke. *Eur Neurol*, 37, 82-9.
- Gómez Beldarrain, M. & García-Monc6, J.C. (2000). El cerebelo y las funciones cognitivas. *Rev Neurol*, 30 (12), 1273-76.
- Gontkovsky, S.T., Vickery, C.D. & Beatty, W.W. (2004). Construct Validity of the 7/24 Spatial Recall Test. *Appl Neuropsychol*, 11 (2), 75-84.
- Goodlett, C.R., Hamre, K.M. & West, J.R. (1992). Dissociation of spatial navigation and visual guidance performance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Behav Brain Res*, 47, 129-41.
- Gourovitch, M.L., Kirkby, B.S., Goldberg, T.E. et al. (2000). A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*, 14, 353-60.

-
- 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. & Mehdorn, H.M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1524-31.
- Grafman, J., Jonas, B. & Salazar, A. (1990). Wisconsin Card Sorting Test performance based on localization and size of neuroanatomical lesions in Vietnam veterans with penetrating head injury. *Percept Mot Skills*, 71, 1120-2.
- Grasby, P.M., Frith, C.D., Friston, K.J. et al. (1994). A graded task approach to the functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain*, 117, 1271-82.
- Greenfield, J.G. (1954). *The spino-cerebellar degenerations*. Springfield: Charles C Thomas.
- Grönholm, P., Rinne, J.O., Vorobyev, V. & Laine, M. (2005). Naming of newly learned objects: a PET activation study. *Brain Res Cogn Brain Res.*, 25(1), 359-71.
- Gronwall, D. (1977). Paced auditory serial addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Motor Skill*, 44, 367-73.
- Grossman, M., Carvell, S., Stern, M.B., Gollomp, S. & Hurtig, H.I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain Lang.*, 42, 347-384.
- Guzzetta, F., Mercuri, E., Bonanno, S., Longo, M. & Spanon, M. (1993). Autosomal recessive congenital cerebellar atrophy. A clinical and neuropsychological study. *Brain Dev*, 15, 439-45.
- Haarmeier, T. & Their, P. (2007). The attentive cerebellum - myth or reality? *Cerebellum*, 6(3), 177-83.
- Hamman, S.R. (1996). The inherited ataxias and the new genetics [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 327-32.
- Hannay, H.J., Falgout, J.C., Leli, D.A., Katholi, C.R., Halsey, J.H. & Wills, E.L. (1987). Focal right temporooccipital blood flow changes associated with Judgement of Line Orientation. *Neuropsychologia*, 25, 755-63.
- Harding, A.E. (1981). Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain*, 104, 589-620.
- Harding, A.E. (1983). Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *The Lancet*, 21, 1151-4.
-

-
- Harding, A.R. (1984). *The hereditary ataxias and related disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Hart, R.P., Kwentus, J.A., Leshner, R.T. & Frazier, R. (1985). Information processing speed in Friedreich's ataxia. *Ann Neurol*, 17(6), 612-4.
- Hausen, H.S., Lachmann, E.A. & Nagler, W. (1997). Cerebral diachisis following cerebellar hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil*, 78, 546-9.
- Hayter, A.L., Langdon, D.W., Rammani, N. (2007). Cerebellar contributions to working memory. *Neuroimage*, 36(3), 943-54.
- Heaton, R.K. (2005). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Helmuth, L.L., Ivry, R.B. & Shimizu, N. (1997). Preserved performance by cerebellar patients on tests of word generation, discrimination learning, and attention. *Learn Mem*, 3, 456-74.
- Hermann, B.P., Wyler, A.R., Richey, E.T. & Rea, J.M. (1987). Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia*, 28, 547-54.
- Higuchi, S., Imamizu, H. & Kawato, M. (2007). Cerebellar activity evoked by common tool-use execution and imagery tasks: an fMRI study. *Cortex*, 43(3), 350-8.
- Hinoro, N., Yamadori, A., Kameyama, M., Mezaki, T. & Abe, K. (1991). Spinocerebellar degeneration (SCD): cognitive disturbances. *Acta Neurol Scand*, 84, 226-30.
- Hokkanen, L.S., Kauranen, V., Roine, R.O., Salonen, O. & Kotila, M. (2006). Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *Eur J Neurol.*, 13(2), 161-70.
- Holmes, G. (1907). An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain*, 30, 545-67.
- Holst, P. & Vilkki, J. (1988). Effect of frontomedial lesions on performance on the Stroop Test and word fluency tasks. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 10, 79.
- Hubrich-Ungureanu, P., Kaemmerer, N., Henn, F.A. & Braus, D.F. (2002). Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci lett.*, 319 (2), 91-4.
- Ildan, F., Tuna, M., Erman, T., Göçer, A.I., Zeren, M. & Cetinalp, E. (2002). The evaluation and comparison of cerebellar mutism in children and adults after posterior fossa surgery: report of two adult cases and review of the literature. *Acta Neurochir.*, 144(5), 463-73.

-
- Imamizu, H., Miyauchi, S., Tamada, T., Sasaki, Y., Takino, R., Pütz, B. et al. (2000). Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature*, 403, 192-5.
- Infante, J., Combarros, O., Volpini, V., Corral, J., Llorca, J. & Berciano J. (2005). Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand.*, 111(6), 391-9.
- “International Picture Naming Project” (<http://crl.ucsd.edu/~aszekely/ipnp/index.html>)
- Ivry, R.B. & Fiez, J.A. (2000). Cerebellar Contributions to Cognition and Imagery. In M.S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences*. 2^o ed. Massachusetts: The MIT Press.
- Ivry, R. & Keele, S. (1989). Timing functions of the cerebellum. *J Cognitive Neurosci*; 1 (2): 136-52.
- Ivry, R., Keele, S.W. & Diener, H.C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp Brain Res*, 73, 167-80.
- Ivry, R.B. & Spencer, R.M. (2004). Evaluating the role of the cerebellum in temporal processing: beware of the null hypothesis. *Brain*, 127(Pt 8), E13; author reply E14.
- Jahn, K., Deutschländer, A., Stephan, T., Strupp, M., Wiesmann, M. & Brandt, T. (2004). Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 22(4), 1722-31.
- Jansen, A., Flöel, A., Van Randenborgh, J., Konrad, C., Rotte, M., Förster, A.F., Deppe, M. & Knecht, S. (2005). Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Hum Brain Mapp.*, 24(3), 165-72.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S. & Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *J Neurosci*, 14(6), 3775-90.
- Jenkins, I.H. & Frackowiak, R.S.J. (1993). Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography. *Rev Neurol (Paris)*, 149(11), 647-53.
- Jernigan, T.L. & Bellugi, U. (1990). Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams Syndrome and Down Syndrome. *Arch Neurol*, 47, 529-33.
- Jernigan, T.L., Bellugi, U., Sowell, E., Doherty, S. & Hesselink, J.R. (1993). Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes. *Arch Neurol*, 50, 186-91.
-

-
- Jiménez-Caballero, P.E. & Marsal-Alonso, C. (2009). Late onset Friedreich's ataxia. *Rev Neurol.*, 48(5), 273-4.
- Joyal, C.C., Strazielle, C. & Lalonde, R. (2001). Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 122, 131-137.
- Junck, L., Gilman, S., Gebarski, S., Koeppe, R., Kluin, K., & Markel, D. (1994). Structural and functional brain imaging in Friedreich's ataxia. *Archives of Neurology*, 51(4), 349-355.
- Junqué, C. (1994). *El lóbulo frontal y sus disfunciones*. En: Junqué C y Barroso J, eds. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis Psicología, 349-99.
- Kahle, W., Leonhardt, H. & Platzer, W. (1994). Atlas de anatomía para estudiantes y médicos. Tomo 3: *Sistema Nervioso y órganos de los sentidos* (por Kahle W). 3^a ed. Ediciones Omega, Barcelona.
- Kaufman, A.S. & Lichtenberger, E.O. (2002). *Claves para la evaluación con el WAIS-III*. 2^a ed. TEA Ediciones, S.A. Madrid.
- Keats, B.J., Ward, L.J., Shaw, J., Wickremasinghe, A. & Chamberlain, S. (1989). "Acadian" and "classical" forms of Friedreich ataxia are most probably caused by mutations at the same locus. *Am J Med Genet.*, 33(2), 266-8.
- Kellett, M.W., Fletcher, N.A., Wood, N. & Enevoldson, T.P. (1997). Trinucleotide (GAA)_n repeat expansion in two families with Friedreich's ataxia with retained reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(6), 780-3.
- Kelly, R.M. & Strick, P.L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci.*, 23(23), 8432-44.
- Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Dunn, R.T., Speer, A.M., Benson, B.E. et al. (2001). Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry.*, 49(2), 97-109.
- Kibby, M.Y., Fancher, J.B., Markanen, R. & Hynd, G.W. (2008). A quantitative magnetic resonance imaging analysis of the cerebellar deficit hypothesis of dyslexia. *J Child Neurol.*, 23(4), 368-80.
- Kim, S.G., Ugurbil, K. & Strick, P.L. (1994). Activation of cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*, 265, 949-51.
- Kirschen, M.P., Chen, S.H.A., Schraedley-Desmond, P. & Desmond, J.E. (2005). Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 24, 462-472.

-
- Klein, D., Milner, B., Zatorre, R.J., Meyer, E. & Evans, A.C. (1995). The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA*, *92*, 2899-2903.
- Klockgether, T., Schroth, G., Diener, H.C. & Dichgans, J. (1990). Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *53*, 297-305.
- Klockgether, T., Petersen, D., Grodd, W. & Dichgans, J. (1991). Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. Clinical, electrophysiological and MRI observations in comparison with Friedreich's ataxia. *Brain*, *114* (4), 1559-73.
- Klockgether, T., Wüllner, U., Dichgans, J., Grodd, W., Nägele, T., Petersen, D. et al. (1993). Clinical and imaging correlations in inherited ataxias. En: Harding AE y Deufel T, eds. *Advances in Neurology* (vol 61). Nueva York: Raven Press, Ltd., 77-96.
- Klockgether, T., Chamberlain, S., Wüllner, U., Fetter, M., Dittmann, H., Petersen, D. & Dichgans, J. (1993). Late-onset friedreich's ataxia. Molecular genetics, clinical neurophysiology and Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol.*, *50*, 803-806.
- Klockgether, T., Zühlke, C., Schulz, J.B., Bürk, K., Fetter, M., Dittmann, H. et al. (1996). Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: Molecular genetics, clinical neurophysiology and magnetic resonance imaging. *Neurology*, *46*, 118-21.
- Koeppen, A.H. (1998). The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol.*, *57* (6), 531-43.
- Konarski, J.Z., McIntyre, R.S., Grupp, L.A. & Kennedy, S.H. (2005). Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci.*, *30*(3), 178-86.
- Kostrzewa, M., Klockgether, T., Damian, M.S. & Müller, U. (1997). Locus heterogeneity in Friedreich ataxia. *Neurogenetics*, *1*, 43-7.
- Krienen, F.M. & Buckner, R.L. (2009). Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral Cortex*, *19*, 2485-2497.
- Krüger, S., Seminowicz, D., Goldapple, K., Kennedy, S.H. & Mayberg, H.S. (2003). State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. *Biol Psychiatry*, *54*(11),1274-83.
- Lalonde, R. (1994). Cerebellar contributions to instrumental learning. *Neurosci Biobehav Rev*, *18*(2), 161-70.
- Lalonde, R. (1987). Exploration and spatial learning in staggerer mutant mice. *J Neurogenet*, *4*, 285-92.
-

-
- Lalonde, R., Lamarre, Y. & Smith, A.M. (1988). Does the mutant mouse lurcher have deficits inspatially oriented behaviours? *Brain Res*, 455, 24-30.
- Lalonde, R. & Strazielle, C. (2003a). Motor coordination, exploration, and spatial learning in a natural mouse mutation (nervous) with Purkinje Cell Degeneration. *Behavior Genetics*, 33 (1), 59-66.
- Lalonde, R. & Strazielle, C. (2003b). Neurobehavioral characteristics of mice with modified intermediate filament genes. *Rev Neurosci.*, 14(4), 369-85.
- Lamarche, J.B., Lemieux, B. & 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. & 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.
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E. & Davidson, R.J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry*, 154(7), 926-33.
- Langelier, R., Bouchard, J.P. & Bourchard, R. (1979). Computed tomography of posterior fossa in hereditary ataxias. *J Can Sci Neurol.*, 6, 195-8.
- Leclercq, M., Harmant, J. & de Barys, T. (1985). Psychometric studies in Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Belg.*, 85(4), 202-21.
- Lee, T.M., Liu, H.L., Hung, K.N., Pu, J., Ng, Y.B., Mak, A.K., Gao, J.H. & Chan, C.C. (2005). The cerebellum's involvement in the judgment of spatial orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia*, 43(13), 1870-7.
- Leggio, M.G., Solida, A., Silveri, M.C., Gainotti, G. & Molinari, M. (1995). Verbal fluency impairment in patients with cerebellar lesions. *Soc Neurosci Abstr*, 21 (21), 917.
- Leggio, M.G., Silveri, M.C., Petrosini, L. & Molinari, M. (2000). Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study. *J Neurol Neurosurg Pshichiatry*, 69, 102-6.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L. & Dow, R.S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci*, 100 (4), 443-54.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L. & 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., & Dow, R.S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends in Neurosciences*, *16*(11), 444-447.
- Leonard, C.M., Lombardino, L.J., Walsh, K., Eckert, M.A., Mockler, J.L., Rowe, L.A. et al. (2002). Anatomical risk factors that distinguish dyslexia from SLI predict reading skill in normal children. *J Commun Disord.*, *35*(6), 501-31.
- Lèveillé, J., Botez, M.I., Botez, T., Lambert, R., Taillefer, R. & Lefebvre, B. (1990). *Tc99m HMPAOSPECT imaging: comparison with neuropsychological findings in patients with cerebellar damage*. En: Schmidt HAE y Chambron J, eds. Nuclear Medicine, proceedings of the Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Strasbourg 1989. Stuttgart-Schattauer, 355-7.
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A. & Schmahmann, J.D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*, *123* (Pt 5), 1041-50.
- Lewis, P.A. & Miall, R.C. (2003). Brain activation patterns during measurement of sub and supra-second intervals. *Neuropsychologia*, *41*, 1583-1592.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4^o edition)*. New York: Oxford University Press.
- Lhatoo, S.D., Rao, D.G., Kane, N.M. & Ormerod, I.E. (2001). Very late onset Friedreich's presenting as spastic tetraparesis without ataxia or neuropathy. *Neurology*, *26*, 56(12), 1776-7.
- Lie, C.H., Specht, K., Marshall, J.C. & Fink, G.R. (2006). Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuroimage*, *15*, 30(3), 1038-49.
- Likert, R. & Quasha, W.H. (1970). *The Revised Minnesota Paper Form Board Test*. Manual. New York: Psychological Corporation.
- Liotti, M., Mayberg, H.S., McGinnis, S., Brannan, S.L. & Jerabek, P. (2002). Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry*, *159*(11), 1830-40.
- Lippmann, S., Manshadi, M., Baldwin, H., Drasin, G., Rice, J. & Alrajeh, S. (1982). Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry*, *139*, 667-668.
- Loeber, R.T., Cintron, C.M. & Yurgelun-Todd, D.A. (2001). Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *158*, 952-954.
- Loeber, R.T., Gruber, S.A., Cohen, B.M., Renshaw, P.F., Sherwood, A.R. & Yurgelun-Todd, D.A. (2002). Cerebellar blood volume in bipolar patients correlates with medication. *Biol Psychiatry*, *1*, 51(5), 370-6.
-

-
- 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., Saerens, J., Nanhoe, R. et al. (1996). Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic language phenomena supported by SPECT findings. *J Neurol Sci*, 144, 34-43.
- Mariën, P., Engelborghs, S., Fabbro, F. & De Deyn, P.P. (2001). The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain LangDec*, 79(3), 580-600.
- Mariën, P., Baillieux, H., De Smet, H.J., Engelborghs, S., Wilssens, I., Paquier, P. & De Deyn, P.P. (2009). Cognitive, linguistic and affective disturbances following a right superior cerebellar artery infarction: a case study. *Cortex*, 45(4), 527-36.
- Mariotti, C., Solari, A., Torta, D., Marano, L., Fiorentini, C. & Di Donato, S. (2003). Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 27, 60(10), 1676-9.
- Martin, P. & Albers, M. (1995). Cerebellum and schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull*, 21, 241-50.
- Martin, A., Haxby, J.V., Lalonde, F.M., Wiggs, C.L. & Ungerleider, L.G. (1995). Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science*, 270, 102-5.
- Martin, A., Wiggs, C.L., Lalonde, F., & Mack, C. (1994). Word retrieval to letter and semantic cues: a double dissociation in normal subjects using interference tasks. *Neuropsychologia*, 32(12), 1487-1494.
- Martin, J.H. (1997). Neuroanatomía. 2ª edición. Traducción: Carlos Fernández Frías. Madrid. Ed. Prentice Hall, D.L.
- Mascalchi, M., Salvi, F., Piacentini, S. & Bartolozzi, C. (1994). Friedreich's ataxia: MR findings involving the cervical portion of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol*, 163(1), 187-91.
- Mateo, I., Llorca, J., Volpini, V., Corral, J., Berciano, J. & Combarros, O. (2004). Expanded GAA repeats and clinical variation in Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand.*, 109(1), 75-8.
- Mayo Cabrero, D., Hernández Cristóbal, J., Cantarero Duque, S., Martínez Delgado, B., Urioste Azcorra, M., Robledo Batanero, M., et al. (2000). Distribution of dominant hereditary ataxias and Friedreich's ataxia in the Spanish population. *Med Clin (Barc.)*, 4, 115(4), 121-5.
-

-
- 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.
- McCabe, D.J., Wood, N.W., Ryan, F., Hanna, M.G., Connolly, S., Moore, D.P., et al. (2002). Intrafamilial phenotypic variability in Friedreich ataxia associated with a G130V mutation in the FRDA gene. *Arch Neurol.*, 59(2), 296-300.
- McCormack, M.L., Guttman, R.P., Schumann, M., Farmer, J.M., Stolle, C.A., Campuzano, V. et al. (2000). Frataxin point mutations in two patients with Friedreich's ataxia and unusual clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 661-4.
- McDermott, K.B., Petersen, S.E., Watson, J.M. & Ojemann, J.G. (2003). A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, 41, 293-303.
- Mediavilla, C., Molina, F. & Puerto, A. (1996). Funciones no motoras del cerebelo. *Psicothema*, 8(3), 669-83.
- Mediavilla, C., Molina, F. & Puerto, A. Bilateral lesions in the cerebellar interpositus-dentate region impair taste aversion learning in rats. *Physiol Behav.*, 65(1), 25-33.
- Mediavilla, C., Molina, F. & Puerto, A. (2000). Retention of concurrent taste aversion learning after electrolytic lesioning of the interpositus-dentate region of the cerebellum. *Brain Res*, 868, 329-37.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266, 458-61.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (1997a). Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiology*, 41, 61-82.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (1997b). Dentate output channels: motor and cognitive components. *Progress in Brain Research*, 114, 553-66.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci.*, 15, 21(2), 700-12.
- Mielke, R., Hilker, R., Weber-Luxenburger, G., Kessler, J. & Heiss, W.D. (1998). Early-onset cerebellar ataxia (EOCA) with retained reflexes: reduced cerebellar benzodiazepine receptor bindings, progressive metabolic and cognitive impairment. *Mov Disor*, 13 (4), 739-45.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol.*, 9, 90-100.

-
- Mirsky, A.F. (1987). Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention. *Environ Health Perspect.*, 74,191-9.
- Molinari, M., Leggio, M.G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M.C. & Petrosini, L. (1997a). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, 120, 1753-62.
- Molinari, M., Petrosini, L. & Grammaldo, L.G. (1997b). Spatial event processing. *Int Rev Neurobiology*, 41, 217-30.
- Molinari, M., Petrosini, L., Misciagna, S. & Leggio, M.G. (2004). Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 235-40.
- Molinari, M. & Leggio, M.G. (2007). Cerebellar information processing and visuospatial functions. *Cerebellum*, 6(3), 214-20.
- 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.
- 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.
- Moretti, R., Bava, A., Torre, P., Antonello, R.M. & Cazzato, G. (2002). Reading errors in patients with cerebellar vermis lesions. *J Neurol*, 249, 461-68.
- Moriguchi, I. (1981). A study of schizophrenic brains by computerized tomography scans. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.*, 35(1), 55-72.
- Morris, R.G., Garrud, P., Rawlins, J.N. & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 292, 681-3.
- 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.
- Mostofsky, S.H., Mazzocco, M.M., Aakalu, G., Warsofsky, I.S., Denckla, M.B. & Reiss, A.L. (1998). Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: Correlation with neurocognitive performance. *Neurology*, 50, 121-30.
- Mountain, M.A. & Snow, W.G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal pathology: A review. *Clin Neuropsychol*, 7(1), 108-18.
- Mrissa, N., Belal, S., Hamida, C.B., Amouri, R., Turki, I., Mrissa, R., Hamida, M.B. & Hentati, F. (2000). Linkage to chromosome 13q11-12 of an autosomal recessive cerebellar ataxia in a Tunisian family. *Neurology*, 11, 54(7), 1408-14.

-
- Murakami, J.W., Courchesne, E., Press, G.A., Yeung-Courchesne, R. & Hesselink, J.R. (1989). Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch Neurol.*, 46, 689-94.
- Nasrallah, H.A. & Weinberger, D.R. (1986). *The Neurology of schizophrenia*. Handbook of Schizophrenia. Vol. 1. (pp. 65-96). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers.
- Neau, J.P., Arroyo-Anllo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P. & Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurol Scand.*, 102(6), 363-70.
- Netter, F.H. (1994). Sistema nervioso: Anatomía y fisiología. Tomo 1.1. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Barcelona.
- Nicolson, R., Fawcett, A.J. & Dean, P. (2001). Dyslexia, development and the cerebellum. *Trends Neurosci.*, 24(9), 515-6.
- Nieto Barco, A., Wollmann Engeby, T., & Barroso Ribal, J. (2004). Cerebellum and cognitive processes. *Anales de Psicología*, 20 (2), 205-221.
- Nieto Barco, A. & Barroso Ribal, J. (2005). *Funciones cognitivas del cerebelo*. En: I. Morgado. Psicobiología: de los genes a la cognición y el comportamiento. (pp. 195-201). Barcelona: Editorial Ariel, S.A.
- Nobile-Orazio, E., Baldini, L., & Barbieri, S. (1988). Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Annals of Neurology*, 24, 93-7.
- Notermans, N.C., van Dijk, G.W., van der Graaf, Y., van Gijn, J. & Wokke, J.H. (1994). Measuring ataxia: quantification based on the standard neurological examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 222-6.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 19, 97-113.
- Oppenheimer, D.R. (1979). Brain lesions in Friedreich's ataxia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 6(2), 173-176.
- Oppenheimer, D.R. & Esiri, M.M. (1992). Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In J.H. Adams & L.W. Duchon (Ed.). *Greenfield's Neuropathology*. London: Edward Arnold.
- O'Reilly, J.X., Mesulam, M.M. & Nobre, A.C. (2008). The cerebellum predicts the timing of perceptual events. *J Neurosci.*, 27, 28(9), 2252-60.
- Ormerod, I.E., Harding, A.E., Miller, D.H., Johnson, G., MacManus, D., du Boulay, E.P. et al. (1994). Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 51-7.

-
- Ortuño, F., Ojeda, N., Arbizu, J., López, P., Martí-Climent, J.M., Peñuelas, I. & Cervera, S. (2002). Sustained attention in a counting task: normal performance and functional neuroanatomy. *Neuroimage*, *17*, 411-420.
- Oswald, W.D. & Roth, E. (1987). *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag,
- Papathanassiou, D., Etard, O., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B. & Tzourio-Mazoyer, N. (2000). A common language network for comprehension and production: a contribution to the definition of language epicenters with PET. *Neuroimage*, *11*, 347-57.
- 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.
- Palau, F. (2001). Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis. *Int J Mol Med.*, *7*(6), 581-9.
- Palau, F. & Espinós, C. (2006). Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis.*, *17*, 1-47.
- Pandolfo, M. (1999). Friedreich's ataxia: clinical aspects and pathogenesis. *Semin Neurol.*, *19*(3), 311-21.
- Pandolfo, M. (2002). Frataxin deficiency and mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion*, *2* (1-2), 87-93.
- Parks, W.R., Loewenstein, D.A., Dodrill, K.L., Barker, B., Yoshii, F., Chang, J.Y. et al. (1988). Cerebral metabolic effects of a verbal fluency test: a PET scan study. *J Clin Exp Neuropsychol*, *10*, 56-75.
- Parsons, L.M. & Fox, P.T. (1995a). Neural basis of mental rotation. *Soc Neurosci Abst.*, *21*, 272.
- Parsons, L.M., Fox, P.T., Downs, J.H., Glass, T., Hirsch, T.B., Martin, C.C. et al. (1995b). Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature*, *375*, 54-9.
- Paulesu, E., Connelly, A., Frith, C.D., Friston, J.J., Heather, J., Meyers, R. et al. (1995). Functional MRI correlations with positron emission tomography: initial experience using a cognitive activation paradigm on verbal working memory. *Neuroimag Clin North Am*, *5*, 207-25.
- Paulesu, E., Frith, C.D. & Frackowiak, R.S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*, 342-5.
-

-
- Perani, D., Cappa, S.F., Schnur, T., Tettamanti, M., Collina, S., Rosa, M.M., & Fazio, R. (1999). The neural correlates of verb and noun processing. A PET study. *Brain*, *122* (Pt 12), 2337-2344.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the supression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, *12*, 323-30.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M. & Raichle, M.E. (1989). Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J Cognitive Neurosci.*, *1*, 153-70.
- Petersen, S.E., van Mier, H., Fiez, J.A. & Raichle, M.E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci USA*, *95*, 853-60.
- Petrides, M.E., Alivisatos, B., Meyer, E. & Evans, A.C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA*, *90*, 878-82.
- Peyser, J.M., Rao, S.M., LaRocca, N.G. & Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol.*, *47*, 94-7.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., Koller, W.C., & Troster, A.I. (1999a). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *21*(4), 435-443.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., & Troster, A.I. (1999b). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, *37*(13), 1499-1503.
- Pihlajamaki, M., Tanila, H., Hanninen, T., Kononen, M., Laakso, M., Partanen, K., Soininen, H., & Aronen, H.J. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, *47*(4), 470-476.
- Pillay, S.S., Yurgelun-Todd, D.A., Bonello, C.M., Lafer, B., Fava, M. & Renshaw, P.F. (1997). A quantitative magnetic resonance imaging study of cerebral and cerebellar gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Biol Psychiatry*, *15*, 42(2), 79-84.
- Pineda, M., Arpa, J., Montero, R., Aracil, A., Domínguez, F., Galván, M., et al. (2008). Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol.*, *12*(6) ,470-5.
- Polo, J.M., Calleja, J., Combarros, O. & Berciano, J. (1991). Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain*, *114* (2), 855-66.
-

- Prevosto, V., Graf, W. & Ugolini, G. (2010). Cerebellar inputs to intraparietal cortex areas LIP and MIP: functional frameworks for adaptive control of eye movements, reaching, and arm/eye/head movement coordination. *Cereb Cortex*, 20(1), 214-28.
- Pujana, M.A., Corral, J., Gratacòs, M., Combarros, O., Berciano, J., Genís, D., et al. (1999). Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: genetic analysis of familial and sporadic cases. The Ataxia Study Group. *Hum Genet.*, 104(6), 516-22.
- Rae, C., Harasty, J.A., Dzendrowskyj, T.E., Talcott, J.B., Simpson, J.M., Blamire, A.M. et al. (2002). Cerebellar morphology in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 40, 1285-92.
- Rae, C., Lee, M.A., Dixon, R.M., Blamire, A.M., Thompson, C.H., Styles, P., Talcott, J., Richardson, A.J. & Stein, J.F. (1998). Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Lancet*, 351(9119), 1849-52.
- Ragno, M., De Michele, G., Cavalcanti, F., Pianese, L., Monticelli, A., Curatola, L. et al. (1997). Broadened Friedreich's ataxia phenotype after gene cloning. Minimal GAA expansion causes late-onset spastic ataxia. *Neurology*, 49(6), 1617-20.
- Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.M., Pardo, J.V., Fox, P.T. et al. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. *Cerebral Cortex*, 4, 8-26.
- Ramón y Cajal, S. (1909). *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbrés* [vol I]. Paris: Maloine.
- Ramos, A., Quintana, F., Diez, C., Leno, C. & Berciano, J. (1987). CT findings in spinocerebellar degeneration. *AJNR*, 8, 635-40.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Haughton, V.M., Aubin-Faubert, P. & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39, 161-6.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Haughton, V.M. et al. (1990). Brain imaging correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. En: Rao SM, ed. *Neurobehavioral consequences of multiple sclerosis*. Nueva York: Oxford University Press.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and predictions. *Neurology*, 41, 685-91.
- Raven, J.C. (1965). *Guide to using the coloured progressive matrices*. Londres: HK Lewis.
- Ravizza, S.M. & Ivry, R.B. (2001). Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *J cogn Neurosci.*, 13, 285-97.

- Ravizza, S.M., McCormick, C.A., Schlerf, J.E., Justus, T., Ivry, R.B. & Fiez, J.A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, 129(Pt 2), 306-20.
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Rosenberg, R., Gjedde, A. & Gade, A. (2002). Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's Test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(4), 534-47.
- Reiman, E.M., Lane, R.D., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., Davidson, R.J., Friston, K.J., Yun, L.S. & Chen, K. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry*, 154(7), 918-25.
- Reis, D.J., Doba, N. & Nathan, M.A. (1973). Predatory attack, grooming, and consummatory behaviors evoked by electrical stimulation of cat cerebellar nuclei. *Science*, 182(114), 845-7.
- Rey, A. (1941). Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Arch Psychol Genève*, 28, 286-340.
- Reyes, M.G. & Gordon, A. (1981). Cerebellar vermis in schizophrenia. *Lancet*, 2, 700-701.
- Richter, S., Schoch, B., Ozimek, A., Gorissen, B., Hein-Kropp, C., Kaiser, O. et al. (2005). Incidence of dysarthria in children with cerebellar tumors: a prospective study. *Brain Lang.*, 92(2), 153-67.
- Richter, S., Gerwig, M., Aslan, B., Wilhelm, H., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E.R., Ziegler, W., Karnath, H.O. & Timmann, D. (2007). Cognitive functions in patients with MR-defined chronic focal cerebellar lesions. *J Neurol.*, 254(9), 1193-203.
- Riva, A. & Bradac, G.B. (1995). Primary cerebellar and spino-cerebellar ataxia an MRI study on 63 cases. *J Neuroradiol.*, 22, 71-6.
- Riva, D. & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain*, 123 (Pt 5), 1051-61.
- Robertson, P.L., Muraszko, K.M., Holmes, E.J., Sposto, R., Packer, R.J., Gajjar, A., Dias, M.S., Allen, J.C. et al. (2006). Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg.*, 105(6 Suppl), 444-51.
- Rousseaux, M. & Steinling, M. (1999). Remote regional cerebral blood flow consequences of focused infarcts of the medulla, pons and cerebellum. *J Nucl Med*, 40, 721-9.
- Rowe, J.B., Owen, A.M., Johnsrude, I.S. & Passingham, R.E. (2001). Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia*, 39(3), 315-27.

-
- Ryding, E., Decety, J., Sjöholm, H., Stenberg, G. & Ingvar, D. (1993). Motor imagery activates the cerebellum regionally. *Cognitive Brain Res.*, 1, 94-9.
- Sala, J.B., Rämä, P. & Courtney, S.M. (2003). Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia*, 41, 341-56.
- Sanz, J. & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, Validez y Datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema*, 10 (2), 303-18.
- Sandyk, R., Kay, S.R. & Merriam, A.E. (1991). Atrophy of the cerebellar vermis: relevance to the symptoms of schizophrenia. *Int J Neurosci.*, 57, 205-212.
- Sass, K.J., Sass, A., Westerveld, M., Lencz, T., Novelly, R.A., Kim, J.H. et al. (1992). Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: Dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 14, 662-72.
- Schelhaas, H.J., van de Warrenburg, B.P., Bos, M.M., Houtman, C.J., Scheffer, H., Gabreëls-Festen, A., Kremer, B. & Zwarts, M.J. (2006). Neurophysiologic studies in early-onset cerebellar ataxia. *J Clin Neurophysiol.*, 23(4), 381-7.
- Schlösser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J. et al. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 492-8.
- Schmahmann, J.D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol.*, 48, 1178-87.
- Schmahmann, J.D. (1992). Réplica a Botez MI [The neuropsychology of the cerebellum: an emerging concept [carta al editor]. *Arch Neurol*, 49, 1229-30]. *Arch Neurol*, 49, 1230.
- Schmahmann, J.D. (1996). Dysmetria of thought: correlations and conoundrums in the relationship between the cerebellum, learning, and cognitive processing [comentario]. *Behavioral and Brain Sciences*, 19(3), 472-527.
- Schmahmann, J.D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 16(3), 367-78.
- Schmahmann, J.D. & Pandya, D.N. (1990). Anatomical investigation of projections from the thalamus to the posterior parietal cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 295, 299-326.
- Schmahmann, J.D. & Pandya, D.N. (1993). Prelunate, occipitotemporal, and parahippocampal projections to the basis pontis in rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 337, 94-112.
-

-
- Schmahmann, J.D. & Pandya, D.N. (1995). Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neuroscience Letter*, 199 (3), 175-178.
- Schmahmann, J.D. & Pandya, D.N. (1997). Anatomic Organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci.*, 17(1), 438-58.
- Schmahmann, J.D. & Sherman, J.C. (1997). Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiology*, 41, 433-40.
- Schmahmann, J.D. & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-79.
- Schmahmann, J.D., Macmore, J., Vangel, M. (2009). Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, 162(3), 852-61.
- Schmahmann, J.D., Weilburg, J.B. & Sherman, J.C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3), 254-67.
- Schöls, L., Amoiridis, G., Przuntek, H., Frank, G., Epplen, J.T. & 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.
- Segeer, C.A., Desmond, J.E., Glover, G.H. & Gabrieli, J.D. (2000). Functional magnetic resonance imaging evidence for right-hemisphere involvement in processing unusual semantic relationships. *Neuropsychology*, 14, 361-9.
- Seidman, L.J., Valera, E.M. & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1263-72.
- Senaha, M.L., Martin, M.G., Amaro, E.J, Campi, C. & Caramelli, P. (2005). Patterns of cerebral activation during lexical and phonological reading in Portuguese. *Braz J Med Biol Res.*, 38(12), 1847-56.
- Shah, S.A., Doraiswamy, P.M., Husain, M.M., Escalona, P.R., Na, C., Figiel, G.S., Patterson, L.J., Ellinwood, E.H., McDonald, W.M., Boyko, O.B. et al. (1992). Posterior fossa abnormalities in major depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Acta Psychiatr Scand.*, 85(6), 474-9.
- Shedlack, K.J., Hunter, R., Wyper, D., McLuskie, R., Fink, G. & Goodwin, G.M. (1991). The pattern of cerebral activity underlying verbal fluency shown by split-dose single photon emission tomography (SPET or SPECT) in normal volunteers. *Psychol Med.*, 21, 687-96.
-

-
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M. & McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.*, 49, 1-52.
- Silveri, M.C., Leggio, M.G. & Molinari, M. (1994). The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology*, 44, 2047-50.
- Silveri, M.C., Di Betta, A.M., Filippini, V., Leggio, M.G. & Molinari, M. (1998). Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain*, 121, 2175-87.
- Skeel, R.L., Crosson, B., Nadeau, S.E., Algina, J., Bauer, R.M. & Fennell, E.B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39, 962-971.
- Smeyers, P., Monrós, E., Vílchez, J., Lopez-Arlandis, J., Prieto, F. & Palau, F. (1996). A family segregating a Friedreich ataxia phenotype that is not linked to the FRDA locus. *Hum Genet.*, 97(6), 824-8.
- Smith, A., Taylor, E., Lidzba, K. & Rubia, K. (2003). A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*, 20, 344-350.
- Snell, R.S. (2001). *Clinical Neuroanatomy for Medical Students* (5^a ed). Lippicott Williams & Wilkins Publishers [versión en castellano: *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003].
- Snodgrass, J.G. & 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.
- Sönmezoglu, K., Sperling, B., Henriksen, T., Tfelt-Hansen, P. & Lassen, N.A. (1993). Reduced contralateral hemispheric flow measured by SPECT in cerebellar lesions CCD. *Acta Neurol Scand.*, 87, 275-80.
- Spiller, W.G. (1910). Friedreich's ataxia. *J Nerv Ment Dis.*, 37, 411-35.
- Staal, W.G., Hulshoff, H.E., Schnack, H.G., Hoogendoorn, M.L., Jellema, K. & Kahn, R.S. (2000). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*, 157, 416-421.
- Steinlin, M., Styger, M. & Boltshauser, E. (1999). Cognitive impairments in patients with congenital nonprogressive cerebellar ataxia. *Neurology*, 22, 53(5), 966-73.
- Steinlin, M., Imfeld, S., Zulauf, P., Boltshauser, E., Lövblad, K.O., Ridolfi Lüthy, A., Perrig, W. & Kaufmann, F. (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain*, 126(Pt 9), 1998-2008.

-
- Strick, P.L., Dum, R.P. & Fiez, J.A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci.*, 32, 413-34.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-62.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B., & Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(3), 265-278.
- Supprian, T., Ulmar, G., Bauer, M., Schuler, M., Puschel, K., Retz-Junginger, P., Schmitt, H.P. & Heinsen, H. (2000). Cerebellar vermis area in schizophrenic patients-a post-mortem study. *Schizophr Res.*, 42, 19-28.
- Tana, M.G., Montin, E., Cerutti, S. & Bianchi, A.M. (2010). Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Comput Intell Neurosci.*, 329, 213.
- Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F. & Borgatti, R. (2007). Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain*, 130(Pt 10), 2646-60.
- Timmann, D., Baier, C., Diener, H.C. & Kolb, F.P. (1998). Impaired acquisition of limb flexion reflex and eyeblink classical conditioning in a cerebellar patient. *Neurocase*, 4, 207-17.
- Timmann, D. & Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research. *Cerebellum*, 6 (3), 159-62.
- Topka, H., Valls-Solé, J., Massaquoi, S. & Hallett, M. (1993). Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration. *Brain*, 116, 961-9.
- Turkeltaub, P.E., Eden, G.F., Jones, K.M. & Zeffiro, T.A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1), 765-80.
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E. & Seidman, L.J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61(12), 1361-9.
- Valle- Arroyo, F. (1998). *Normas de Imaginabilidad*. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.
- Van Swieten, J.C., Koudstaal, P.K., Visser, M.C., Schouten, H.J.A., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.

- Vázquez, C. & 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.
- Vendrell, P., Junqué, C., Pujol, J., Jurado, M.A., Molet, J. & Grafman, J. (1995). The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, 33, 341-52.
- Verger, C. (1998). *Consecuencias neuropsicológicas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos infantiles y su relación con las lesiones cerebrales en Resonancia Magnética* [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona.
- Villanueva-Haba, V., Garcés-Sánchez, M., Bataller, L., Palau, F. & Vílchez, J. (2001). Neuroimaging study with morphometric analysis of hereditary and idiopathic ataxia. *Neurologia*, 16(3), 105-11.
- Vingerhoets, G., de Lange, F.P., Vandemaele, P., Deblaere, K. & Achten, E. (2002). Motor imagery in mental rotation: an fMRI study. *Neuroimage*, 17(3), 1623-33.
- Vlachos, F., Papathanasiou, I. & Andreou, G. (2007). Cerebellum and reading. *Folia Phoniatri Logop.*, 59(4), 177-83.
- Volkow, N.D., Levy, A., Brodie, J.D., Wolf, A.P., Cancro, R., Van Gelder, P. & Henn, F. (1992). Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 686-688.
- Walker, A.E. (1940). A cytoarchitectural study of the prefrontal cortex area of the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 73, 59-86.
- Wallesch, C.W. & Horn, A. (1990). Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cognition*, 14, 19-25.
- Warrington, E.K., James, M. & Maciejewski, C. (1986). The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument. *Neuropsychologia*, 24, 223-39.
- Webb, S.J., Sparks, B.F., Friedman, S.D., Shaw, D.W., Giedd, J., Dawson, G. & Dager, S.R. (2009). Cerebellar vermal volumes and behavioral correlates in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res.*, 30, 172(1), 61-7.
- 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.
- Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., Luchins, D.J., Bigelow, L.B. & Wyatt, R.J. (1980). Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry*, 137, 359-361.

-
- Wells, E.M., Walsh, K.S., Khademan, Z.P., Keating, R.F. & Packer, R.J. (2008). The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. *Dev Disabil Res Rev.*, 14(3), 221-8.
- Wessel, K., Schroth, G., Diener, H.C., Müller-Forell, W. & Dichgans, J. (1989). Significance of MRI confirmed atrophy of the of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.*, 238, 225-30.
- Wiser, A.K., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L. & Hichwa, R.D. (1998). Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause 'cognitive dysmetria' in schizophrenia. *Neuroreport*, 1, 9(8), 1895-9.
- White, M., Lalonde, R. & Botez-Marquard, T. (2000). Neuropsychologic and neuropsychiatric characteristics of patients with Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand.*, 102, 222-6.
- Wollmann, T. (2001). *Perfil neuropsicológico de las ataxias cerebelosas heredodegenerativas* [Tesis Doctoral]. Tenerife: Universidad de La Laguna.
- Wollmann, T., Barroso, J., Montón, F.I. & Nieto Barco, A. (2002). Neuropsychological test performance of patients with Friedreich's ataxia. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 24 (5), 677-86.
- Wollmann, T., Nieto Barco, A., Montón-Álvarez, F. & Barroso-Ribal, J. (2004). Ataxia de Friedreich: análisis de parámetros de resonancia magnética y correlatos con el enlentecimiento cognitivo y motor. *Rev Neurol.*, 38 (3), 217-22.
- Woods, S.P., Carey, C.L., Troster, A.I., & Grant, I. (2005a). Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*, 43(8), 1144-1151.
- Woods, S.P., Scott, J.C., Sires, D.A., Grant, I., Heaton, R.K., & Troster, A.I. (2005b). Action (verb) fluency: test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 408-415.
- Wüllner, U., Klockgether, T., Petersen, D., Naegele, T. & Dichgans, J. (1993). Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. *Neurology*, 43, 318-25.
- Xiang, H., Lin, C., Ma, X., Zhang, Z., Bower, J.M., Weng, X. & Gao, J.H. (2003). Involvement of the cerebellum in semantic discrimination: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.*, 18(3), 208-14.

V. ANEXOS

ANEXO 1

Datos individuales de los pacientes del estudio en edad de inicio y duración de la enfermedad, diagnóstico clínico y genético y características no esenciales para el diagnóstico clínico de la enfermedad

Paciente	Edad cronológica	Edad de inicio de los síntomas	Duración de la enfermedad	Diagnóstico clínico	Diagnóstico genético	Deambulaci3n independiente (* Con ayuda)	Características clínicas no esenciales para el diagnóstico clínico (Se señala con una "X" la presencia del síntoma)						
							Hipopalestesia	Escoliosis	Cardiopatía	Diabetes Mellitus	Atrofia óptica	Hipoacusia	Pies Cavos
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO CLÁSICO (FA)													
1.MA	16	8	8	FA	FA	NO							
2.YU	17	7	10	FA	FA	NO		X	X		X		
3.HE	17	7	10	FA	FA	SI*							
4.MRE	18	15	3	FA	FA	SI							
5.SE	20	10	10	FA	FA	NO							
6.IRED	21	6	15	FA	FA	NO							
7.MGA	21	13	8	FA	FA	SI*							
8.MPI	22	13	9	FA	FA	SI*		X					
9.VER	25	3	22	FA	FA	NO							
10.MO	26	20	6	FA	FA	SI		X					
11.AL	27	11	16	FA	FA	NO							
12.LO	27	10	17	FA	FA	NO							
13.GE	29	16	13	FA	FA	SI							

							Características clínicas no esenciales para el diagnóstico clínico (Se señala con una "X" la presencia del síntoma)						
Paciente	Edad cronológica	Edad de inicio de los síntomas	Duración de la enfermedad	Diagnóstico clínico	Diagnóstico genético	Deambulaci3n independiente (* Con ayuda)	Hipopalestesia	Escoliosis	Cardiopatía	Diabetes Mellitus	Atrofia óptica	Hipoacusia	Pies Cavos
14.IS	29	16	13	FA	FA	SI							
15.SA	29	12	17	FA	FA	NO							
16.VI	29	25	4	FA	FA	SI							
17.ARC	30	18	12	FA	FA	SI							
18.MO	30	25	5	FA	FA	SI							
19.RAU	30	9	21	FA	FA	NO							
20.MAR	31	14	17	FA	FA	NO							
21.ALE	35	22	13	FA	FA	SI*							
22.ALB	37	13	24	FA	FA	NO							
23.JAV	37	10	27	FA	FA	NO							
24.MIG	38	13	25	FA	FA	NO							
25.ALB	42	22	20	FA	FA	NO							
26.MIG	46	11	35	FA	FA	NO							
27.DOL	48	21	27	FA	FA	SI*							
28.TAL	56	25	31	FA	FA	NO							
29.ANT	57	25	32	FA	FA	NO							
M(Dt)	30,69 (10,97)												

Paciente	Edad cronológica	Edad de inicio de los síntomas	Duración de la enfermedad	Diagnóstico clínico	Diagnóstico genético	Deambulaci3n independiente (* Con ayuda)	Características clínicas no esenciales para el diagnóstico clínico (Se señala con una "X" la presencia del síntoma)						
							Hipopa- lestesia	Escoliosis	Cardiopatía	Diabetes Mellitus	Atrofia óptica	Hipoacusia	Pies Cavos
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO TARDÍO (LOFA)													
30.LO	38	32	6	LOFA	FA	SI							
31.DOR	43	37	6	LOFA	FA	SI		X					
32.EMI	46	35	11	LOFA	FA	SI							
33.LAU	46	28	18	LOFA	FA	SI*							
34.SAN	46	35	11	LOFA	FA	SI*							
35.ANG	55	33	22	LOFA	FA	SI*							
36.JUA	58	30	28	LOFA	FA	NO							
M(Dt)	47,43 (6,88)												
PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-EOCA-NO FA)													
37.CAR	30	16	14	FA	NO FA	SI *						X	
38.FRA	30	2	28	FA	NO FA	NO							
39.NUR	30	12	17	FA	NO FA	SI							
40.CAR	31	13	18	FA	NO FA	NO		X					
41.JUA	31	25	6	FA	NO FA	SI							
42.ALB	33	11	22	FA	NO FA	SI*							

							Características clínicas no esenciales para el diagnóstico clínico (Se señala con una "X" la presencia del síntoma)						
Paciente	Edad cronológica	Edad de inicio de los síntomas	Duración de la enfermedad	Diagnóstico clínico	Diagnóstico genético	Deambulaci3n independiente (* Con ayuda)	Hipopalestesia	Escoliosis	Cardiopatía	Diabetes Mellitus	Atrofia 3ptica	Hipoacusia	Pies Cavos
43.MAR	35	10	25	FA	NO FA	SI*							
44.ISA	36	17	19	FA	NO FA	SI							
45.MAR	38	10	28	FA	NO FA	NO							
46.VÍC	41	3	38	FA	NO FA	NO							
47.JOA	45	2	43	FA	NO FA	NO							
48.LUZ	48	12	36	FA	NO FA	NO		X	X	X			
M(Dt)	35,67 (6,18)												

Nota. FA: Ataxia de Friedreich. Los sujetos 4 y 6; 13 y 18; 21 y 27; 23 y 26 son hermanos. Los sujetos 38 y 46; 10 y 14 son primos de segundo orden.

ANEXO 2

Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: signos de afectación cerebelosa. Características individuales de los pacientes de estudio.

	Disartria	Temblor postural	Hipotonía	Dismetría MMSS	Dismetría MMII	Estación erecta	Ataxia marcha
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO CLÁSICO (FA)							
1.MA	1	0	1	1	1	2	4
2.YU	1	1		2	2	2	2
3.HE	2	0	2	2	2	3	4
4.MRE	1	0	0	1	2	2	3
5.SE	1	0	1	2	3	4	4
6.IRED	1	0	2	2	2	3	4
7.MGA	1	1		2	3	3	2
8.MPI	1						
9.VER	2	1	2	2	3	3	4
10.MO	1	0	1	0	1	1	2
11.AL	2	0	0	3	3	4	3
12.LO	2	1	0	3	3	4	4
13.GE	1	0	0	1	1	1	1
14.IS	1	0	1	1	1	1	2
15.SA	2	0	0	3	4	4	4
16.VI	1	0	0	1	1	1	1
17.ARC	1						2
18.MO	2	0	1	2	2	2	2
19.RAU	1	0		4		4	4
20.MAR	2	1		2	4	3	4
21.ALE	2						2
22.ALB	2	0		2	3	4	4
23.JAV	3	1		2		4	4
24.MIG	4						4
25.ALB	1	0	0	2	3	3	4
26.MIG	2	0	0	3	2	4	4
27.DOL	1						2
28.TAL	3						4
29.ANT	2	0		2	2	3	4
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO TARDÍO (LOFA)							
30.LO	2	1	1	2	2	2	2
31.DOR	2	1	1	2	2	2	2
32.EMI	1						2
33.LAU	2						3
34.SAN	2						2
35.ANG	2						3
36.JUA	4						4
PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-NO FA)							
37.CAR	2	1	2	2	2	4	4
38.FRA	2	0	2	2	2	3	3
39.NUR	1						2
40.CAR	2	0	2	2	3	4	4
41.JUA	0	2	2	2	2	2	2
42.ALB	2	0	0	2	2	3	3
43.MAR	1	0	2	2	2	3	3
44.ISA	2	0	1	2	2	2	2
45.MAR	2	1	1	3	3	4	4
46.VÍC	2	0	2	2	2	3	4
47.JOA	2	1	0	2		4	4
48.LUZ	1	0	2	3	3	3	4

Nota. Valoración de 0 a 4 (0 = ausencia de trastorno; 1 = leve afectación, podría ser normal en algunas personas; 2 = moderada afectación, claramente patológica; 3 = grave afectación; 4 = pérdida de función o grave incapacidad). MMSS = miembros superiores; MMII = miembros inferiores

ANEXO 3

Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: trastornos oculomotores. Características individuales de los pacientes de estudio.

	Dismetría ocular	Nistagmus	Alteración en persecución ocular	Alteración en movimientos sacádicos oculares
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO CLÁSICO (FA)				
1.MA	0	0	1	0
2.YU	0	0	0	0
3.HE	0	0	1	0
4.MRE	1	0	1	1
5.SE		0		
6.IRED	0	1	1	1
7.MGA	0	0	0	1
8.MPI				
9.VER	1	1	1	1
10.MO	0	0	0	0
11.AL	1	1	1	1
12.LO		1	1	1
13.GE	0	0	0	0
14.IS	0	0	0	0
15.SA	0	0	1	1
16.VI	1	0	0	0
17.ARC		1		
18.MO		1		
19.RAU	1	0	1	1
20.MAR	1	0	1	1
21.ALE		1		
22.ALB	0	0	1	1
23.JAV	1	1	1	1
24.MIG		1		
25.ALB	0	0	0	0
26.MIG	1	1	1	1
27.DOL		1		
28.TAL		1		
29.ANT	1	0	1	1
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO TARDÍO (LOFA)				
30.LO	0	0	0	0
31.DOR	0	0	0	0
32.EMI		1		
33.LAU		1		
34.SAN		1		
35.ANG		1		
36.JUA		1		
PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-NO FA)				
37.CAR	1	0	1	0
38.FRA	1	1	1	1
39.NUR		1		
40.CAR	1	1	1	0
41.JUA	0	0	0	0
42.ALB	1	1	0	0
43.MAR	1	1	1	0
44.ISA	0	1	0	0
45.MAR	1	1	1	0
46.VÍC	1	1	1	0
47.JOA	1	1	1	1
48.LUZ	1	1	1	0

Nota. Valoración de 0 a 1 (0 = ausencia; 1 = presencia).

ANEXO 4

Escala de Ataxia de Nobile-Orazio y Escala de Rankin de Incapacidad. Características individuales de los pacientes de estudio.

	Escala de Ataxia de Nobile-Orazio*	Escala de Rankin de Incapacidad†
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO CLÁSICO (FA)		
1.MA	4	3
2.YU	3	2
3.HE	5	4
4.MRE	4	2
5.SE	5	3
6.IRED	5	3
7.MGA	4	3
8.MPI	5	3
9.VER	5	4
10.MO	2	2
11.AL	5	3
12.LO	5	3
13.GE	2	2
14.IS	2	2
15.SA	5	4
16.VI	2	1
17.ARC	5	2
18.MO	3	2
19.RAU	5	3
20.MAR	5	4
21.ALE	5	3
22.ALB	5	4
23.JAV	5	4
24.MIG	5	5
25.ALB	5	3
26.MIG	5	3
27.DOL	5	3
28.TAL	5	4
29.ANT	5	3
PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH INICIO TARDÍO (LOFA)		
30.LO	4	2
31.DOR	4	2
32.EMI	4	3
33.LAU	4	3
34.SAN	4	3
35.ANG	4	3
36.JUA	5	5
PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-NO FA)		
37.CAR	5	4
38.FRA	5	4
39.NUR	5	2
40.CAR	5	4
41.JUA	3	2
42.ALB	4	3
43.MAR	4	3
44.ISA	4	3
45.MAR	5	4
46.VÍC	5	3
47.JOA	5	4
48.LUZ	5	4

Nota. (*)Escala de Ataxia de Nobile-Orazio: 0 = estación erecta normal sobre un pie con ojos cerrados; 1 = marcha y bipedestación normal con ojos cerrados; 2 = leves balanceos con los ojos cerrados, no con los ojos abiertos; 3 = leves balanceos con los ojos abiertos; 4 = ampliación del polígono con los ojos abiertos; 5 = marcha y bipedestación imposible sin ayuda. (†)Escala de Rankin de Incapacidad: 0 = asintomático; 1 = síntomas no incapacitantes, no interfieren con el estilo de vida; 2 = leve incapacidad, existe alguna restricción en el estilo de vida pero no interfiere con el autocuidado; 3 = moderada incapacidad, los síntomas interfieren con el estilo de vida o impiden la independencia del paciente; 4 = severa incapacidad; existe una dependencia absoluta, aunque el paciente no requiere atención constante; 5 = gran incapacidad, requiere atención constante.

ANEXO 5

PRUEBAS POST-HOC (TUKEY): VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS*a) Pacientes FA y LOFA*

Escalas generales del estado cognitivo y del estado de ánimo: FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Inventario de depresión BDI (puntuación total)	FA	Controles	6,11	0,023
		FA tard	- 1,72	NS
	FA tard	Controles	7,83	NS

Tiempo de reacción (PC-Vienna System): FA y LOFA

Tiempo de reacción simple				
			Diferencia de medias	p
Tiempo de decisión	FA	Controles	119,72	0,000
		FA tard	8,09	NS
	FA tard	Controles	111,63	0,008
Tiempo motor	FA	Controles	171,58	0,000
		FA tard	- 85,46	NS
	FA tard	Controles	257,04	0,000
Tiempo total	FA	Controles	291,31	0,000
		FA tard	- 77,37	NS
	FA tard	Controles	368,68	0,000
Tiempo de reacción con interferencia				
Tiempo de decisión	FA	Controles	89,43	0,003
		FA tard	- 15,74	NS
	FA tard	Controles	105,18	0,020
Tiempo motor	FA	Controles	218,70	0,000
		FA tard	- 46,77	NS
	FA tard	Controles	265,47	0,000
Tiempo total	FA	Controles	308,13	0,000
		FA tard	- 62,51	NS
	FA tard	Controles	370,65	0,000

Test de Semejanzas (WAIS-III): FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Puntuación directa	FA	Controles	- 6,30	0,004
		FA tard	- 1,73	NS
	FA tard	Controles	- 4,57	NS
Puntuación escalar	FA	Controles	- 2,97	0,021
		FA tard	- 2,17	NS
	FA tard	Controles	- 0,78	NS

Test de Stroop: FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Lámina 1	FA	Controles	- 39,11	0,000
	FA tard	Controles	- 9,45	NS
Lámina 2	FA	Controles	- 21,12	0,000
	FA tard	Controles	- 5,73	NS
Lámina 3	FA	Controles	- 11,16	0,000
	FA tard	Controles	3,33	NS
			- 14,49	0,000

Tareas de fluidez verbal: FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Consigna fonética (letras)	FA	Controles	- 4,00	0,000
	FA tard	Controles	- 1,76	NS
Consigna semántica (animales)	FA	Controles	- 2,24	NS
	FA tard	Controles	- 5,02	0,000
Consigna gramatical (acciones)	FA	Controles	- 0,81	NS
	FA tard	Controles	- 4,20	NS
			- 6,64	0,000
			0,87	NS
			- 7,51	0,003

Textos (WMS-III): FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Recuerdo inmediato total (h ^a A + h ^a B ensayos 1 y 2)	FA	Controles	- 7,61	NS(0,053)
	FA tard	Controles	7,69	NS
% retención	FA	Controles	- 15,30	0,004
	FA	Controles	1,31	NS
	FA tard	Controles	20,17	0,001
	FA tard	Controles	-18,85	0,001

TAVEC: FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Recuerdo CP con claves semánticas	FA	Controles	- 1,38	NS
	FA tard	Controles	1,81	NS
			- 3,20	0,001

FRT: FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Aciertos	FA	Controles	- 3,58	0,008
	FA tard	Controles	0,02	NS
			- 3,59	NS

Puntuación total (Cubos WAIS-III): FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Tiempo estándar (60" ó 120")	FA	Controles	- 10,52	0,000
		FA tard	1,89	NS
	FA tard	Controles	- 12,40	0,006
Tiempo extenso (120" ó 180")	FA	Controles	- 7,15	0,006
		FA tard	1,40	NS
	FA tard	Controles	- 8,55	0,049

Diseños de cuatro y nueve cubos (Cubos WAIS-III): FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Diseños de cuatro cubos				
Tiempo estándar (60" ó 120")	FA	Controles	- 1,19	NS
		FA tard	2,18	0,012
	FA tard	Controles	- 3,36	0,000
Tiempo extenso (120" ó 180")	FA	Controles	- 0,56	NS
		FA tard	1,15	0,022
	FA tard	Controles	- 1,71	0,000
Diseños de nueve cubos				
Tiempo estándar (60" ó 120")	FA	Controles	- 9,73	0,000
		FA tard	0,48	NS
	FA tard	Controles	- 10,22	0,015
Tiempo extenso (120" ó 180")	FA	Controles	- 6,61	0,008
		FA tard	0,94	NS
	FA tard	Controles	- 7,55	NS

Diseños simples y complejos: FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Diseños simples (ítems 1,4 y 6)				
Tiempo estándar (60" ó 120")	FA	Controles	- 0,63	NS
		FA tard	0,23	NS
	FA tard	Controles	- 0,86	NS
Tiempo extenso (120" ó 180")	FA	Controles	- 0,19	NS
		FA tard	0,10	NS
	FA tard	Controles	- 0,29	NS
Diseños complejos (ítems 2, 3, 5, 7, 8, 9 y 10)				
Tiempo estándar (60" ó 120")	FA	Controles	- 8,44	0,002
		FA tard	3,46	NS
	FA tard	Controles	- 11,90	0,008
Tiempo extenso (120" ó 180")	FA	Controles	- 5,61	0,025
		FA tard	2,94	NS
	FA tard	Controles	- 8,55	0,034

Tareas de control (Cubos WAIS-III): FA y LOFA

			Diferencia de medias	p
Diseño de 4 cubos	FA	Controles	12,33	0,000
		FA tard	4,95	NS
	FA tard	Controles	7,38	0,042

Diseño de 9 cubos	FA	Controles	19,31	0,000
	FA tard	Controles	0,11	NS
Tiempo total tareas control	FA	Controles	19,21	0,000
	FA tard	Controles	28,21	0,000
	FA	Controles	1,62	NS
	FA tard	Controles	26,59	0,000

Generación de acciones por asociación semántica: errores (FA y LOFA)

			Diferencia de medias	p
Total	FA	Controles	4,11	0,037
	FA tard	Controles	- 4,76	NS
	FA tard	Controles	8,87	0,001
Acción no fonológicos	FA	Controles	1,06	NS
	FA tard	Controles	- 2,00	0,050
	FA tard	Controles	3,06	0,001
Acción fonológicos	FA	Controles	1,35	0,023
	FA tard	Controles	- 0,71	NS
	FA tard	Controles	2,06	0,018
Cognitivos fonológicos	FA	Controles	1,70	0,038
	FA tard	Controles	- 2,05	NS
	FA tard	Controles	3,75	0,001

Tareas de fluidez verbal: pacientes con y sin disartria: FA

			Diferencia de medias	p
Consigna fonética (letras)	Con disartria	Controles	- 4,39	0,000
	Sin disartria	Controles	- 3,65	0,000
	Sin disartria	Con disartria	0,74	NS
Consigna semántica (animales)	Con disartria	Controles	- 6,92	0,000
	Sin disartria	Controles	- 3,24	NS
	Sin disartria	Con disartria	3,68	NS
Consigna gramatical (acciones)	Con disartria	Controles	- 7,37	0,000
	Sin disartria	Controles	- 5,96	0,001
	Sin disartria	Con disartria	1,41	NS

b) Pacientes EOCA-No FA y FA

Escalas generales del estado cognitivo y del estado de ánimo: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Mini-Mental State Examination (MMSE)	No FA	Controles	- 1,73	0,000
	FA	Controles	- 1,43	0,004
	FA	Controles	- 0,29	NS
Test de Información WAIS-III (puntuación escalar)	No FA	Controles	- 2,75	0,017
	FA	Controles	- 1,37	NS
	FA	Controles	- 1,38	NS
Inventario de depresión BDI (puntuación total)	No FA	Controles	3,05	NS
	FA	Controles	- 3,05	NS
	FA	Controles	6,11	0,020

Tiempo de reacción (PC-Vienna System): EOCA-No FA y FA

Tiempo de reacción simple				
			Diferencia de medias	p
Tiempo de decisión	No FA	Controles	133,23	0,001
		FA	13,51	NS
Tiempo motor	No FA	Controles	119,72	0,000
		FA	266,60	0,000
Tiempo total	No FA	Controles	95,02	NS
		FA	171,58	0,000
Tiempo de reacción con interferencia	No FA	Controles	399,83	0,000
		FA	108,53	NS
Tiempo de decisión	No FA	Controles	291,31	0,000
		FA	149,83	0,000
Tiempo motor	No FA	Controles	60,40	NS
		FA	89,43	0,005
Tiempo total	No FA	Controles	285,30	0,000
		FA	66,60	NS
Tiempo de reacción con interferencia	No FA	Controles	218,70	0,000
		FA	435,13	0,000
Tiempo de decisión	No FA	Controles	127,00	NS
		FA	308,13	0,000
Tiempo motor	No FA	Controles	435,13	0,000
		FA	127,00	NS
Tiempo total	No FA	Controles	308,13	0,000
		FA	435,13	0,000

Dígitos y localización espacial (WMS-III): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Dígitos inversos puntuación	No FA	Controles	- 1,81	0,016
		FA	- 1,14	NS
Dígitos inversos span	No FA	Controles	- 0,67	NS
		FA	- 1,21	0,011
Localización espacial Puntuación directa	No FA	Controles	- 0,78	NS
		FA	- 0,43	NS
Localización espacial Span directo	No FA	Controles	- 1,77	0,032
		FA	- 1,00	NS
Localización espacial Puntuación inversa	No FA	Controles	- 0,77	NS
		FA	- 1,08	0,015
Localización espacial Span inverso	No FA	Controles	- 0,97	NS
		FA	- 0,11	NS
Localización espacial Puntuación inversa	No FA	Controles	- 2,03	0,001
		FA	- 1,83	0,030
Localización espacial Span inverso	No FA	Controles	- 0,19	NS
		FA	- 1,20	0,001
Localización espacial Span inverso	No FA	Controles	- 1,25	0,011
		FA	0,05	NS

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Respuestas perseverativas	No FA	Controles	12,06	0,016
		FA	9,94	NS
	FA	Controles	2,12	NS

Errores perseverativos	No FA	Controles	9,93	0,020
	FA	Controles	2,43	NS
Errores no perseverativos	No FA	Controles	11,58	0,011
	FA	Controles	8,87	NS
Nº categorías	No FA	Controles	- 1,86	0,002
	FA	Controles	- 0,83	NS
Índice de perseveración	No FA	Controles	7,27	0,011
	FA	Controles	2,88	NS

Test de Semejanzas (WAIS-III): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Puntuación directa	No FA	Controles	- 6,83	0,000
	FA	Controles	- 6,30	0,002
Puntuación escalar	No FA	Controles	- 3,06	0,006
	FA	Controles	- 2,96	0,014

Test de Stroop: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Lámina 1	No FA	Controles	- 35,49	0,000
	FA	Controles	- 39,11	0,000
Lámina 2	No FA	Controles	- 21,56	0,000
	FA	Controles	- 21,12	0,000
Lámina 3	No FA	Controles	- 13,08	0,000
	FA	Controles	- 11,16	0,000

Tareas de fluidez verbal: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Consigna fonética (letras)	No FA	Controles	- 5,62	0,000
	FA	Controles	- 4,00	0,000
Consigna semántica (animales)	No FA	Controles	- 5,27	0,003
	FA	Controles	- 5,02	0,000
Consigna gramatical (acciones)	No FA	Controles	- 9,98	0,000
	FA	Controles	- 6,64	0,000

Textos (WMS-III): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Recuerdo inmediato total (h ^a A + h ^a B ensayos 1 y 2)	No FA	Controles	- 12,12	0,005
		FA	- 4,51	NS
Recuerdo tras demora	FA	Controles	- 7,61	NS
	No FA	Controles	- 9,44	0,003
		FA	- 6,24	NS
	FA	Controles	- 3,20	NS

TAVEC: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Recuerdo a corto plazo Con claves semánticas	No FA	Controles	- 2,30	0,007
		FA	- 0,92	NS
Perseveraciones	FA	Controles	- 1,38	NS
	No FA	Controles	7,72	0,001
		FA	4,60	NS
	FA	Controles	3,12	NS

10/36 SRT: 5 ensayos, recuerdo demorado y reconocimiento: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Ensayo 1	No FA	Controles	- 2,00	0,048
		FA	- 2,29	0,028
Ensayo 2	FA	Controles	0,29	NS
	No FA	Controles	- 2,73	0,032
Ensayo 3		FA	- 1,64	NS
	FA	Controles	- 1,08	NS
Ensayo 4	No FA	Controles	- 3,50	0,000
		FA	- 2,79	0,004
Ensayo 5	FA	Controles	- 0,71	NS
	No FA	Controles	- 2,46	0,010
Total 5 ensayos		FA	- 2,29	0,023
	FA	Controles	- 0,17	NS
Reconocimiento	No FA	Controles	- 13,27	0,001
		FA	- 11,07	0,009
	FA	Controles	- 2,16	NS
	No FA	Controles	- 0,50	0,007
		FA	- 0,50	0,010
	FA	Controles	0,00	NS

10/36 SRT: 3 ensayos, recuerdo demorado y reconocimiento: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Total 3 ensayos	No FA	Controles	- 6,54	0,036
		FA	- 4,88	NS
	FA	Controles	- 1,67	NS

10/36 SRT: 3 ensayos: No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Ensayo 1	No FA	Controles	- 1,84	0,003
		FA	- 1,80	0,009
	FA	Controles	- 0,05	NS

Ensayo 2	No FA	Controles	- 2,54	0,002
	FA	Controles	- 0,87	NS
Ensayo 3	No FA	Controles	- 2,55	0,000
	FA	Controles	- 0,65	NS
Total 3 ensayos	No FA	Controles	- 6,97	0,000
	FA	Controles	- 1,55	NS

Test de Orientación de Líneas (JLOT): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
JLOT (ítems 1-15)	No FA	Controles	- 1,37	0,009
		FA	- 0,70	NS
	FA	Controles	- 0,66	NS

FRT: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Aciertos	No FA	Controles	- 5,74	0,000
		FA	- 2,16	NS
	FA	Controles	- 3,58	0,013

Test de Minnesota: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Aciertos	No FA	Controles	- 2,24	0,016
		FA	- 0,91	NS
	FA	Controles	- 1,33	NS

Puntuación total (Cubos WAIS-III): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Tiempo estándar (60" ó 120")	No FA	Controles	- 13,57	0,009
		FA	- 3,05	NS
	FA	Controles	- 10,52	0,000
Tiempo extenso (120" ó 180")	No FA	Controles	- 11,30	0,021
		FA	- 4,15	NS
	FA	Controles	- 7,15	0,007

Diseños de cuatro y nueve cubos (Cubos WAIS-III): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Diseños de cuatro cubos				
Tiempo estándar (60" ó 120")	No FA	Controles	- 2,44	0,000
		FA	- 1,25	NS
	FA	Controles	- 1,19	NS
Tiempo extenso (120" ó 180")	No FA	Controles	- 1,75	0,000
		FA	- 1,19	0,029
	FA	Controles	- 0,56	NS

Diseños de nueve cubos				
Tiempo estándar (60" ó 120")	No FA	Controles	- 12,97	0,008
	FA	Controles	- 9,74	0,000
Tiempo extenso (120" ó 180")	No FA	Controles	- 11,30	0,017
	FA	Controles	- 6,61	0,010

Diseños simples y complejos: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Diseños simples (ítems 1,4 y 6)				
Tiempo estándar (60" ó 120")	No FA	Controles	- 2,25	0,001
	FA	Controles	- 0,63	NS
Tiempo extenso (120" ó 180")	No FA	Controles	- 1,08	NS
	FA	Controles	- 0,19	NS
Diseños complejos (ítems 2, 3, 5, 7, 8, 9 y 10)				
Tiempo estándar (60" ó 120")	No FA	Controles	- 12,90	0,013
	FA	Controles	- 8,44	0,003
Tiempo extenso (120" ó 180")	No FA	Controles	- 11,30	0,014
	FA	Controles	- 5,61	0,028

Tareas de control (Cubos WAIS-III): EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Diseño de 4 cubos	No FA	Controles	11,20	0,000
	FA	Controles	-1,14	NS
Diseño de 9 cubos	No FA	Controles	21,38	0,000
	FA	Controles	2,06	NS
Tiempo total tareas control	No FA	Controles	32,05	0,000
	FA	Controles	3,84	NS

Generación de acciones por asociación semántica: errores: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Total	No FA	Controles	5,87	0,006
	FA	Controles	1,76	NS
	FA	Controles	4,11	0,018
Acción no fonológicos	No FA	Controles	1,87	0,004
	FA	Controles	0,81	NS
Acción fonológicos	No FA	Controles	1,06	0,058
	FA	Controles	1,77	0,013
	No FA	Controles	0,43	NS
	FA	Controles	1,35	0,021

Cognitivos fonológicos	No FA	Controles	2,14	0,014
		FA	0,44	NS
	FA	Controles	1,70	0,015

Anáforas: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Total aciertos	No FA	Controles	- 1,09	0,026
		FA	- 1,03	NS
	FA	Controles	- 0,05	NS
Aciertos en frases ambiguas	No FA	Controles	- 0,91	0,035
		FA	- 1,01	0,027
	FA	Controles	0,10	NS

Oraciones de relativo: EOCA-No FA y FA

			Diferencia de medias	p
Total	No FA	Controles	- 5,12	0,000
		FA	- 2,79	NS
	FA	Controles	- 2,33	NS
Frases tipo 1 (control)	No FA	Controles	- 0,63	0,011
		FA	- 0,53	NS
	FA	Controles	- 0,10	NS
Frases tipo 2 (sujeto)	No FA	Controles	- 1,15	0,001
		FA	- 1,15	0,009
	FA	Controles	0,00	NS
Frases tipo 3 (objeto)	No FA	Controles	- 3,35	0,001
		FA	- 1,12	NS
	FA	Controles	- 2,23	0,040

ANEXO 6

ANÁLISIS DE COVARIANZA: EFECTO DE LA EDAD SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN LOS PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH DE INICIO CLÁSICO Y TARDÍO

En la siguiente tabla, sólo se incluyen los datos de las variables en las que se objetivan diferencias entre grupos o bien, las variables en que la edad resulta significativa. Se entiende, por tanto, que todas aquellas variables que no aparezcan recogidas en la tabla son aquellas en que la edad no alcanzó significación estadística como covariable y no se observaron diferencias entre los grupos.

Variable dependiente	Covariante: edad (años)	
TR simple	NS	F(1,55)= 1,256; p= 0,267
TR con interferencia	NS	F(1,53)= 2,591; p= 0,113
<i>TD con interferencia</i>	S	<i>F(1,53)= 4,142; p= 0,047 [manteniéndose las diferencias entre grupos: F(2,53)= 7,155; p= 0,002]</i>
Test de semejanzas (WAIS-III): puntuación directa	NS	F(1,44)= 0,041; p= 0,840
<i>Test de semejanzas (WAIS-III): puntuación escalar</i>	S	<i>F(1,44)= 4,799; p= 0,034 [manteniéndose las diferencias entre grupos: F(2,44)= 5,427; p= 0,009]</i>
<i>Stroop lámina 1</i>	S	<i>F(1,61)= 4,453; p= 0,039 [manteniéndose las diferencias entre grupos: F(2,61)= 36,489; p= 0,000]</i>
<i>Stroop lámina 2</i>	S	<i>F(1,61)= 6,696; p= 0,012 [manteniéndose las diferencias entre grupos: F(2,61)= 27,870; p= 0,000]</i>
<i>Stroop lámina 3</i>	S	<i>F(1,61)= 8,301; p= 0,005 [manteniéndose las diferencias entre grupos: F(2,61)= 16,211; p= 0,000]</i>
Fluidez verbal fonética	NS	F(1,63)= 0,022; p= 0,882
Fluidez verbal semántica	NS	F(1,63)= 2,538; p= 0,116
Fluidez verbal de acciones	NS	F(1,63)= 1,445; p= 0,234
<i>Textos (WMS-III): R. Inmediato</i>	S	<i>F(1,53)= 16,792; p= 0,000 [manteniéndose las diferencias entre grupos: F(2,53)= 4,426; p= 0,017]</i>
<i>Textos (WMS-III): aprendizaje h^a B</i>	S	<i>F(1,53)= 5,037; p= 0,029 [sin diferencias entre grupos: F(2,53)= 0,409; p= 0,666]</i>
<i>Textos (WMS-III): R. tras demora</i>	S	<i>F(1,53)= 16,452; p= 0,000 [sin diferencias entre grupos: F(2,53)= 2,450; p= 0,096]</i>
Textos (WMS-III): % retención	NS	F(1,53)= 0,349; p= 0,557
TAVEC: R. CP con claves sem.	NS	F(1,42)= 3,570; p= 0,066
FRT	NS	F(1,53)= 0,022; p= 0,883
Cubos (WAIS-III): total tiempo estándar	NS	F(1,43)= 0,026; p= 0,873
Cubos (WAIS-III): total tiempo extendido	NS	F(1,43)= 0,310; p= 0,581
Cubos (WAIS-III): 4 tiempo estándar	NS	F(1,50)= 3,027; p= 0,088
Cubos(WAIS-III):4 tiempo extendido	NS	F(1,50)= 1,287; p= 0,262
Cubos (WAIS-III): 9 tiempo estándar	NS	F(1,43)= 0,288; p= 0,594

Cubos(WAIS-III):9 tiempo extendido	NS	F(1,43)= 0,629; p= 0,432
Cubos (WAIS-III): diseños complejos tiempo estándar	NS	F(1,43)= 0,000; p= 0,984
Cubos(WAIS-III): diseños complejos tiempo extendido	NS	F(1,43)= 0,018; p= 0,895
Cubos (WAIS-III): tarea control 4	NS	F(1,50)= 2,928; p= 0,093
Cubos(WAIS-III): tarea control 9	NS	F(1,48)= 0,243; p= 0,624
Generación de acciones por asociación semántica: errores totales	NS	F(1,55)= 0,083; p= 0,775
Generación de acciones por asociación semántica: errores acción no derivados morfológicos	NS	F(1,55)= 0,278; p= 0,600
Generación de acciones por asociación semántica: errores acción derivados morfológicos	NS	F(1,55)= 0,483; p= 0,490
Generación de acciones por asociación semántica: errores cognitivos derivados morfológicos	NS	F(1,55)= 0,056; p= 0,813

Nota. (NS): no significativo. (S): Significativa.

ANEXO 7

ANÁLISIS DE COVARIANZA: EFECTO DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN LOS PACIENTES CON GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH DE INICIO CLÁSICO Y TARDÍO

Variable dependiente	Covariante: puntuación en el Inventario de Depresión de Beck (BDI)	
TR simple	NS	F(1,55)= 1,980; p= 0,165
TR con interferencia	NS	F(1,53)= 1,805; p= 0,185
Test de semejanzas (WAIS-III): puntuación directa	NS	F(1,44)= 2,543; p= 0,118
Fluidez verbal fonética	NS	F(1,63)= 0,466; p= 0,497
Fluidez verbal de acciones	NS	F(1,63)= 1,412; p= 0,239
<i>Textos (WMS-III): Recuerdo inmediato</i>	<i>S</i>	<i>F(1,53)= 10,914; p=0,002</i> <i>[Se mantienen las diferencias entre los grupos:</i> <i>F(2,53)= 3,356; p= 0,042]</i>
<i>Textos (WMS-III): % retención</i>	<i>S</i>	<i>F(1,53)= 6,824; p=0,012</i> <i>[Se mantienen las diferencias entre los grupos:</i> <i>F(2,53)= 6,940; p= 0,002]</i>
<i>TAVEC Recuerdo a CP con claves semánticas</i>	<i>S</i>	<i>F(1,42)= 5,156; p=0,028</i> <i>[Se mantienen las diferencias entre los grupos:</i> <i>F(2,42)= 4,933; p= 0,012]</i>
FRT	NS	F(1,53)= 0,250; p= 0,619
Test de cubos (WAIS-III): diseños complejos en tiempo estándar	NS	F(1,43)= 3,601; p= 0,064
Test de cubos (WAIS-III): diseños complejos en tiempo extenso	NS	F(1,43)= 3,938; p= 0,054
Generación de acciones por asociación semántica: errores totales	NS	F(1,55)= 0,715; p= 0,401
Generación de acciones por asociación semántica: errores acción no derivados morfológicos	NS	F(1,55)= 0,040; p= 0,841
Generación de acciones por asociación semántica: errores acción derivados morfológicos	NS	F(1,55)= 0,662; p= 0,419
Generación de acciones por asociación semántica: errores cognitivos derivados morfológicos	NS	F(1,55)= 1,651; p= 0,204

Nota. (NS): no significativo. (S): Significativa.

ANEXO 8

ANÁLISIS DE COVARIANZA: EFECTO DE LA CAPACIDAD INTELECTUAL GENERAL (TEST DE INFORMACIÓN) SOBRE EL RENDIMIENTO EN LAS DIFERENTES TAREAS EN LOS PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH

En la siguiente tabla, sólo se incluyen los datos de las variables en las que se objetivan diferencias entre grupos o bien, las variables en que la covariable (Test de Información-puntuación escalar) resulta significativa. Se entiende, por tanto, que todas aquellas variables que no aparezcan recogidas en la tabla son aquellas en que la covariable no alcanzó significación estadística y no se observaron diferencias entre los grupos.

Variable dependiente	Covariante: Test de Información (Puntuación escalar)	
MMSE	NS	F(2,68)= 0,782; p= 0,380
TR simple	NS	F(2,58)= 0,204; p= 0,653
TR con interferencia	NS	F(2,56)= 0,009; p= 0,924
Dígitos inversos (puntuación)	NS	F(2,68)= 0,127; p= 0,723
Dígitos inversos (span)	NS	F(2,68)= 0,008; p= 0,930
Localización espacial directa (puntuación)	NS	F(2,48)= 0,007; p= 0,936
Localización espacial directa (span)	NS	F(2,48)= 0,096; p= 0,758
Localización espacial inversa (puntuación)	NS	F(2,48)= 1,783; p= 0,188
Localización espacial inversa (span)	NS	F(2,48)= 0,277; p= 0,601
<i>WCST: Respuestas perseverativas</i>	S	<i>F(2,41)= 11,239; p= 0,002</i> <i>Se eliminan las diferencias entre los grupos F(2,41)= 2,325; p= 0,111</i>
<i>WCST: Errores perseverativos</i>	S	<i>F(2,41)= 10,920; p= 0,002</i> <i>Se eliminan las diferencias entre los grupos F(2,41)= 1,878; p= 0,166</i>
<i>WCST: Errores no perseverativos</i>	S	<i>F(2,41)= 4,575; p= 0,038</i> <i>Se eliminan las diferencias entre los grupos F(2,41)= 1,317; p= 0,279</i>
<i>WCST: N° categorías</i>	S	<i>F(2,41)= 6,793; p= 0,013</i> <i>Se eliminan las diferencias entre los grupos F(2,41)= 2,407; p= 0,103</i>
<i>WCST: Índice de perseveración</i>	S	<i>F(2,41)= 4,179; p= 0,047</i> <i>Se eliminan las diferencias entre los grupos F(2,41)= 1,773; p= 0,183</i>
Test de semejanzas (WAIS-III): puntuación directa	NS	F(2,49)= 8,337; p= 0,006
<i>Fluidez verbal fonética</i>	S	<i>F(2,68)= 5,545; p= 0,021</i> <i>Se mantiene las diferencias entre los grupos F(2,68)= 20,060; p= 0,000</i>
Fluidez verbal semántica	NS	F(2,68)= 0,669; p= 0,416
Fluidez verbal de acciones	NS	F(2,68)= 0,099; p= 0,754
Textos (WMS-III): R. Inmediato	NS	F(2,58)= 0,887; p= 0,350
Textos (WMS-III): R. tras demora	NS	F(2,58)= 0,096; p= 0,758

TAVEC: R. CP con claves sem.	NS	F(2,46)= 0,517; p= 0,476
TAVEC: perseveraciones	NS	F(2,46)= 0,209; p= 0,650
10/36 SRT: total 3 ensayos	NS	F(2,58)= 0,078; p= 0,780
JLOT	NS	F(2,58)= 0,284; p= 0,596
FRT	NS	F(2,58)= 3,320; p= 0,074
Minnesota	NS	F(2,46)= 1,250; p= 0,269
Cubos (WAIS-III): total tiempo estándar	NS	F(2,54)= 1,029; p= 0,315
Cubos (WAIS-III): total tiempo extendido	NS	F(2,54)= 1,641; p= 0,206
Cubos (WAIS-III): diseños complejos tiempo estándar	NS	F(2,43)= 1,801; p= 0,187
Cubos(WAIS-III): diseños complejos tiempo extendido	NS	F(2,43)= 1,486; p= 0,229
<i>Generación de acciones por asociación semántica: acción sin derivados morfológicos</i>	S	<i>F(2,59)= 4,857; p= 0,031</i> <i>Se mantienen las diferencias entre los grupos F(2,59)= 3,166; p= 0,049</i>
Generación de acciones por asociación semántica: acción con derivados morfológicos	NS	F(2,59)= 2,861; p= 0,096
<i>Generación de acciones por asociación semántica:cognitivos con derivados morfológicos</i>	S	<i>F(2,59)= 13,104; p= 0,001</i> <i>Se mantienen las diferencias entre los grupos F(2,59)= 3,232; p= 0,047</i>
Anáforas ambiguas	NS	F(2,58)= 0,373; p= 0,544
Oraciones de relativo de sujeto (tipo 2)	NS	F(2,47)= 0,030; p= 0,863
Oraciones de relativo de objeto (tipo 3)	NS	F(2,47)= 0,033; p= 0,857

Nota. (NS): no significativo. (S): Significativa.

ANEXO 9

ANÁLISIS DE COVARIANZA: EFECTO DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN LOS PACIENTES SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH (EOCA-NO FA)

Variable dependiente	Covariante: puntuación en el Inventario de Depresión de Beck (BDI)	
Mini-Mental State Examination (MMSE)	NS	F (2,68)= 0,403; p= 0,527
TR simple	NS	F (2,58)= 1,956; p= 0,167
TR con interferencia	NS	F (2,56)= 0,924; p= 0,340
Dígitos inversos: puntuación	NS	F (2,68)= 2,703; p= 0,105
Dígitos inversos: span	<i>S</i>	<i>F (2,68)= 4,791; p= 0,032; manteniéndose las diferencias entre los grupos. F (2,68)= 3,955; p= 0,024</i>
Localización espacial: puntuación directa	NS	F (2,48)= 1,475; p= 0,230
Localización espacial: span directo	NS	F (2,48)= 0,090; p= 0,766
Localización espacial: puntuación inversa	NS	F (2,48)= 1,315; p= 0,257
Localización espacial: span inverso	NS	F (2,48)= 0,523; p= 0,473
Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST): nº categorías	NS	F (2,41)= 0,102; p= 0,751
WCST: índice de perseveración	NS	F (2,41)= 1,023; p= 0,318
WCST: respuestas perseverativas	NS	F (2,41)= 0,443; p= 0,509
WCST: errores no perseverativos	NS	F (2,41)= 0,151; p= 0,700
WCST: errores perseverativos	NS	F (2,41)= 0,233; p= 0,632
Test de semejanzas (WAIS-III): puntuación directa	NS	F (2,49)= 0,262; p= 0,611
Test de semejanzas (WAIS-III): puntuación escalar	NS	F (2,49)= 0,549; p= 0,462
Fluidez verbal fonética	NS	F (2,68)= 0,227; p= 0,635
Fluidez verbal de acciones	NS	F (2,68)= 0,562; p= 0,456
Textos (WMS-III): recuerdo inmediato	NS	F (2,58)= 2,163; p= 0,147
TAVEC: recuerdo a corto plazo con claves semánticas	NS	F (2,46)= 0,365; p= 0,549
TAVEC: perseveraciones	NS	F (2,46)= 1,717; p= 0,197
10/36 SRT: total 3 ensayos	NS	F (2,58)= 0,001; p= 0,970
10/36 SRT: total 5 ensayos	NS	F (2,36)= 0,286; p= 0,596
Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT)	NS	F (2,58)= 0,011; p= 0,917
Test de reconocimiento de caras (FRT)	NS	F (2,58)= 0,071; p= 0,791
Test de Minesota	NS	F (2,46)= 0,834; p= 0,366
Test de Cubos (WAIS-III): puntuación total en tiempo extenso	NS	F (2,42)= 3,590; p= 0,065
Generación de acciones por asociación semántica: total de errores	NS	F (2,59)= 0,098; p= 0,755
Anáforas: frases ambiguas	NS	F (2,58)= 0,359; p= 0,551
Oraciones de relativo: frases tipo 2	NS	F (2,47)= 1,086; p= 0,303
Oraciones de relativo: frases tipo 3	NS	F (2,47)= 0,231; p= 0,633

Nota. (NS): no significativa. (S): Significativa.

ANEXO 10

ANÁLISIS DE COVARIANZA: EFECTO DE LA EDAD SOBRE PARÁMETROS DE RM EN LOS PACIENTES CON Y SIN GENOTIPO DE ATAXIA DE FRIEDREICH

Variable dependiente	Covariante: edad	
Cuerpo calloso	NS	F(2,40)= 0,297; p= 0,589
Sistema ventricular	NS	F(2,39)= 0,073; p= 0,789
Parénquima cerebral	NS	F(2,39)= 0,728; p= 0,399
Fosa posterior	NS	F(2,39)= 0,548; p= 0,464
Cerebelo	NS	F(2,39)= 0,047; p= 0,830
Hemisferios cerebelosos	NS	F(2,35)= 0,212; p= 0,648
Lóbulos I-V	NS	F(2,40)= 0,315; p= 0,578
Lóbulos VI-VII	NS	F(2,40)= 1,824; p= 0,184
Lóbulos VIII-X	NS	F(2,40)= 0,003; p= 0,958
Médula espinal	NS	F(2,39)= 1,826; p= 0,184
Puente	NS	F(2,40)= 0,621; p= 0,435

Nota. (NS): no significativo.

ANEXO 11

PRUEBAS POST-HOC (TUKEY): PARÁMETROS DE RM

Medidas de superficie del cerebelo			Diferencia de medias	p
Superficie del cerebelo	No FA	Controles	- 543,52	0,000
		FA	- 528,65	0,000
	FA	Controles	- 14,87	NS
Lóbulos I-V	No FA	Controles	- 207,23	0,000
		FA	- 199,75	0,000
	FA	Controles	- 7,47609	NS
Lóbulos VI-II	No FA	Controles	- 143,91	0,000
		FA	- 136,61	0,000
	FA	Controles	- 7,30	NS
Lóbulos VIII-X	No FA	Controles	- 176,37	0,000
		FA	- 182,57	0,000
	FA	Controles	6,20	NS
Hemisferio cerebeloso derecho	No FA	Controles	- 508,32	0,000
		FA	- 497,46	0,000
	FA	Controles	- 10,86	NS
Hemisferio cerebeloso izquierdo	No FA	Controles	- 501,19	0,000
		FA	- 462,29	0,000
	FA	Controles	- 38,91	NS

Medidas de superficie relativa del cerebelo			Diferencia de medias	p
Superficie del cerebelo	No FA	Controles	- 13,02	0,000
		FA	- 12,25	0,000
	FA	Controles	- 0,76	NS
Lóbulos I-V	No FA	Controles	- 5,08	0,000
		FA	- 4,62	0,000
	FA	Controles	- 0,46	NS
Lóbulos VI-II	No FA	Controles	- 3,33	0,000
		FA	- 3,09	0,000
	FA	Controles	- 0,24	NS
Lóbulos VIII-X	No FA	Controles	- 4,21	0,000
		FA	- 4,22	0,000
	FA	Controles	- 0,011	NS
Hemisferio cerebeloso derecho	No FA	Controles	- 12,82	0,000
		FA	- 11,14	0,000
	FA	Controles	- 1,68	NS
Hemisferio cerebeloso izquierdo	No FA	Controles	- 12,51	0,000
		FA	- 10,17	0,000
	FA	Controles	- 2,34	NS

Atrofia de la médula espinal cervical			Diferencia de medias	p
Atrofia de la médula espinal	No FA	Controles	- 1,02	NS
		FA	0,72	NS
	FA	Controles	- 1,73	0,000

ANEXO 12

ANÁLISIS FACTORIAL: TAMAÑO DEL CEREBELO

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
hemisferios cerebelosos relativizados	26,1509	6,67541	24
vermis relativo a fp	21,1621	7,79389	24

Matriz de correlaciones

		suma de los hemisferios cerebelosos relativizados / 2	cerebelo relativo a fp
Correlación	hemisferios cerebelosos relativizados	1,000	,869
	vermis relativo a fp	,869	1,000
Sig. (Unilateral)	hemisferios cerebelosos relativizados		,000
	vermis relativo a fp	,000	

Varianza total explicada

Componente	Autov alores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,869	93,460	93,460	1,869	93,460	93,460
2	,131	6,540	100,000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes

	Compone nte
	1
hemisferios cerebelosos relativizados	,967
vermis relativo a fp	,967

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos