

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**Perfil neuropsicológico de las ataxias
cerebelosas heredodegenerativas**

Autor: Wollmann Engeby, Tone

**Directores: Antonieta Nieto Barco
y José Barroso Ribal**

Departamento de Psicología Educativa, Evolutiva y Psicobiología

La Dra. D^a ANTONIETA NIETO BARCO, Profesora Titular de Psicobiología del Departamento de Psicología Educativa, Evolutiva y Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna, y

el Dr. D. JOSÉ BARROSO RIBAL, Profesor Titular de Psicobiología del Departamento de Psicología Educativa, Evolutiva y Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna,

CERTIFICAN:

que Dña. Tone Wollmann Engeby ha realizado bajo nuestra dirección las investigaciones destinadas a la elaboración de su Tesis Doctoral, titulada: *Perfil neuropsicológico de las ataxias cerebelosas heredodegenerativas*.

Una vez examinado el manuscrito definitivo, consideramos que el mismo cumple los requisitos académicos necesarios para su presentación y defensa.

La Laguna, a 2 de Febrero de 2001

Fdo.: Dra. D^a Antonieta Nieto Barco

Fdo.: Dr. D. José Barroso Ribal

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonieta Nieto Barco. Su capacidad para no perder de vista los objetivos, ordenar ideas, detectar cabos sueltos e identificar los fallos, por escondidos que estén, ha sido fundamental en este trabajo. Le agradezco su dedicación, perseverancia (en el buen sentido de la palabra) y todo lo que haya podido aprender de ella acerca del quehacer científico.

Al Dr. José Barroso Ribal, quien despertó en mí el interés por la neuropsicología y la investigación. A él le debo mayoritariamente mi formación, no sólo en el estudio de las ataxias sino en neuropsicología, en general.

Al Dr. Fernando Montón, el artífice de este proyecto. De él partió la idea, la identificación y toma de contacto con los pacientes, así como la anamnesis y exploración neurológica de los mismos. Le agradezco su labor de coordinación de los diferentes servicios pero, sobre todo, su disposición a ayudar en todo momento.

Al Dr. Carlos Cárdenas, por llevar a cabo la adquisición y cuantificación de las imágenes de SPECT. Por todos esos martes por la tarde, en los que me ha recibido con buena cara, sin saber muy bien en qué iba a acabar todo esto.

A M^a Pino Sánchez, que me ha ayudado con los estudios de fiabilidad del procedimiento de cuantificación de las RM, así como en mi liberación de otras responsabilidades. Le agradezco, principalmente, su paciencia, tanto con el trabajo realizado como conmigo.

A la Dra. Carme Junqué, por sus comentarios y sugerencias en relación con la neuroimagen.

Al Dr. Juan Camacho y al Dr. Gustavo Ramírez, por su asesoramiento estadístico. Por fin he podido responder a la pregunta de “¿cuándo lees?”

Al Dr. Vicente Martín, por su asesoramiento en la valoración de las RM.

A M^a Luz Palacios, “compañera de viaje” durante muchos años. Su complicidad y apoyo moral han salvado la distancia física. Espero que tampoco los borre el tiempo.

Al Dr. Cristo Santana, de quien guardo buenos consejos y algunos conocimientos informáticos pero, sobre todo, el recuerdo de una gran persona y un científico ejemplar.

A la Dra. Teresa Olivares, el Dr. Sergio Hernández y el Dr. José Juan Barajas, quienes me han ayudado en relación con la exploración neuropsicológica y de SPECT, cada uno a su manera. Les agradezco su apoyo e interés.

A Isabel Martínez (Reyes), por siempre darme ánimos y levantarme la moral.

A la Dra. Rosario Santacruz, M^a Jesús Duarte y Juan Francisco Pérez, por el interés mostrado por la evolución de este trabajo.

A todos los pacientes y sujetos de control, sin los cuales, sin duda, no hubiera podido ser.

A mi familia y amigos, a quienes no nombro porque son muchos (la confianza da asco). Su apoyo, ánimo, paciencia y comprensión me han ayudado a echar esto pa'lante. Gracias.

A Francis, que ha compartido los sacrificios que ha supuesto este trabajo. Él me ha dado el impulso, los “empujones” y las “sacudidas” que tantas veces he necesitado. Gracias por haberte empeñado en esto, tanto o más que yo.

A mi madre... por todo.

A mi madre

A Francis

*PERFIL NEUROPSICOLÓGICO
DE LAS ATAXIAS CEREBELOSAS
HEREDODEGENERATIVAS*

ÍNDICE

I. APARTADO 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	7
2.1.2.2. Núcleos intracerebelosos	9
2.1.2.3. Sustancia blanca	11
2.1.2.4. Pedúnculos cerebelosos	11
2.1.3. Mecanismos corticales cerebelosos	12
2.2. Conexiones del cerebelo	13
2.2.1. Fibras aferentes cerebelosas	13
2.2.1.1. Fibras aferentes cerebelosas desde la corteza cerebral	14
2.2.1.2. Fibras aferentes cerebelosas desde la médula espinal	15
2.2.1.3. Fibras aferentes cerebelosas desde el nervio vestibular	17
2.2.2. Fibras eferentes cerebelosas	18
2.3. Funciones del cerebelo	24
2.3.1. Funciones motoras	24
2.3.1.1. Evidencias anatómicas e investigación animal	24
2.3.1.2. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional	25
2.3.1.3. Estudios clínicos	25
2.3.2. Aprendizaje motor	26
2.3.2.1. Evidencias anatómicas e investigación animal	27
2.3.2.2. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional	29
2.3.2.3. Estudios clínicos	31

2.3.3. Funciones cognitivas	36
2.3.3.1. Evidencias anatómicas e investigación animal	37
2.3.3.2. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional	41
2.3.3.3. Estudios clínicos	53
3. Ataxias cerebelosas heredodegenerativas	63
3.1. Definición y clasificación	63
3.1.1. Ataxias autosómicas recesivas	65
3.1.1.1. Ataxia de Friedreich	65
3.1.1.2. <i>EOCA-RR</i>	68
3.1.2. Ataxias autosómicas dominantes	68
3.1.2.1. <i>ADCA</i> tipo I	69
3.1.2.2. <i>ADCA</i> tipo II	69
3.1.2.3. <i>ADCA</i> tipo III	70
3.1.2.4. <i>ADCA</i> tipo IV	70
3.1.3. Ataxia idiopática de comienzo tardío (<i>ILOCA</i>)	70
3.2. Estudios neuropatológicos y de neuroimagen estructural	71
3.2.1. Ataxia de Friedreich	71
3.2.2. <i>EOCA-RR</i>	75
3.2.3. <i>ADCA</i>	76
3.2.4. <i>ILOCA</i>	78
3.3. Estudios de neuroimagen funcional	78
3.3.1. Ataxia de Friedreich	78
3.3.2. <i>EOCA-RR</i>	81
3.3.3. <i>ADCA</i>	82
3.3.4. <i>ILOCA</i>	83

3.4. Perfil de alteraciones neuropsicológicas de las ataxias cerebelosas	
heredodegenerativas	83
3.4.1. Atención, concentración y seguimiento conceptual	85
3.4.1.1. Mantenimiento de la atención	85
3.4.1.2. Capacidad atencional	86
3.4.1.3. Seguimiento y alternancia	86
3.4.1.4. Atención selectiva	87
3.4.1.5. Cambio de foco atencional	88
3.4.2. Velocidad de procesamiento	88
3.4.3. Funciones ejecutivas y conceptualización	90
3.4.3.1. Flexibilidad y autorregulación de la conducta	91
3.4.3.2. Planificación	92
3.4.3.3. Fluidez verbal ante consignas	94
3.4.3.4. Formación de conceptos y razonamiento	95
3.4.4. Lenguaje	96
3.4.5. Memoria y aprendizaje	98
3.4.6. Temporalización interna	104
3.4.7. Capacidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	105
3.4.7.1. Integración visoperceptiva	106
3.4.7.2. Percepción visoespacial	106
3.4.7.3. Habilidades visoconstructivas	106
3.4.7.4. Imaginación visoespacial	108
3.5. Correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de las alteraciones	
cognitivas	116
3.6. Correlatos clínicos de las alteraciones cognitivas	121

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. Planteamiento del problema	125
2. Método	133
2.1. Sujetos	133
2.1.1. Estudio neuropsicológico	133
2.1.2. Estudios de neuroimagen	137
2.2. Material	138
2.2.1. Pruebas neuropsicológicas	138
2.2.1.1. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión lingüística y depresión	138
2.2.1.2. Atención y velocidad de procesamiento	141
2.2.1.3. Funciones ejecutivas y conceptualización	147
2.2.1.4. Memoria declarativa y aprendizaje	150
2.2.1.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	157
2.2.1.6. Programación y coordinación motora	163
2.2.2. Tomografía Computarizada por Resonancia Magnética (RM)	164
2.2.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples (<i>SPECT</i>)	164
2.3. Procedimiento	166
2.3.1. Exploración neuropsicológica	166
2.3.2. Tomografía Computarizada por Resonancia Magnética (RM)	167
2.3.2.1. Adquisición de las imágenes y selección de los cortes	167
2.3.2.2. Binarización y cuantificación de las imágenes	170
2.3.2.3. Fiabilidad de la técnica de binarización y cuantificación de imágenes de RM	175
2.3.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples (<i>SPECT</i>)	177
2.3.3.1. Adquisición de las imágenes y selección de los cortes	177
2.3.3.2. Trazado de las regiones de interés y cuantificación de la perfusión	178

3. Resultados	181
3.1. Exploración neuropsicológica	181
3.1.1. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión lingüística y depresión	182
3.1.2. Atención y velocidad de procesamiento	183
3.1.3. Funciones ejecutivas y conceptualización	186
3.1.4. Memoria y aprendizaje	189
3.1.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	195
3.1.6. Programación y coordinación motora	199
3.2. Neuroimagen estructural: RM	202
3.2.1. Fosa posterior	202
3.2.2. Atrofia del cerebelo	202
3.2.3. Atrofia de la protuberancia	205
3.2.4. Atrofia de la médula espinal cervical	205
3.2.5. Atrofia supratentorial	206
3.2.6. Relaciones entre las diferentes medidas de atrofia	207
3.3. Neuroimagen funcional: <i>SPECT</i>	210
3.4. Relación entre los resultados de neuroimagen estructural y funcional	216
3.5. Relación entre los parámetros de neuroimagen y los resultados neuropsicológicos	219
3.6. Relación con los parámetros clínicos	221
4. Discusión	225
4.1. Perfil neuropsicológico	225
4.2. Hallazgos de neuroimagen	239
4.3. Relación entre los parámetros de neuroimagen y los resultados neuropsicológicos	251
4.4. Correlatos clínicos	255
4.5. Implicaciones teóricas acerca de la función no-motora del cerebelo	259
III. CONCLUSIONES	267
IV. BIBLIOGRAFÍA	271

V. ANEXOS

Anexo 1. Características clínicas no esenciales para el diagnóstico de la Ataxia de Friedreich	305
Anexo 2. Fiabilidad del método de cuantificación de RM	309
Anexo 3. Altura de los cortes seleccionados para la cuantificación de las imágenes de <i>SPECT</i>	313
Anexo 4. Análisis factoriales: variables neuropsicológicas	319
Anexo 5. Análisis factoriales: variables de RM	329
Anexo 6. Análisis factoriales: variables de <i>SPECT</i>	337
Anexo 7. Representación gráfica de los valores absolutos de perfusión cerebral regional	379
Anexo 8. Factor de perfusión frontal-cerebeloso	383

ÍNDICE DE TABLAS

1. Principales vías cerebelosas aferentes	14
2. Principales vías cerebelosas eferentes	20
3. Las ataxias idiopáticas hereditarias	65
4. Ataxia de Friedreich: criterios diagnósticos	67
5. Estudios de RM en la ataxia de Friedreich: porcentajes de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales	73
6. Estudios del perfil neuropsicológico en las ataxias cerebelosas heredodegenerativas	111
7. Características de los sujetos del estudio neuropsicológico	133
8. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: signos de afectación cerebelosa	135
9. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: trastornos oculomotores	135
10. Examen neurológico: Escala de Ataxia de Nobile-Orazio y Escala de Rankin de Incapacidad	136
11. Características demográficas de los sujetos del estudio de RM	137
12. Orden de administración del protocolo de pruebas neuropsicológicas	167
13. RM: características de las imágenes procesadas y parámetros de cuantificación	169
14. RM: análisis de fiabilidad del método de cuantificación	176
15. <i>SPECT</i> : regiones de interés	178
16. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión lingüística y depresión	182
17. Ejecución de pacientes y controles en el Test de la A	183
18. Test de Dígitos	183
19. Test de <i>Span</i> Visual	184
20. Prueba de <i>Tracking</i> Verbal	184
21. Test de Stroop	185
22. Tareas de tiempos de reacción simple y con interferencia	185
23. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin	186
24. Test de Semejanzas	187
25. Test de Fluidez Verbal ante Consignas	187
26. Correlaciones entre las medidas de fluidez verbal ante consignas y tiempo de reacción simple en el grupo de pacientes	188

27. Características clínicas y demográficas de los dos subgrupos de pacientes, formados en función de la ausencia o presencia de disartria	188
28. Test de Fluidez Verbal ante Consignas: pacientes con y sin disartria	189
29. Test de Memoria Lógica	190
30. Test de Pares Verbales Asociados	191
31. Test de Aprendizaje Verbal de California: aprendizaje y recuerdo espontáneo	191
32. Test de Aprendizaje Verbal de California: recuerdo con demora dirigido	193
33. Test de Aprendizaje Verbal de California: índices de interferencia	193
34. Test de Retención Visual	193
35. <i>Spatial Recall Test</i>	194
36. Test de Pares Visuales Asociados	194
37. Test de Orientación de Líneas	195
38. Test de Reconocimiento de Caras	195
39. Test de Organización Visual	196
40. Test de Construcción de Cubos: puntuación total	196
41. Test de Construcción de Cubos: puntuación en diseños de cuatro y de nueve cubos	197
42. Test de Construcción de Cubos: diseños simples y complejos	197
43. Test de Construcción de Cubos: tareas de control	198
44. Correlaciones entre la ejecución en el Test de Construcción de Cubos y la tarea simple de control, tareas visoperceptivas y visoespaciales: grupo de pacientes	198
45. Tarea de Aprendizaje Motor (puño-canto-palma)	199
46. Tareas de <i>tapping</i>	200
47. Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes muestran un deterioro del rendimiento	201
48. Resonancia magnética: medida de superficie de la fosa posterior	202
49. Resonancia magnética: medidas de superficie del cerebelo	203
50. Resonancia magnética: medidas de superficie relativas del cerebelo	203
51. Resonancia magnética: frecuencia de la presencia de atrofia en el cerebelo	204
52. Resonancia magnética: atrofia de la protuberancia	205
53. Resonancia magnética: atrofia de la médula espinal cervical	205

54. Resonancia magnética: frecuencia de la presencia de atrofia en la médula espinal cervical	206
55. Resonancia magnética: atrofia cortical y dilatación ventricular	207
56. Resonancia magnética: atrofia del cuerpo calloso	207
57. Resonancia magnética: correlaciones significativas entre los diferentes parámetros de atrofia	208
58. Resonancia magnética: descripción de los factores extraídos del análisis factorial	209
59. <i>SPECT</i> : descripción de los factores de perfusión regional relativa extraídos del análisis factorial	211
60. <i>SPECT</i> : relación entre la perfusión cerebelosa y la de las demás <i>ROI</i> 's	213
61. RM y <i>SPECT</i> : correlaciones significativas entre el factor de atrofia cerebelosa y los parámetros de perfusión cerebral	216
62. Patrón de perfusión cerebelo-cerebral relacionado con la atrofia cerebelosa: variables discriminantes	217
63. Función discriminante de perfusión cerebelo-cerebral regional: resultados de la clasificación	218
64. Correlaciones entre los parámetros de atrofia (RM) y las variables neuropsicológicas	219
65. Correlaciones entre el patrón de perfusión cerebelo-cerebral y las variables neuropsicológicas	220
66. Correlaciones entre los principales parámetros clínicos	221
67. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos	222

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Dibujo esquemático de los surcos y lóbulos del cerebelo	6
2. Corte sagital medial a través del cerebelo y tronco cerebral	7
3. Organización celular y funcional de la corteza cerebelosa	9
4. Posición de los núcleos intracerebelosos	10
5. Representación esquemática del cerebelo y sus subdivisiones longitudinales, en función del patrón de proyecciones corticonucleares	19
6. Test de Stroop	144
7. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin	147
8. Test de Orientación de Líneas	157
9. Test de Reconocimiento de Caras	159
10. Test de Organización Visual	160
11. Test de Construcción de Cubos	162
12. RM: corte sagital medial. Delimitación de la fosa posterior y medida del diámetro de la protuberancia	171
13. RM: segmentación de los hemisferios cerebelosos	172
14. RM: segmentación y subdivisión del vermis cerebeloso	173
15. RM: cortes transversales supratentoriales 1, 2 y 3. Segmentación del intracráneo, ventrículos y tejido cerebral.	174
16. RM: segmentación del cuerpo calloso	175
17. <i>SPECT</i> : trazado de las regiones de interés	179
18. Test de Aprendizaje Verbal de California: aprendizaje y recuerdo espontáneo	192
19. <i>SPECT</i> : perfusión cerebral regional relativa	212
20. <i>SPECT</i> : perfusión regional relativa. Regiones cerebelosa, frontal inferior y tèmpero-occipital media	215

I. APARTADO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que la función del cerebelo es esencialmente motora. Sin embargo, en la actualidad se está cuestionando ampliamente que ése sea su único papel.

Ya en 1978, Watson advirtió que había llegado el momento de la reconceptualización de las funciones del cerebelo. Sin embargo, no fue hasta 1986 cuando se avivó esta polémica, a raíz de una publicación de Leiner, Leiner y Dow, en la cual revisaban las evidencias anatómicas y fisiológicas existentes acerca de la inmensa expansión producida en el núcleo dentado del cerebelo humano, concretamente en su parte ventrolateral, y sus conexiones neurales recíprocas con la corteza cerebral de asociación. Hipotetizaron que esta estructura cerebelosa podía contribuir, a través de sus aferencias a la corteza prefrontal vía tálamo, a las destrezas cognitivas, de forma paralela a la intervención de circuitos corticocerebelosos filogenéticamente más antiguos en las destrezas motoras.

Por esa misma época, comenzaron a surgir evidencias desde distintos campos de investigación, que sugerían la posible participación del cerebelo en funciones no-motoras. Concretamente, desde el campo de la neuropsicología, se ha informado de alteraciones cognitivas y emocionales relacionadas con diferentes patologías cerebelosas, entre ellas las ataxias cerebelosas heredodegenerativas.

A pesar de que el principal interés por el estudio de las ataxias cerebelosas heredodegenerativas procede de la posibilidad de que este tipo de pacientes presenten alteraciones cognitivas, producto de la afectación cerebelosa, son escasos los estudios que aportan datos de neuroimagen y que aborden directamente la cuestión de los correlatos anatómicos y funcionales de las alteraciones no-motoras en las ataxias.

Dentro de los trastornos heredodegenerativos del cerebelo hay diferentes entidades clínicas y neuropatológicas. Nuestro interés se centra en la Ataxia de Friedreich (*FA*) que, a pesar de ser uno de los más frecuentes trastornos hereditarios del sistema nervioso, en general, y la más frecuente de las ataxias hereditarias, en particular, apenas ha recibido atención desde el campo de estudio de la Neuropsicología

La Ataxia de Friedreich constituye una entidad clínica y genéticamente homogénea, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por un deterioro crónico y progresivo de los movimientos coordinados, con ausencia o disminución de los reflejos de extensión. Los principales cambios neuropatológicos se producen en los nervios periféricos sensoriales y en la médula espinal, aunque cada vez son más las evidencias de degeneración del cerebelo. Concretamente, se han observado cambios histológicos en la sustancia blanca cerebelosa, capa molecular de la corteza, células de Purkinje, núcleo dentado y pedúnculo cerebeloso superior.

Recientemente, varios estudios realizados con técnicas de neuroimagen estructural coinciden en señalar un importante, aunque variable, número de casos con atrofia cerebelosa. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional evidencian cambios en la actividad metabólica, tanto del cerebelo como de los hemisferios cerebrales y tronco cerebral, acercándonos a un mayor conocimiento de la magnitud y el alcance real de esta patología.

Nuestro trabajo pretende determinar cuál es el perfil neuropsicológico, la afectación morfológica y el patrón de distribución del flujo sanguíneo cerebral que caracteriza a la Ataxia de Friedreich, así como establecer cuáles son las relaciones existentes entre estos parámetros. El interés clínico de esta propuesta es considerable debido a la elevada incidencia de este trastorno neurológico tan incapacitante. Por otra parte, interesa en la medida en que, a partir de este planteamiento integrador, podamos extraer conclusiones acerca de las consecuencias neuropsicológicas de la degeneración del cerebelo y sus conexiones. En este sentido, nuestro objetivo último es contribuir al establecimiento de las funciones no-motoras del cerebelo.

2. EL CEREBELO

2.1. ESTRUCTURA DEL CEREBELO

2.1.1. Aspecto macroscópico

El cerebelo se ubica en la fosa craneal posterior, dorsalmente a la protuberancia y el bulbo raquídeo. Consta de dos hemisferios cerebelosos unidos por un vermis mediano estrecho.

Macroscópicamente, se puede dividir en tres lóbulos principales, el lóbulo anterior, el lóbulo medio (posterior) y el lóbulo floclonodular (figura 1).

Lóbulo anterior: constituye la parte superior del cerebelo y está separado del lóbulo medio por la cisura primaria.

Lóbulo medio (posterior): es la parte más grande del cerebelo y se ubica entre las cisuras primaria y uvulonodular (posterolateral).

Lóbulo floclonodular: está situado por detrás de la cisura uvulonodular (surco posterolateral).

Una cisura horizontal profunda separa las superficies superior e inferior del cerebelo, pero no tiene importancia morfológica ni funcional (Snell, 1997).

Basándonos en criterios funcionales y del desarrollo, podemos dividir el cerebelo en tres partes: paleocerebelo, neocerebelo y arquicerebelo.

Paleocerebelo: lo constituyen el lóbulo anterior y la úvula y pirámide del vermis. Está relacionado funcionalmente con los movimientos groseros de la cabeza y el cuerpo.

Neocerebelo: lo constituye el lóbulo medio (excepto la úvula y la pirámide) y se asocia con los movimientos voluntarios finos.

Arquicerebelo: se corresponde con el lóbulo floclonodular, filogenéticamente, la porción más antigua del cerebelo. Se asocia con el sistema vestibular.

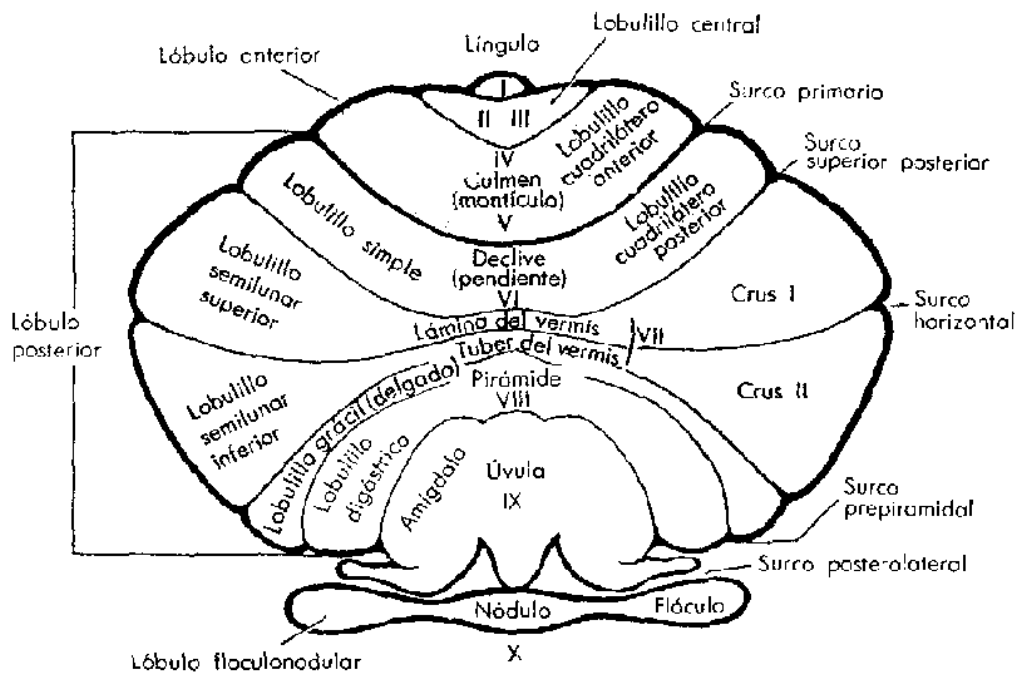


Figura 1. Dibujo esquemático de los surcos y lóbulos del cerebelo (reproducido de Carpenter, 1964).

La corteza del cerebelo tiene muchos pliegues o folias, que están separadas por numerosas cisuras transversas. Cada folia tiene un centro de sustancia blanca 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).

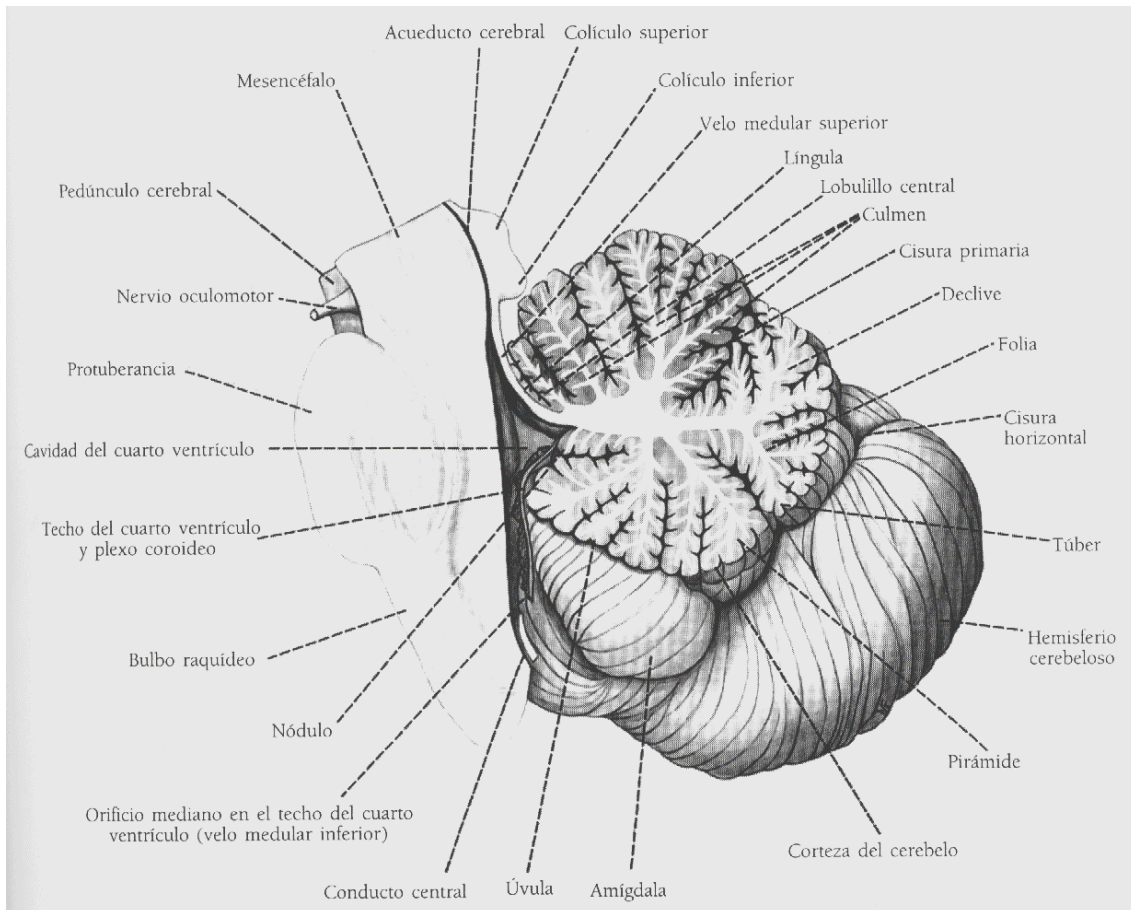


Figura 2. Corte sagital medial a través del cerebelo y tronco cerebral (reproducido de Snell, 1997).

2.1.2. Estructura interna

La estructura interna del cerebelo está constituida por sustancia gris y sustancia blanca. La primera cubre la superficie del cerebelo como una corteza y también se halla en pequeñas agregaciones denominados núcleos intracerebelosos o núcleos cerebelosos profundos.

2.1.2.1. Corteza cerebelosa. Presenta una estructura uniforme, pudiéndose dividir en tres capas: la capa molecular, la capa de células de Purkinje y la capa granulosa (figura 3).

Capa molecular: es la capa más externa de la corteza y contiene dos tipos de neuronas, la célula estrellada externa y la célula en cesta interna. Se encuentran diseminadas entre las arborizaciones dendríticas y numerosos axones que corren paralelos al eje mayor de las folias. También hay células neurogliales entre estas estructuras.

Capa de células de Purkinje: las células de Purkinje son grandes neuronas de Golgi tipo I, que tienen forma de vasija y están dispuestas en una sola capa. Las dendritas se dirigen a 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 dirigen 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.

Capa granulosa: está llena de células pequeñas, de escaso citoplasma, que dan origen a cuatro o cinco dendritas. Estas dendritas tienen terminaciones como garras que hacen contacto sináptico con aferencias de fibras musgosas. El axón de cada célula granulosa pasa a la capa molecular, donde se bifurca en forma de T (fibras paralelas) y hace sinapsis con las células de Purkinje (espinas dendríticas). En esta capa también se encuentran células neurogliales y células de Golgi. 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.

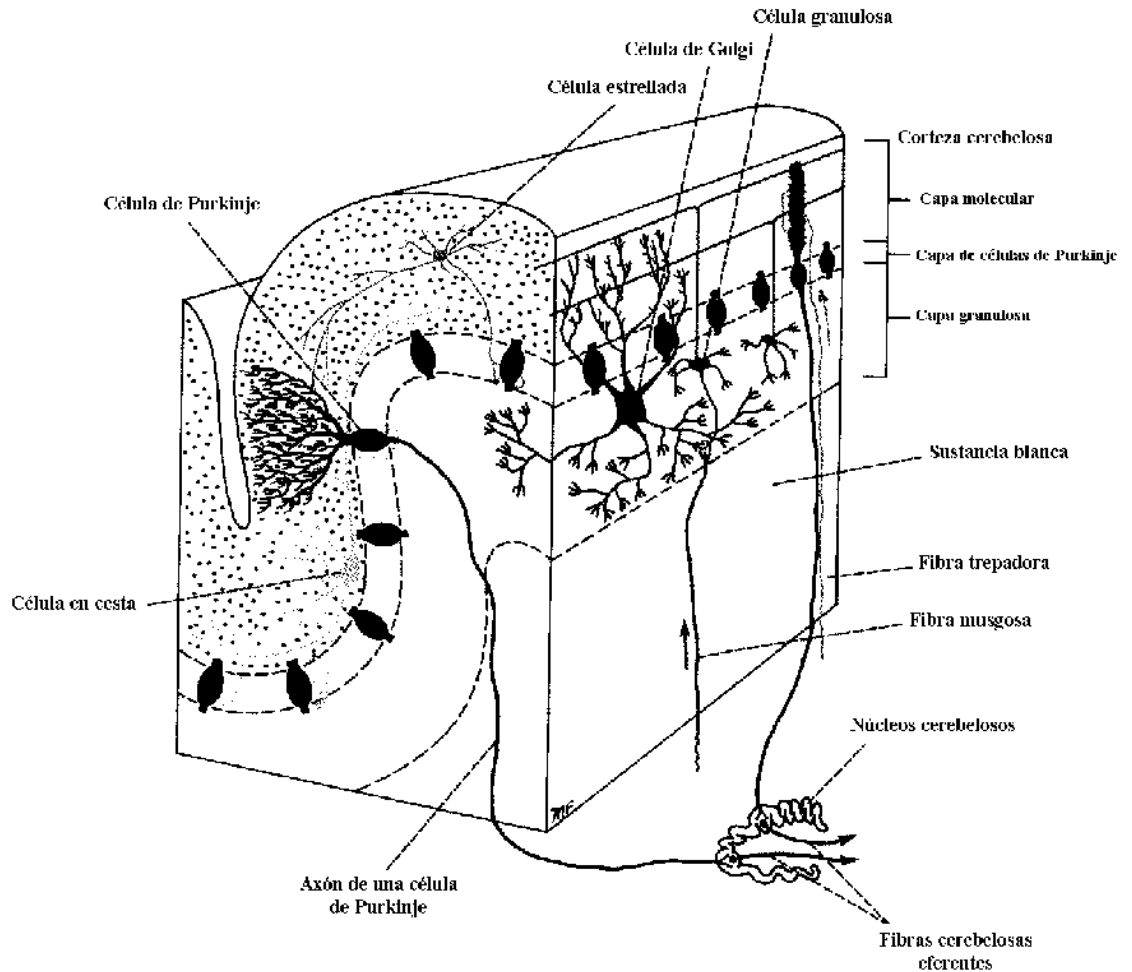


Figura 3. Organización celular y funcional de la corteza cerebelosa. Las flechas indican la dirección que toman los impulsos nerviosos (reproducido de Snell, 1997)

2.1.2.2. Núcleos intracerebelosos

A cada lado de la línea media del cerebelo, incluidas en la sustancia blanca, se encuentran cuatro masas de sustancia gris. Están compuestas por grandes neuronas multipolares con dendritas que tienen ramificaciones simples. Sus axones forman la eferencia cerebelosa, en los pedúnculos cerebelosos superiores e inferiores. En el sentido lateral-medial, estos núcleos son el núcleo dentado, emboliforme, globoso y del fastigio (o del techo) (figura 4). En los mamíferos inferiores los núcleos globoso y emboliforme forman una estructura única conocida como núcleo interpósito.

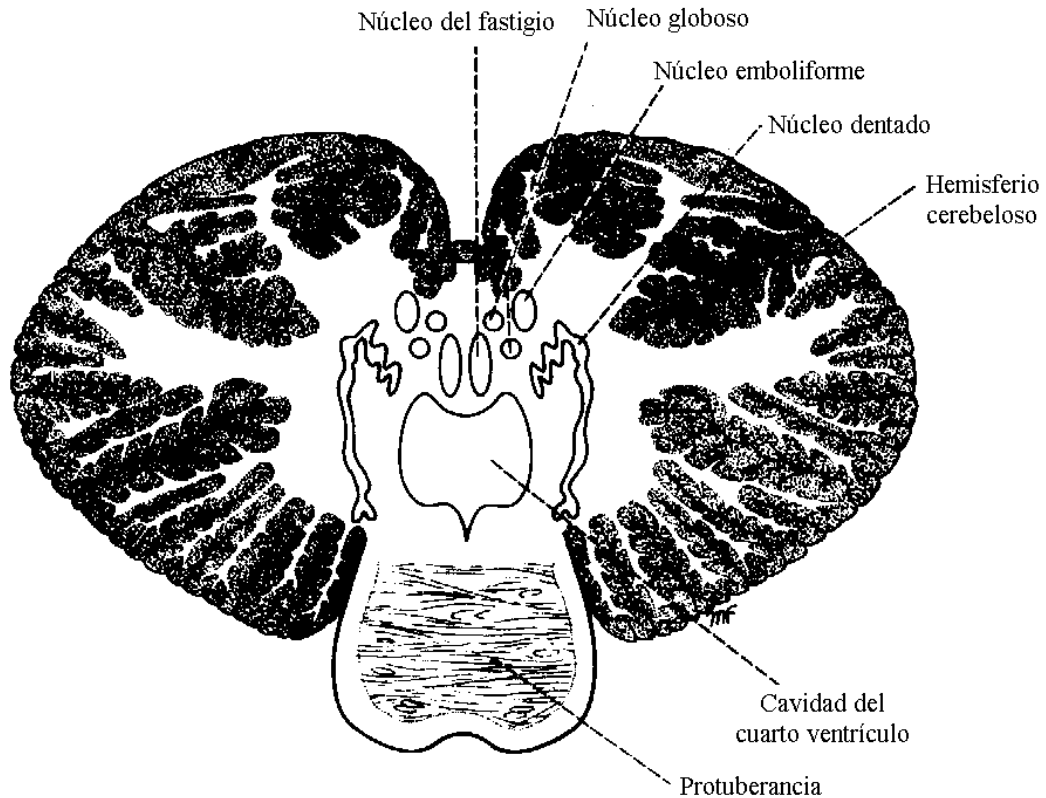


Figura 4. Posición de los núcleos intracerebelosos (reproducido de Snell, 1997)

Núcleo dentado: es el más grande de los núcleos cerebelosos y está ubicado en la sustancia blanca de cada hemisferio cerebeloso. Tiene forma de bolsa arrugada, con la abertura (hilio) hacia el lado interno. El interior de la bolsa está lleno de sustancia blanca formada por fibras eferentes, que abandonan el núcleo para formar gran parte del pedúnculo cerebeloso superior. Presenta carácter de núcleo solamente en los mamíferos y adquiere mayores proporciones en el ser humano y en los monos antropoides, pudiéndose diferenciar en éstos dos partes, una dorsomedial más antigua y otra ventrolateral mayor y más reciente (Carpenter, 1964; Leiner et al, 1986).

Núcleo emboliforme: es ovoide y está ubicado medialmente al núcleo dentado, cubriendo parcialmente su hilio.

Núcleo globoso: consiste en uno o más grupos de células redondeadas que se ubican medialmente al núcleo emboliforme.

Núcleo del fastigio: se ubica cerca de la línea media, en el vermis y próximo al techo del IV ventrículo; es más grande que el núcleo globoso.

2.1.2.3. Sustancia blanca

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 fibra: 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.

Fibras eferentes: las eferencias del cerebelo comienzan en los axones de las células de Purkinje que, 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 floculonodular y en partes del vermis pasan por alto los núcleos cerebelosos y abandonan el cerebelo sin hacer sinapsis.

2.1.2.4. Pedúnculos cerebelosos

El cerebelo está relacionado con otras partes del sistema nervioso central a través de tres pares de pedúnculos o haces de fibras.

Pedúnculo cerebeloso inferior: conecta el cerebelo con el bulbo raquídeo. Está formado principalmente por fibras aferentes: los tractos espinocerebeloso posterior, cuneocerebeloso, olivocerebeloso, reticulocerebeloso y vestibulocerebeloso. Los tractos que abandonan el cerebelo en el pedúnculo cerebeloso inferior son las fibras cerebelovestibulares y cerebelorreticulares.

Pedúnculo cerebeloso medio: es el más grande de los tres pedúnculos. Está formado por las fibras transversales de la protuberancia, las cuales nacen de las neuronas de los núcleos pontinos de la protuberancia y atraviesan la línea media, pasando hacia el pedúnculo medio opuesto para llegar a la corteza del neocerebelo del hemisferio contralateral. Por lo tanto, el pedúnculo cerebeloso medio está formado por una vía corticopontocerebelosa extensa.

Pedúnculo cerebeloso superior: conecta el cerebelo con el mesencéfalo. Es el fascículo eferente más voluminoso del cerebelo y está formado por fibras de los núcleos dentado, emboliforme y globoso. Además contiene fibras aferentes como el tracto espinocerebeloso anterior, las fibras rubrocerebelosas y las fibras tectocerebelosas.

2.1.3. Mecanismos corticales cerebelosos

Las fibras aferentes hacia el cerebelo entran a la corteza cerebelosa, pierden su vaina de mielina y terminan como fibras trepadoras o musgosas (figura 3), que son excitadoras de las células de Purkinje. Las fibras trepadoras son las fibras terminales de los tractos olivocerebelosos. Entran en la capa molecular de la corteza, donde se ramifican y hacen sinapsis 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 cesta adyacentes, así como con los núcleos cerebelosos profundos (Raymond et al, 1996). Por otra parte, las fibras musgosas, que son las fibras terminales de los demás tractos aferentes, ejercen un efecto excitador mucho más difuso. Tienen múltiples ramas, de modo que una sola fibra

musgosa puede estimular a miles de células de Purkinje a través de las células granulosas. También tienen ramas colaterales que terminan en los núcleos cerebelosos profundos.

La mayoría de los componentes del sistema nervioso central reciben *inputs* de los mismos núcleos a los que proyecta. Hasta hace poco se pensaba que el córtex cerebeloso era una de las escasas estructuras que no respondían a ese principio. Sin embargo, hallazgos recientes muestran que el córtex cerebeloso recibe aferencias procedentes de los núcleos intracerebelosos; son las denominadas fibras nucleocorticales. Gran parte de estas fibras son colaterales de las neuronas de *output* que nacen en los núcleos intracerebelosos y se dirigen a al exterior del cerebelo. Las proyecciones nucleocorticales tienen terminales musgosas y sus funciones no se han determinado todavía (Gilman et al, 1981).

La eferencias cerebelosas las constituyen las células de Purkinje. Por medio de sus axones ejercen un efecto inhibitor sobre los núcleos intracerebelosos y vestibulares. La función del resto de las células de la corteza cerebelosa, es decir de las células estrelladas externas, en cesta y de Golgi, parece ser que consiste en servir como interneuronas inhibitoras. Se cree que limitan el área de corteza excitada y el grado de excitación de las células de Purkinje.

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 cerebelosas

Las principales aferencias al cerebelo, procedentes de la corteza cerebral, médula espinal y nervio vestibular, se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Principales vías cerebelosas aferentes (adaptado de Snell, 1997)

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

2.2.1.1. 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 cerebrorreticulocerebelosa.

Vía corticopontocerebelosa: se trata de la principal vía de aferencia de la corteza cerebral al cerebelo. Las fibras corticopontinas nacen de los diferentes lóbulos cerebrales, tanto desde áreas sensitivomotoras como de asociación. 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 en los núcleos olivares inferiores. El patrón de organización de las fibras córtico-olivares no está claramente establecido, debido a una serie de inconsistencias entre unos estudios y otros (Gilman et al, 1981), sin embargo, las evidencias existentes apuntan hacia una representación bilateral (Snell, 1997). 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 medio e inferior. Esta conexión es importante en el control del movimiento voluntario. La información acerca de la iniciación del movimiento en la corteza cerebral probablemente es transmitida al cerebelo para que el movimiento pueda ser controlado y sea posible llevar a cabo los ajustes apropiados de la actividad muscular.

2.2.1.2. Fibras aferentes cerebelosas desde la médula espinal

La médula espinal envía información al cerebelo por tres vías: el tracto espinocerebeloso anterior, el tracto espinocerebeloso posterior y el tracto cuneocerebeloso. Estas fibras aferentes conducen, sobre todo, impulsos de los receptores de estiramiento de los músculos y tendones. Sin embargo, los experimentos electrofisiológicos realizados en diversas especies animales, han revelado que los

impulsos exteroceptivos, tales como el tacto, también llegan al cerebelo, aunque las vías que los conducen no son totalmente conocidas (Carpenter, 1964). La proyección de estos impulsos está organizada somatotópicamente, de manera definida.

Tracto espinocerebeloso anterior: los axones ingresan en la médula espinal desde el ganglio de la raíz posterior y hacen sinapsis con las neuronas del núcleo dorsal (columna de Clark), en la base del asta gris posterior. La mayor parte de los axones de estas neuronas cruzan hacia el lado opuesto y ascienden por el cordón blanco contralateral, mientras que algunos ascienden por el cordón blanco lateral del mismo lado. Las fibras ingresan en el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso superior y terminan como fibras musgosas en la corteza cerebelosa. También hay ramas colaterales que terminan en los núcleos cerebelosos profundos. Se cree que las fibras que se cruzan hacia el lado opuesto en la médula espinal vuelven a cruzarse dentro del cerebelo, de modo que el área terminal es ipsilateral a las células de origen. Aproximadamente un 15% de los axones finalizan bilateralmente (Carpenter, 1964). Este haz de fibras se encuentra en todos los segmentos de la médula espinal y sus fibras 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 y la aponeurosis superficial a través de este tracto.

Tracto espinocerebeloso posterior: los axones entran en la médula espinal desde el ganglio de la raíz posterior e ingresan en el asta gris posterior, donde hacen sinapsis con las neuronas de la columna de Clark. Los axones de estas neuronas ingresan en la parte posterolateral del cordón blanco lateral del mismo lado y ascienden hacia el bulbo raquídeo. A esa altura, el tracto ingresa en el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso inferior y termina en la corteza cerebelosa (ipsilateral mayoritariamente), como fibras musgosas. También hay ramas colaterales que terminan en los núcleos cerebelosos profundos. Este tracto transmite información musculoarticular desde los husos musculares, los órganos tendinosos y los receptores articulares del tronco y las extremidades inferiores.

Tracto cuneocerebeloso: estas fibras nacen en el núcleo cuneiforme del bulbo raquídeo. Sin embargo, al igual que en los dos casos anteriores, vamos a analizar su origen desde los ganglios de las raíces posteriores de la médula espinal. Los axones pasan directamente al cordón blanco posterior del mismo lado y se dividen en ramos ascendentes largos y ramos descendentes cortos. Ambos intervienen en los reflejos intersegmentarios y, además, muchas de las fibras ascendentes largas ascienden ipsilateralmente por el cordón blanco posterior, constituyendo los fascículos grácil y cuneiforme. Terminan haciendo sinapsis en los núcleos grácil y cuneiforme del bulbo raquídeo, de donde parten las fibras arciformes internas y las fibras arciformes externas posteriores. Las fibras arciformes internas se decusan y constituyen el lemnisco medial, dirigiéndose al tálamo (núcleo ventroposterolateral) y finalmente al área somatosensorial de la corteza cerebral. Las fibras arciformes externas posteriores constituyen el tracto cuneocerebeloso e ingresan en el hemisferio cerebeloso, a través del pedúnculo cerebeloso inferior. Terminan como fibras musgosas en la corteza cerebelosa ipsilateral. También hay ramas colaterales que terminan en los núcleos cerebelosos profundos. El tracto cuneocerebeloso recibe información musculoarticular desde los husos musculares, los órganos tendinosos y los receptores articulares de la extremidad superior y la parte superior del tórax.

2.2.1.3. Fibras aferentes cerebelosas desde el nervio vestibular

El nervio vestibular envía muchas fibras aferentes directamente hacia el cerebelo, a través del pedúnculo cerebeloso inferior del mismo lado. Otras fibras aferentes vestibulares se dirigen primero hacia los núcleos vestibulares del tronco encefálico, donde hacen sinapsis y relevo hacia el cerebelo, también a través del pedúnculo cerebeloso inferior ipsilateral. Todas las aferencias procedentes del oído interno terminan como fibras musgosas en el lóbulo floculonodular.

Otras fibras aferentes

También se encuentran en estudio otras muchas 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 hacen

referencia a 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 *target* final 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, diferenciadas morfológicamente por las características de sus fibras terminales (musgosas y trepadoras), recientemente se ha descrito un tercer tipo de aferencia, las fibras aminérgicas. Sus características morfológicas son diferentes a las anteriores. Se pueden 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 intracerebelosos (Gilman et al, 1981). También se han obtenido hallazgos recientes de inervación dopaminérgica del cerebelo (Panagapoulos et al, 1991). Sin embargo, estas aferencias se encuentran aún en fase de estudio, con evidencias obtenidas, mayoritariamente, en especies animales inferiores.

2.2.2. Fibras eferentes cerebelosas

Toda la eferencia de la corteza cerebelosa se inicia en 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 del

cerebelo. Sin embargo, algunos axones de células de Purkinje salen directamente del córtex cerebeloso, hacia el complejo vestibular. 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. A partir de este patrón de proyecciones corticonucleares, se puede realizar una división funcional del cerebelo en tres áreas sagitales longitudinales: el área medial (vermicular), intermedia (paravermicular) y lateral (figura 5). Sus eferencias se proyectan al complejo vestibular y formación reticular, al núcleo rojo y al tálamo, respectivamente.

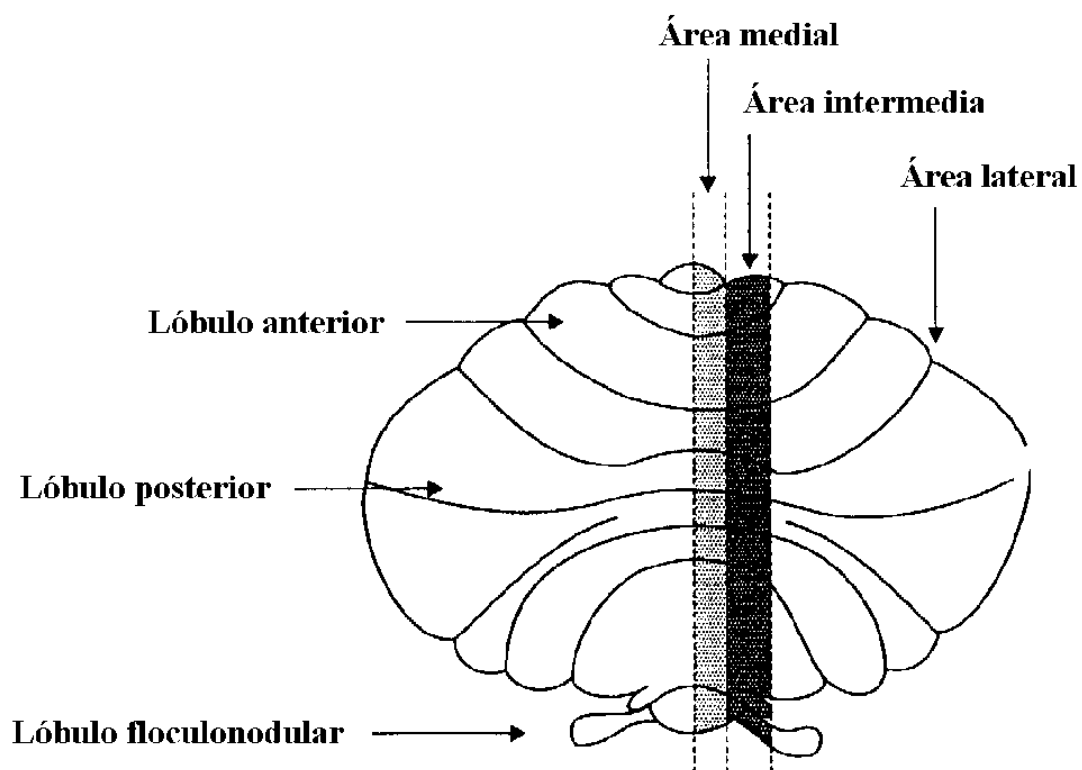


Figura 5. Representación esquemática del cerebelo y sus subdivisiones longitudinales, en función del patrón de proyecciones corticonucleares (adaptado de Thompson y Day, 1993)

A continuación, describiremos las principales vías cerebelosas eferentes (tabla 2). En la exposición, nos guiaremos por el esquema básico descrito (Snell, 1997), aunque también recogeremos, en un último apartado, otras vías eferentes que se encuentran en fase de estudio.

Tabla 2. Principales vías cerebelosas eferentes (adaptado de Snell, 1997)

Vía	Función	Origen	Destino
Globo emboliforme-rúbrica	Influye en la actividad motora homolateral	Núcleo globo y emboliforme	Hacia el núcleo rojo contralateral, luego a través del tracto rubroespinal cruzado hacia las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal
Dentotalámica	Influye en la actividad motora homolateral Posible función cognitiva, en estudio	Núcleo dentado	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)
Fastigiovestibular	Influye en el tono de los músculos extensores homolaterales	Núcleo fastigio	Principalmente hacia los núcleos vestibulares laterales contralaterales; el tracto vestibuloespinal hacia las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal
Fastigiorreticular	Influye en el tono muscular homolateral	Núcleo fastigio	Hacia las neuronas de la formación reticular; el tracto reticuloespinal hacia las neuronas motoras homolaterales en la médula espinal

Vía fastigiovestibular: los axones de las neuronas del núcleo del fastigio discurren a través del pedúnculo cerebeloso inferior y terminan proyectándose en el núcleo vestibular de ambos lados. Recuérdese que algunos axones de las células de Purkinje, procedentes también del córtex vermicular (mayoritariamente lóbulo anterior y floculonodular), se proyectan directamente hacia el núcleo vestibular. Las neuronas de este núcleo forman el tracto vestibuloespinal. El núcleo del

fastigio ejerce una influencia facilitadora, principalmente, sobre el tono muscular extensor homolateral.

Vía fastigiorreticular: los axones de las neuronas del núcleo del fastigio discurren a través del pedúnculo cerebeloso inferior y terminan haciendo sinapsis con neuronas de la formación reticular. Los axones de estas neuronas influyen en la actividad motora segmentaria 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. Terminan haciendo sinapsis con las células del núcleo rojo contralateral (región magnocelular), cuyos axones constituyen el tracto rubroespinal que, a su vez, también se decusa. De este modo, esta vía se cruza dos veces, haciendo que los núcleos globoso y emboliforme influyan sobre la actividad motora ipsilateral. Este sistema está vinculado, principalmente, con los mecanismos que facilitan la tonicidad de los músculos flexores del mismo lado.

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. Terminan haciendo sinapsis con las 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. Las neuronas motoras corticales transmiten sus impulsos a través del tracto corticoespinal, influyendo finalmente sobre la actividad motora del mismo lado de las células de origen. Recientemente, se ha demostrado que las proyecciones del núcleo dentado al tálamo no se limitan a la región ventrolateral, sino que también existen conexiones con otros núcleos talámicos, tales como el núcleo dorsomedial, núcleo centro mediano, núcleo ventral anterior, posterolateral, 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; Shmahmann, 1991).

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. Es por ello que los trataremos, con más detalle, en el apartado dedicado a este tema.

También hay algunas evidencias a favor de la existencia de algunas fibras que ascienden ipsilateralmente, es decir que no se decusan antes de llegar al tálamo, sin embargo, se trata de una cuestión muy controvertida (Gilman et al, 1981)

Otras fibras eferentes

Hasta aquí hemos desarrollado, principalmente, las conexiones del núcleo fastigio con los núcleos del tronco cerebral, de los núcleos globoso y emboliforme con el núcleo rojo y las proyecciones del núcleo dentado a la corteza cerebral, siguiendo el guión propuesto por Snell, en la última edición de su publicación *Neuroanatomía Clínica* (1997). A continuación vamos a señalar algunos datos, de mayor o menor controversia, que no se incluyen en esta obra y que, sin embargo, resultan especialmente interesantes.

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. Algunos autores consideran que las neuronas de la región parvocelular se dirigen al tálamo y, posteriormente a la corteza cerebral (Carpenter, 1964). Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que la proyección del núcleo dentado al núcleo rojo no forma parte de una vía dentado-rubrotalámica, ya que no existen las supuestas conexiones de la región parvocelular del núcleo rojo con el tálamo (Gilman et al, 1981). Por tanto, la vía dentotalámica es directa, tal como la hemos presentado en párrafos anteriores. 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 neostriado 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 (Snider et al, 1976; Botez et al, 1993). Estas eferencias se encuentran aún 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, 1996; 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).

2.3 FUNCIONES DEL CEREBELO

Tradicionalmente se ha considerado que el cerebelo es una estructura que contribuye principalmente al control y coordinación del movimiento. Sin embargo, más recientemente han ido surgiendo, por una parte, una serie de evidencias acerca del papel del cerebelo en el aprendizaje motor y en la adaptación del *output* motor. Y, por otra parte, existe una controversia acerca del papel del cerebelo en las funciones cognitivas.

2.3.1. Funciones motoras

Las evidencias a favor de la participación del cerebelo en el control motor se basan en varias líneas de investigación, que resumimos a continuación.

2.3.1.1. Evidencias anatómicas e investigación animal

Las evidencias anatómicas son numerosas y ya han sido descritas en el apartado dedicado a las conexiones del cerebelo. Entre ellas se encuentra el hecho de que la información que parte del cerebelo alcanza regiones motoras y premotoras de la corteza cerebral, regiones que, a su vez, son fuente relevante de información hacia el cerebelo. Asimismo, son profusas las eferencias espinales del cerebelo.

Los estudios neurofisiológicos han mostrado que la actividad de las neuronas del cerebelo se relaciona frecuentemente con patrones de movimiento. De hecho, se ha podido establecer un mapa corporal, más o menos completo, en cada uno de los núcleos del fastigio, interpósito y dentado. Además, parece ser que cada núcleo intracerebeloso controla un aspecto diferente o modalidad del movimiento para todo el mapa corporal (Thach et al, 1992; Thach, 1997).

Por otra parte, Thach, Goodkin y Keating han observado que las lesiones cerebelosas alteran más los movimientos complejos que los simples, sugiriendo que el

principal papel del cerebelo es el de combinar (mediante mecanismos de aprendizaje) los movimientos aislados (Thach et al, 1992).

2.3.1.2. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional

Tal como se puede prever a partir del conocimiento de la anatomía y conexiones del cerebelo, los estudios de neuroimagen funcional, con técnicas como la *PET*, han evidenciado activación del hemisferio cerebeloso ipsilateral al miembro en movimiento, durante la realización de tareas motoras. Estas tareas también activan el córtex sensitivomotor contralateral. Sin embargo, cuando la tarea requiere planificación y coordinación motora fina el incremento de actividad es bilateral, tanto en el cerebelo como en las áreas motoras suplementarias y premotoras laterales (Friston et al, 1992; Jenkins et al, 1994).

La flexión repetida del hombro, en oposición a movimientos más distales del brazo y de la mano, activa el vermis superior, y los movimientos oculares sacádicos también producen un incremento en el flujo sanguíneo del vermis (Jenkins y Frackowiak, 1993). Asimismo, se ha demostrado la implicación de la parte medial del cerebelo en aspectos motores básicos de la producción del habla, tales como mover la boca (Fox et al, 1985).

2.3.1.3. Estudios clínicos

Se ha constatado que el daño en el cerebelo, tanto de tipo focal como degenerativo, causa un importante deterioro en el control motor y su coordinación. Estas alteraciones ya fueron descritas durante la Primera Guerra Mundial por Gordon Holmes, concluyendo que las principales manifestaciones de las lesiones cerebelosas en humanos eran la ataxia y el temblor intencional. Holmes también describió otras alteraciones adicionales en estos pacientes como son la dificultad para iniciar o detener el movimiento, movimientos oculares anormales y disartria. A grandes rasgos podemos diferenciar dos síndromes cerebelosos, en función de la localización de la lesión:

Síndrome del vermis: la causa más frecuente es el meduloblastoma del vermis en los niños. El compromiso del lóbulo floculonodular produce signos y

síntomas relacionados con el sistema vestibular. Dado que el vermis es único e influye sobre las estructuras de la línea media, la incoordinación muscular afecta a la cabeza y el tronco, y no a las extremidades. Se produce una tendencia a la caída hacia delante o hacia atrás, así como dificultad para mantener la cabeza quieta y en posición erecta. También puede haber dificultad para mantener el tronco erecto.

Síndrome del hemisferio cerebeloso: la causa de este síndrome puede ser un tumor o una isquemia en un hemisferio cerebeloso. En general, los síntomas y signos son unilaterales y afectan a los músculos ipsilaterales al hemisferio cerebeloso enfermo. Están alterados los movimientos de las extremidades, especialmente de los brazos. A menudo, se produce oscilación y caída hacia el lado de la lesión. También son hallazgos frecuentes la disartria y el nistagmo.

Para nosotros tiene un especial interés la disartria atáxica por la relación que puede tener con funciones lingüísticas superiores. Se produce más frecuentemente como consecuencia de lesiones en la región vermicular y paravermicular superior anterior, en el área de irrigación de la arteria cerebelosa superior. También existen evidencias de una mayor incidencia de disartria tras lesiones cerebelosas izquierdas que derechas (Fiez y Raichle, 1997).

Con respecto a la lateralización del daño cerebeloso y su correlato motor, Gómez Beldarrain y colaboradores (1997) observaron alteraciones bimanuales, en una tarea de coordinación motora fina, independientemente del lado de la lesión, cuando ésta era reciente. Cuando la lesión era antigua, afectaba a ambas manos si era derecha y sólo a la mano izquierda si la lesión estaba en ese mismo lado.

2.3.2. Aprendizaje motor

Desde finales de los años 60 se han desarrollado diversas teorías, implicando al cerebelo en el aprendizaje de destrezas motoras. El trabajo de autores como Marr, Eccles e Ito han convertido esta idea en una de las más atractivas hipótesis sobre la función del cerebelo. Estas teorías postulan que el cerebelo no participa tanto en la adquisición de una secuencia de movimientos como en el que éstos aparezcan fluidos y

diestros (Marr, 1969; Eccles, 1977; Ito et al, 1982). Se basan en datos anatómicos y fisiológicos, sin embargo, su comprobación en el laboratorio no ha sido fácil debido a la dificultad para diferenciar las deficiencias de aprendizaje de las meras incapacidades motoras (Mediavilla et al, 1996). En cualquier caso, la función precisa del cerebelo en el movimiento y en el aprendizaje sigue siendo controvertida.

El aprendizaje motor es un fenómeno complejo que se caracteriza por ser implícito y no directamente accesible a la consciencia. Algunos autores diferencian distintos componentes, como son el aprendizaje motor adaptativo y el aprendizaje de destrezas motoras (Sanes et al, 1990). Esta distinción puede ser conceptualmente útil para interpretar los resultados que se obtienen y para entender la diversidad de funciones que se pueden englobar bajo este epígrafe.

El aprendizaje motor adaptativo se refiere a un cambio en la ejecución motora que responde a modificaciones estímulares y/o ambientales, pero que no supone una nueva capacidad del sistema motor, sino el perfeccionamiento de una ya existente. Está íntimamente relacionado con la mejora de la coordinación motora. Son ejemplos clásicos el condicionamiento parpebral y la adaptación del reflejo vestibulo-ocular (*VOR*). El aprendizaje de destrezas motoras sí implica la adquisición de una nueva capacidad, la puesta en marcha de un nuevo plan motor, con una secuencia única de acciones, tanto temporal como espacial. Aprender a tocar el piano o montar en bicicleta son ejemplos de este tipo de aprendizaje motor.

A continuación vamos a resumir las principales evidencias existentes a favor de la implicación del cerebelo en estas funciones, desde los distintos campos de investigación.

2.3.2.1 Evidencias anatómicas e investigación animal

Una de las pruebas más concluyentes de la implicación del cerebelo en el aprendizaje se ha obtenido a través del estudio del condicionamiento clásico de la membrana nictitante de los conejos. Un soplo de aire sirve como estímulo incondicionado (EI) y produce la respuesta refleja de parpadeo, consistente en la

retracción del globo ocular, cierre del párpado externo y deslizamiento de la membrana nictitante. Si el EI se acompaña repetidamente de un estímulo inicialmente neutro, como puede ser un tono o una luz, éste se convierte en un estímulo condicionado (EC) y gradualmente provocará, por sí solo, una respuesta condicionada. La respuesta aprendida/condicionada será similar a la respuesta incondicionada y se producirá incluso en ausencia del EI.

Thompson y colaboradores (1984) desarrollaron la idea de que este movimiento aprendido podía depender del cerebelo y comprobaron que pequeñas lesiones situadas en el núcleo interpósito anterior interrumpían el condicionamiento de la membrana nictitante, sin afectar a la respuesta incondicionada (ver revisión en Thompson, 1991). También está implicado el lóbulo anterior de la corteza cerebelosa y, puede que también otras áreas corticales cerebelosas (Raymond et al, 1996).

Otra forma de aprendizaje motor adaptativo es el que se produce en relación al reflejo vestíbulo-ocular (*VOR*). Cuando la cabeza de un organismo gira hacia un lado, el *VOR* genera unos movimientos compensatorios de los ojos en la dirección opuesta. La amplitud de la rotación ocular es la adecuada para impedir que la imagen se mueva o desaparezca de la retina. Si el *VOR* falla en la estabilización de las imágenes, el movimiento ocular se ajusta a través del aprendizaje. Por ejemplo, si una persona se coloca unas lentes de aumento, el *VOR* se volverá demasiado corto. Cada giro de la cabeza se asociará al movimiento de las imágenes en la retina y esta asociación provocará un aumento gradual del *VOR* hasta que las imágenes se vuelvan a estabilizar (Raymond et al, 1996). La plasticidad de esta respuesta requiere la participación del cerebelo, ya que se ha demostrado que la ablación bilateral del flóculo impide las modificaciones del *VOR* (Lisberger, 1988).

Es importante señalar que las vías motoras de cada una de estas respuestas condicionadas se encuentran en estructuras extracerebelosas: en el núcleo rojo y otros núcleos del tronco cerebral en el caso del condicionamiento parpebral, y en los núcleos vestibulares y otros núcleos del tronco en el caso del *VOR*. Esto quiere decir que las lesiones del cerebelo no alteran el parpadeo ni la realización de movimientos oculares en sí mismos.

Otra evidencia a favor del papel del cerebelo en el aprendizaje motor, concretamente de la corteza cerebelosa, la aportan los estudios electrofisiológicos de Gilbert y Thach (1977). Estos autores detectaron una actividad eléctrica en las células de Purkinje, propia del *input* de las fibras trepadoras, durante una tarea de adaptación motora, en la que los animales debían modificar la actividad muscular para mantener una postura relativamente estática (Sanes et al, 1990).

2.3.2.2. Estudios con técnicas de neuroimagen funcional

En general, los estudios con técnicas de neuroimagen funcional (*PET* y, en menor medida, RMf) han evidenciado cambios en la actividad del cerebelo en las distintas fases del aprendizaje motor. La mayoría de los investigadores postulan la existencia de 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; Imamizu et al, 2000).

Jenkins et al (1994) utilizaron la técnica de *PET* con activación para estudiar la anatomía funcional del aprendizaje de secuencias motoras en sujetos neurológicamente normales. Los sujetos debían aprender, por ensayo-error, a pulsar una secuencia de teclas, utilizando un *feed-back* auditivo. Se adquirieron tres imágenes: una imagen basal (en estado de reposo), una durante la ejecución de una secuencia sobreaprendida, y otra mientras el sujeto aprendía una secuencia nueva. Las imágenes adquiridas durante la ejecución de una secuencia motora sobreaprendida y las adquiridas durante el aprendizaje de una secuencia nueva mostraron patrones diferentes de hipo- e hiperactividad metabólica en varias regiones corticales y subcorticales. Concretamente, el cerebelo mostró un incremento en el flujo sanguíneo cerebral regional bilateral en ambas condiciones, pero fue más extenso y más intenso durante el aprendizaje de una secuencia motora nueva.

El decremento que se produce en el flujo sanguíneo cerebeloso a medida que progresa el aprendizaje motor es, generalmente, interpretado como un indicio de que el cerebelo está implicado en el proceso de aprendizaje pero no en el almacenamiento de la información. A pesar de ello, Imamizu y sus colaboradores quisieron poner a prueba, en

un reciente estudio con RMf, la hipótesis de que en el cerebelo sí se almacenan los modelos internos adquiridos, concretamente del uso de una herramienta (Imamizu et al, 2000). En la condición de línea base, pidieron a 10 sujetos normales que siguieran, con el cursor, un estímulo en la pantalla, manejando un ratón. En la condición experimental el cursor estaba rotado 120° con respecto al centro de la pantalla, con lo cual se generaba una nueva condición de manejo del ratón.

Durante la tarea de línea base (seguimiento), se produjo un incremento en la actividad metabólica en las partes superior e inferior del lóbulo anterior del hemisferio derecho, ipsilateral a la mano que ejecutaba la tarea. Durante el período de aprendizaje de la condición experimental, registraron un incremento bilateral de la actividad en amplias regiones del cerebelo lateral, cerca del surco superior posterior. Esta activación disminuía a medida que se repetían los ensayos, en paralelo a la reducción del número de errores. Sin embargo, en la última sesión de aprendizaje persistía la actividad en determinadas regiones, que no coincidían con las que se activaban en la condición de línea base. Es por ello que los autores proponen que esa actividad remanente representa el modelo interno que el sujeto ha adquirido tras los sucesivos ensayos de aprendizaje.

Imamizu y sus colaboradores enfatizan el hallazgo de la bilateralización de la actividad cerebelosa relacionada con el aprendizaje y la representación de los modelos internos, independientemente de la correspondencia ipsilateral entre el aparato motor y el cerebelo. Además destacan que los modelos internos de los objetos y su uso parecen residir en las partes filogenéticamente más nuevas del cerebelo (Imamizu et al, 2000).

En esta misma línea, van Mier y sus colaboradores habían estudiado anteriormente, con *PET*, los cambios que se producen en la actividad cerebral durante el aprendizaje motor, en función de la mano de ejecución y la práctica (van Mier et al, 1994, 1995, 1998). Utilizaron tareas de seguimiento de laberintos y cuadrados. Observaron que las únicas áreas de activación que variaban de lado en función de la mano utilizada eran el área motora primaria y el cerebelo anterior. La ejecución con la mano derecha activaba, principalmente, el área motora primaria izquierda y el cerebelo anterior derecho, mientras que la ejecución con la mano izquierda activaba las mismas regiones en el hemisferio opuesto. Las demás áreas activadas (áreas motoras

secundarias, somatosensoriales, parietales, córtex frontal inferior, tálamo y diversas regiones cerebelosas) mostraban una activación común para la ejecución con cualquiera de las dos manos. Los autores concluyeron, al igual que harían posteriormente Imamizu y sus colaboradores, que debe existir una codificación abstracta de esta información, que es independiente de la ejecución motora en sí misma. Por otra parte, observaron cambios en la localización de la activación, de unas áreas a otras, en función de la práctica en la ejecución de la tarea; concretamente, hallaron patrones de activación relacionados con tareas nuevas en áreas premotoras y parietales derechas, y en el hemiserebelo izquierdo. Es decir, estas regiones mostraron un mayor incremento de la actividad metabólica durante el proceso de aprendizaje, produciéndose un decremento una vez que los sujetos habían aprendido el procedimiento. En cambio, con la práctica, la región con mayor actividad era el área motora suplementaria.

Por otra parte, también hay resultados negativos, bien en el sentido de que no confirman la activación cerebelosa durante las tareas de aprendizaje motor, o bien porque objetivan un incremento de la actividad metabólica de esta estructura a medida que progresa el aprendizaje. Grafton y sus colaboradores utilizaron una tarea de persecución de un rotor, la cual también requiere un movimiento continuo de seguimiento (Grafton et al, 1992). Objetivaron, mediante *PET*, un incremento progresivo en la actividad del cerebelo anterior, ipsilateral a la mano utilizada, a medida que se producía el aprendizaje. Sin embargo, los autores especularon con la posibilidad de que podría haberse producido un decremento si la situación experimental hubiera durado más tiempo. Por otro lado, miembros de este mismo grupo de investigación estudiaron la actividad metabólica cerebral durante la realización de tareas seriales de tiempo de reacción, pero no observaron cambios en la actividad del cerebelo (Grafton et al, 1995).

2.3.2.3. Estudios clínicos

Dentro de este apartado vamos a analizar una serie de trabajos sobre aprendizaje motor realizados bien con pacientes con degeneración cerebelosa y olivopontocerebelosa, de origen hereditario y esporádico (Topka et al, 1993; Deuschl et al, 1996; Sanes et al, 1990; Pascual-Leone et al, 1993); o bien con patologías

cerebelosas focales (Weiner et al, 1983; Timmann et al, 1998; Molinari et al, 1997b; Gómez Beldarrain et al, 1998).

Los resultados obtenidos en la investigación animal con respecto al condicionamiento de la respuesta parpebral se han confirmado en estudios clínicos. Topka et al (1993) observaron graves alteraciones en los pacientes con afectación cerebelosa y olivopontocerebelosa, tanto en la adquisición de la respuesta condicionada, como en la temporalización de la misma con respecto al EC. Timmann y sus colaboradores observaron también una alteración en el condicionamiento clásico de la respuesta de parpadeo y flexión de una pierna, en el lado ipsilateral a una lesión cerebelosa (Timmann et al, 1998). La lesión, consecuencia de la presencia de un tumor y su posterior extirpación, se hallaba en la parte medial izquierda del cerebelo, abarcando la parte superior del vermis.

Otro trabajo sobre aprendizaje adaptativo es el de Weiner, Hallett y Funkenstein, quienes analizaron una muestra heterogénea de pacientes con disfunción cerebelosa. La condición experimental requería la adaptación visomotora de la conducta de señalar, como consecuencia del desplazamiento lateral de la visión. Este desplazamiento de la visión se producía por la colocación de unas lentes especiales con prismas. Los pacientes cerebelosos mostraron una nula o pobre adaptación, en contraste con sujetos con patologías localizadas en otras estructuras cerebrales, tales como ganglios basales y corteza (Weiner et al, 1983).

Deuschl et al (1996) estudiaron la adaptación mediante un procedimiento computarizado que registraba el ángulo de flexión/extensión del codo. El movimiento del antebrazo (que modificaba el ángulo del codo) ocasionaba el desplazamiento de un cursor en una pantalla de ordenador. El paciente debía desplazar ese cursor entre dos puntos. La dificultad estaba en que la relación entre el movimiento del brazo y el *feedback* visual iba cambiando, de modo que el sujeto tenía que adaptar la amplitud del movimiento en los sucesivos ensayos. Tal como se ha visto en otros estudios de adaptación motora, la curva de aprendizaje de los pacientes estaba alterada con respecto a los controles normales.

Sanes et al (1990) quisieron valorar tanto la adaptación motora como la adquisición de destrezas nuevas, en pacientes con degeneración cerebelosa pura y en pacientes con degeneración olivopontocerebelosa. Utilizaron tareas de seguimiento visomotor del contorno de figuras geométricas irregulares, en las condiciones de visión normal y de visión en espejo. Valoraron los cambios que se producen, con la repetición, en velocidad y en precisión. Los autores consideran que la adquisición de una destreza motora se produce cuando el incremento en la velocidad del movimiento no se produce a costa de una pérdida en precisión (Fitts, 1954), mientras que si éste es el caso, interpretan este cambio en la ejecución como adaptación motora.

En la condición de visión normal, los sujetos normales y los pacientes con degeneración olivopontocerebelosa mejoraron sus tiempos de ejecución a lo largo de los ensayos, pero también aumentaron el número de errores cometidos. Este resultado indica que se produjo una adaptación de la conducta motora, un cambio de estrategia, pero no una adquisición de una destreza nueva. En cambio, el grupo de pacientes con degeneración cerebelosa pura mostró una menor mejoría en el tiempo de ejecución que los controles normales, pero la pérdida en precisión también fue menos llamativa. Este efecto pudo tener relación con el hecho de que, paradójicamente, estos pacientes mostraban una mayor velocidad y más errores al comienzo del experimento, pudiendo el resultado indicar que no podían reducir más el tiempo de ejecución.

En la condición de visión en espejo, los pacientes con degeneración cerebelosa pura y los controles normales redujeron progresivamente el tiempo motor, sin incrementar el número de errores. Este resultado indica que se produjo la adquisición de una destreza nueva. En cambio, los pacientes con degeneración olivopontocerebelosa mostraron una mejoría significativamente inferior en el tiempo de ejecución (sin cambios en la precisión), lo cual se puede interpretar como un déficit en el aprendizaje motor, en la adquisición de una destreza nueva. Sin embargo, también hay que señalar que la precisión de estos sujetos fue mejor que la de los pacientes con degeneración cerebelosa pura y la de los controles normales, desde el primer ensayo. En este sentido, el resultado obtenido podría ser la consecuencia de un déficit en el procesamiento de la información visual, que conlleva que estos sujetos no se vean obligados a resolver el conflicto procedente de la información propioceptiva y visual.

Los resultados obtenidos en este estudio (Sanes et al, 1990) apoyan la hipótesis general de que el cerebelo está implicado en el aprendizaje motor. Sin embargo, es difícil interpretar el hecho de que los pacientes con afectación cerebelosa pura fallaran en la condición de visión normal (adaptación motora) y los pacientes con degeneración olivopontocerebelosa en la de visión invertida (adquisición de una destreza nueva). Los propios autores no descartan la posible influencia de los déficits motores y visuales, así como del pequeño tamaño de la muestra con degeneración olivopontocerebelosa ($n = 4$) y las diferencias iniciales en los niveles de ejecución.

Otro paradigma utilizado en el estudio del aprendizaje motor es la tarea serial de tiempos de reacción. Miembros del grupo de investigación del *NINDS* realizaron un estudio sobre el aprendizaje de secuencias motoras, mediante tareas seriales de tiempos de reacción (Pascual-Leone et al, 1993). Diseñaron diferentes condiciones experimentales, con el objeto de analizar el aprendizaje procedimental, la transferencia del conocimiento procedimental al declarativo y la utilización del conocimiento declarativo para mejorar la ejecución.

Utilizaron tareas de tiempos de reacción en las que hay cuatro estímulos (asteriscos de diferente localización espacial en la pantalla de un ordenador) y cuatro posibles respuestas (cuatro teclas de respuesta asociadas a cada uno de los estímulos). La secuencia temporal de los estímulos se repite y se espera que, con la práctica, se produzca un decremento de los tiempos de reacción del sujeto y una reducción en el número de errores (adquisición de destreza). Sin embargo, los pacientes con degeneración cerebelosa no mostraron una mejoría progresiva en su rendimiento, tal como era de esperar si se hubiera producido un aprendizaje procedimental.

Los pacientes también evidenciaron dificultades para adquirir un conocimiento declarativo de la secuencia presentada repetidamente, es decir, dificultades para captar la secuencia. Estas dificultades se manifestaban, incluso, cuando la presentación visual de las secuencias no requería una respuesta motora y cuando se les advertía, con anterioridad, de la posibilidad de que las secuencias se repitieran. Tampoco mostraron mejoría significativa en la ejecución una vez que tenían un conocimiento explícito de la secuencia estimular y, por tanto, de respuesta.

Al igual que en otros estudios sobre aprendizaje procedimental, no se puede descartar un posible efecto de la demanda motora de la tarea. Los propios autores reconocen que es posible que los pacientes, más lentos que los controles, estuvieran realizando la tarea al máximo de su capacidad motora, desde las primeras fases del experimento (Pascual-Leone et al, 1993). A favor de esta hipótesis está el hecho de que cuando se les proporcionaba a los sujetos un conocimiento declarativo previo acerca de la secuencia visual, este conocimiento no repercutía en una mayor rapidez en la ejecución. En cualquier caso, dado que los sujetos también tenían dificultades para adquirir un conocimiento declarativo de la secuencia, los autores sugieren la existencia de un déficit de secuenciación y temporalización interna. Proponen que el cerebelo es el responsable de ordenar los eventos temporalmente y de mantener esta secuencia temporal accesible en la memoria operativa. Consideran que este resultado es consistente con otros obtenidos previamente por Grafman et al (1992) en una tarea de planificación cognitiva, que también requiere el aprendizaje de procedimientos, así como con otros estudios que analizan la temporalización perceptiva o motora en relación con el cerebelo (Ivry et al, 1988; Ivry y Keele, 1989). En un estudio posterior, realizado con pacientes con lesiones vasculares unilaterales, Pascual-Leone y sus colaboradores señalan que la alteración del aprendizaje procedimental sólo afecta a la mano ipsilateral a la lesión cerebelosa. Este resultado sugiere que el cerebelo y/o sus conexiones cruzadas con áreas prefrontales tienen un papel crítico en este tipo de aprendizaje (Gómez Beldarrain et al, 1998)

Molinari y sus colaboradores también utilizaron una tarea serial de tiempos de reacción en el estudio del aprendizaje procedimental en una muestra de pacientes con lesiones cerebelosas focales unilaterales, de etiología heterogénea (Molinari et al, 1997b). Cinco pacientes mostraban lesiones izquierdas y tres pacientes lesiones derechas. Realizaron varios experimentos, con diferentes objetivos: 1) valorar el aprendizaje procedimental; 2) valorar el efecto de la longitud de la secuencia de estímulos; 3) analizar la habilidad para adquirir la secuencia mediante un *input* exclusivamente visual; 4) determinar la influencia del conocimiento declarativo de la secuencia sobre la ejecución; 5) evaluar el déficit motor, en una tarea simple de tiempo de reacción. Los resultados obtenidos permitieron a los autores concluir que el aprendizaje procedimental estaba muy alterado, independientemente de la mano utilizada, del lado de la lesión y del déficit motor que presentara el paciente. También

objetivaron dificultades para captar la secuencia y adquirir un aprendizaje declarativo de la misma, independientemente del lado de la lesión. La mayor gravedad de este último déficit vs la alteración en la ejecución de la secuencia indica que el rol de la circuitería cerebelosa reside en detectar y reconocer las secuencias, más que en planificarlas y ejecutarlas. Sin embargo, los pacientes de este estudio fueron perfectamente capaces de utilizar el conocimiento declarativo de la secuencia de estímulos para mejorar la ejecución. Este resultado contradice el obtenido por Pascual-Leone et al (1993), aunque se puede explicar por diferencias en la extensión y gravedad del daño cerebeloso (Molinari et al, 1997b).

En el estudio de Molinari et al (1997b), sorprendentemente, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la ejecución entre pacientes con lesiones derechas e izquierdas; sin embargo, los autores señalan que los pacientes que presentaban lesiones en el hemisfero izquierdo siempre rendían peor que los pacientes con lesiones derechas. Este hallazgo es congruente con los estudios de *PET* que muestran una activación cerebelosa bilateral, aunque de predominio izquierdo, durante el aprendizaje procedimental (van Mier et al, 1994, 1995, 1998).

2.3.3. Funciones cognitivas

En 1978, Watson llamó la atención sobre la escasa atención que habían recibido las contribuciones cerebelosas a otros procesos conductuales distintos de los puramente motores. Realizó un estudio de revisión sobre este tema, llegando a la conclusión de que el cerebelo podía intervenir en el procesamiento sensorial, en el aprendizaje, así como en la emoción, motivación y procesos de recompensa (Watson, 1978). Sin embargo, en aquella época había pocos datos disponibles y muchas de las observaciones eran anecdóticas o circunstanciales o, en el caso de las observaciones clínicas, no habían sido adecuadamente verificadas (Mediavilla et al, 1996).

A mediados de los años 80, empezaron a surgir una serie de evidencias desde distintos campos de investigación, convergentes en el apoyo a la hipótesis de las funciones no motoras del cerebelo. Entre ellas estaban las que provenían de los estudios anatómicos, las relacionadas con las alteraciones neuropsicológicas de pacientes con

daño cerebeloso, las investigaciones realizadas con técnicas de neuroimagen funcional y los estudios llevados a cabo desde el campo de la investigación animal.

2.3.3.1. Evidencias anatómicas e investigación animal

Con respecto a los sustratos anatómicos, está claramente establecida la existencia de aferencias al cerebelo provenientes de diversas áreas corticales cerebrales, principalmente a través de las vías corticopontinas y pontocerebelosas. Múltiples investigaciones anatómicas han revelado la existencia de proyecciones pontinas procedentes de la corteza sensitivo-motora (Brodal, 1978). Más recientemente, 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 procedente de los colículos superiores y cuerpos mamilares (Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann y Pandya, 1993, 1995, 1997; Schmahmann y Sherman, 1998). Los pormenores de las proyecciones pontocerebelosas están en estudio, sin embargo, 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).

En lo que se refiere a las eferencias del cerebelo a la corteza cerebral, hasta hace un par de décadas, no se conocía más que 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, una serie de observaciones han llevado a los investigadores a cambiar de idea.

Leiner, Leiner y Dow tuvieron mucho que ver con este cambio, al publicar una serie de artículos en los que apuntaban el potencial papel de cerebelo en la cognición. En su primera publicación revisaron las evidencias existentes acerca de la inmensa expansión producida, en primates superiores y humanos, en determinada región de los hemisferios cerebelosos (laterales) y del núcleo dentado (ventrolateral), así como de las

posibles conexiones neurales recíprocas con áreas de asociación corticales. Hipotetizaron que estos circuitos corticocerebelosos podían estar implicados en tareas cognitivas (Leiner et al, 1986).

En apoyo a esta propuesta, existen evidencias de que las proyecciones del cerebelo al tálamo no se limitan a la región ventrolateral (VL), sino que también se proyecta a otros núcleos talámicos, como son el núcleo paralamina dorsomedial (DM) y el núcleo intralaminar 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). Parece ser, por tanto, que existen eferencias dirigidas a las mismas áreas de asociación del córtex cerebral, de donde provienen las aferencias al cerebelo (Schmahmann y Pandya, 1990; Schmahmann, 1996). Sin embargo, una serie de limitaciones técnicas, dificultaban la determinación de los objetivos finales de las eferencias cerebelosas. Por lo general se estudiaban por separado, en distintos experimentos, los dos tramos del circuito; de modo que no se podía determinar si las neuronas talámicas que recibían los impulsos cerebelosos eran las mismas que se proyectaban a un área cortical específica.

En esta labor de definir cuáles son las áreas corticales terminales de las proyecciones cerebelosas, argumento anatómico necesario para demostrar la influencia del cerebelo en la cognición, el grupo de investigación de Middleton y Strick ha obtenido interesantes resultados con primates, utilizando la técnica de transporte transneuronal (retrógrado) del virus del herpes simple tipo I. Esta técnica permite trazar el recorrido completo del circuito cerebelo-tálamo-cortical, ofreciendo una confirmación anatómica directa de la conexión entre el cerebelo y las regiones de asociación, concretamente prefrontales. Sus resultados indican que las vías eferentes o canales de salida del cerebelo no sólo llegan al área motora primaria (4), sino también al área premotora ventral (6), oculomotora (8) y áreas prefrontales (9 y 46, según la nomenclatura de Walker, 1940) (Middleton y Strick, 1994). Además estas proyecciones a áreas corticales se originan en distintas regiones dentro de los núcleos cerebelosos. Estos autores proponen que las eferencias del cerebelo, y específicamente las del núcleo

dentado, contienen múltiples “canales de salida”, cada uno de los cuales proyecta a distintas áreas corticales (Middleton y Strick, 1997a, 1997b)

Estos hallazgos anatómicos hicieron plantearse a estos investigadores la pregunta de cuál es la naturaleza de la información que se proyecta a la corteza, a través de cada uno de estos canales de salida. Para empezar a dar respuesta a esta cuestión, diseñaron un estudio neurofisiológico en el que registraban la actividad de 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 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 seguimiento y de la tarea de secuencia memorizada, 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.

También 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 cerebelosa relativamente selectiva, con ausencia de alteraciones morfológicas en otras áreas cerebrales. Determinados tipos de ratones mutantes pueden, incluso, servir como modelos animales de ciertas clases de atrofas cerebelosas

heredodegenerativas (Lalonde, 1994). Muestran déficits 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. 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). También es interesante señalar que no existe, necesariamente, una correlación positiva entre el déficit en coordinación motora y los errores cometidos por los ratones en este tipo de laberintos (Pellegrino y Altman, 1979; Lalonde, 1987).

El método lesional tiene algunas ventajas con respecto a la utilización de ratones mutantes; por ejemplo, permite distinguir las consecuencias conductuales del daño en áreas específicas del cerebelo, así como diferenciar problemas en la adquisición de nuevas respuestas de las dificultades para ejecutar una respuesta previamente adquirida. En este sentido, 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, sin embargo, progresivamente se vuelven más competentes en la tarea de encontrar la plataforma, tanto si es visible como si es invisible. Llega un momento, cada vez antes, en que interrumpen su conducta errática y se dirigen directamente a la plataforma. Esto indica que, de alguna manera, han desarrollado un mapa espacial, bien antes de la realización de la lesión o bien tras repetidos ensayos con plataforma visible.

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.

Más recientemente, 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 del interpósito-dentado es esencial para el proceso de adquisición del condicionamiento gustativo aversivo (concurrente), 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).

2.3.3.2. Estudios con técnicas de neuroimagen funcional

Existen dos paradigmas o procedimientos que permiten estudiar la relación entre la ejecución en tareas neuropsicológicas y la actividad cerebral regional (Boivin et al, 1992). Por una parte, están los estudios de activación, en los cuales el sujeto realiza una tarea cognitiva simultáneamente a la adquisición de la imagen. En estos casos se analiza en qué regiones se produce un cambio de actividad con respecto al nivel basal o con respecto a una tarea de control. Y, por otra parte, están los estudios basales, consistentes en correlacionar la actividad cerebral en reposo, en cada región de interés (*ROI*), con la ejecución en tareas cognitivas administradas en otro momento. Los estudios basales también se utilizan con el objetivo de detectar los patrones metabólicos que caracterizan a grupos de sujetos con determinada patología.

Los estudios que vamos a citar utilizan alguna de las siguientes técnicas de neuroimagen: Tomografía por Emisión de Fotonos Simples (*SPECT*), Tomografía por Emisión de Positrones (*PET*) o imagen por Resonancia Magnética funcional (RMf). Aunque las variables fisiológicas que miden son distintas, vamos a considerar las técnicas de registro del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo de la glucosa o del

consumo de oxígeno regionales conjuntamente, porque los resultados obtenidos hasta la fecha están a favor de considerar estas medidas como equivalentes (Junqué, 1994b).

Todas estas medidas se pueden utilizar como correlatos indirectos de la actividad cerebral. Existe un acuerdo generalizado acerca de que la causa del aumento del flujo sanguíneo cerebral regional detectado durante la activación motora, sensorial o cognitiva es el incremento de la actividad metabólica de las neuronas que, a su vez produce una dilatación de las arterias. Sin embargo, hay que señalar que se puede producir tanto por eventos neuronales de tipo excitatorio como inhibitorio (Decety et al, 1990).

Los estudios de activación suelen realizarse con sujetos neurológicamente normales y con las técnicas de *PET* o RMf, debido a su mayor resolución, tanto temporal como espacial. En los estudios basales se utilizan mayoritariamente pacientes, con afectación estructural cerebelosa o cerebral, y la técnica de *SPECT*.

Estudios de activación

El estudio sobre procesamiento lingüístico realizado por Petersen et al (1989) con *PET*, constituye uno de los primeros ejemplos de activación cerebelosa durante una tarea claramente cognitiva. Una parte de esta investigación consistía en que los sujetos debían decir, en voz alta, verbos apropiados para determinados nombres que les eran presentados (de forma visual o auditiva). La tarea de control consistía en leer palabras en voz alta o simplemente repetir las. De forma totalmente inesperada, las imágenes adquiridas durante la tarea de **generar verbos** mostraron activación en un área cerebelosa lateral derecha, claramente diferenciada de las áreas mediales, activadas tanto por la tarea de generar verbos como por la de repetir palabras. Este resultado se ha replicado en trabajos posteriores (Fiez y Raichle, 1997).

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). De hecho, mientras que Martin y sus colaboradores

observaron activación tanto del cerebelo lateral derecho como del córtex temporal medial izquierdo (cerca de un área asociada con la percepción del movimiento) en la tarea de generar verbos, sus resultados fueron otros en una tarea de generación de colores (p. ej. decir “amarillo” ante la presentación de una foto de un plátano). Para esta tarea, observaron activación en la corteza del lóbulo temporal inferior izquierdo (área asociada con la percepción del color), pero no en el hemisferio cerebeloso derecho ni en el córtex temporal medial izquierdo (Martin et al, 1995).

No obstante, existen otros estudios de activación en los que el hemisferio cerebeloso lateral se activa durante la realización de tareas de **generación de palabras** que no implican ningún análisis del movimiento, ofreciendo, por tanto, resultados contradictorios con esta hipótesis (Buckner et al, 1995; Klein et al, 1995). Schlösser y sus colaboradores pudieron comprobar, en un estudio de RMf, la activación del hemisferio cerebeloso derecho durante la realización de una tarea de fluidez verbal ante consignas (Schlösser et al, 1998).

Por otra parte, al analizar con más detalle los patrones de activación cerebral y cerebelosa, se puede observar que la activación en las tareas de lectura o repetición de palabras corresponde a las áreas Silvio-insulares y al área motora primaria. En cambio, en las tareas de generación de palabras, el incremento de actividad se produce en áreas frontales izquierdas, cíngulo anterior y cerebelo derecho, pero no en las áreas que rodean la cisura de Silvio ni la ínsula (Raichle et al, 1994). Raichle y sus colaboradores hipotetizaron que esta diferencia en los patrones de actividad podía guardar relación con el hecho de que la tarea de generación de palabras requiere el uso de una estrategia activa para seleccionar la respuesta adecuada, mientras que las otras tareas se pueden realizar de forma más automatizada. Para comprobar esta hipótesis realizaron un experimento en el que los sujetos debían practicar con una misma lista de diez 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. Estos autores relacionan sus resultados con los obtenidos 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).

En relación a la intervención del cerebelo en tareas verbales, hay una serie de trabajos de investigación sobre **memoria operativa verbal**, que han hecho a sus autores concluir la existencia de un sustrato neural de la **articulación encubierta** (“habla interior”), constituido por el cerebelo, el área motora suplementaria y el opérculo frontal izquierdo (Fiez y Raichle, 1997). 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). 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).

Sin embargo, parece ser que el cerebelo interviene tanto en la articulación encubierta en sí misma como en la memoria verbal, ya que también existen evidencias de activación del hemisferio cerebeloso derecho durante la tarea de recitar los meses del año de forma silenciosa, tarea que implica articulación encubierta, pero con escasa demanda cognitiva.

En 1994, Kim, Ugurbil y Strick realizaron un estudio con la técnica de RMf, que les permitió visualizar cambios en la actividad del núcleo dentado (Kim et al, 1994). Utilizaron dos tareas: 1) una tarea visomotora consistente en ir traspasando una serie de clavijas desde unos agujeros hasta otros situados al lado opuesto del tablero y 2) una tarea de resolución de problemas (*insanity task*), con la misma demanda motora y visual que la anterior. Consiste en traspasar las clavijas a los agujeros del otro lado del tablero, estando estos agujeros ocupados por unas clavijas de otro color. Hay una serie de reglas pre-establecidas para realizar estos movimientos (mover las clavijas de una en una, moverlas a un agujero contiguo o saltando sobre otra clavija y moverlas siempre hacia

delante), siendo las demandas ejecutivas o de **planificación** conceptualmente similares a las de la Torre de Hanoi y la Torre de Toronto (Fiez y Raichle, 1997).

Los resultados de este innovador trabajo muestran una pequeña activación en el núcleo dentado del cerebelo de 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).

A pesar del creciente número de estudios de neuroimagen funcional que se venían realizando, hasta la aparición de este estudio con RMf, no existían evidencias de la participación del *output* de los núcleos intracerebelosos en la cognición; los anteriores trabajos reflejaban mayoritariamente cambios de actividad en la corteza cerebelosa (*input*). La mayor resolución espacial de esta técnica, con respecto a las de *SPECT* y *PET*, fue la que permitió visualizar los cambios en la actividad del núcleo dentado.

Otros investigadores han mostrado la implicación del cerebelo en la **imaginación motora** (y en el conteo silencioso) (Decety et al 1990; Ryding et al, 1993). En este sentido, el grupo de investigación de Parsons y Fox ha 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 (Parsons et al, 1995).

A raíz de los hallazgos sobre la implicación del cerebelo en la imaginación motora, Parsons y Fox (1997) consideran que el trabajo de Kim, Ugurbil y Strick (1994) no demuestra la existencia de actividad cerebelosa durante el procesamiento cognitivo, independientemente del control motor. Aportan una explicación alternativa, según la cual es posible que los sujetos, en la tarea de planificación, se sirvieran de la estrategia de imaginar los movimientos de sus manos colocando las clavijas.

Parsons y Fox consideran que es necesario realizar diseños experimentales capaces de captar una disociación regional entre el procesamiento motor y el procesamiento perceptivo o cognitivo (Allen et al, 1997; Gao et al, 1996; Parsons y Fox, 1995). En 1995, publicaron un trabajo sobre **rotación mental** que aporta una fuerte evidencia a favor de la participación del cerebelo en tareas perceptivas y cognitivas, sin implicación del componente motor (Parsons y Fox, 1995). En este experimento, los sujetos debían discriminar entre parejas de objetos simples (abstractos) de Shepard-Metzler (Shepard y Metzler, 1971) 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 disociar 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.

Bower, Fox y otros miembros de su equipo de investigación decidieron estudiar la posibilidad de que el tejido neural del cerebelo, en sí mismo, pudiera tener una función sensorial independientemente de la función motora (Gao et al, 1996). Son dos aspectos difíciles de disociar, ya que la adquisición continua de información sensorial guía la conducta motora. Concretamente, su hipótesis era que la activación del núcleo dentado, único *output* de los hemisferios cerebelosos, está más asociada a la discriminación sensorial, a través de los dedos, que a los movimientos de los dedos *per se*. Para plantear esta hipótesis, se basaron en resultados previos obtenidos en estudios electrofisiológicos con ratas (Bower y Kassell, 1990) y en un estudio con *PET* en el que ya habían evidenciado un incremento del metabolismo cerebeloso relacionado con la estimulación sensorial ("*hand vibration*") sin intervención del movimiento (Fox et al, 1985).

En este trabajo (Gao et al, 1996) utilizaron la RMf y adquirieron las imágenes durante la realización de cuatro tareas diferentes: 1) estimulación cutánea, consistente en experimentar el roce de un papel de lija sobre tres dedos (inmovilizados) de cada mano; 2) discriminación cutánea, tarea en la que debían comparar mentalmente la aspereza del papel de lija de cada una de las manos; 3) acción de agarrar repetidamente un objeto con cada mano, elevarlo y dejarlo caer; 4) discriminación de objetos, tarea consistente en agarrar un objeto con una mano y compararlo con un objeto cogido con la otra, determinando si tienen o no la misma forma. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: el núcleo dentado mostró un incremento en el flujo sanguíneo durante la tarea de estimulación cutánea (1); esta activación tenía la misma intensidad en ambos hemisferios, sin embargo, tendía a ser más extensa en el núcleo dentado derecho. Es posible que esta lateralización reflejara la dominancia cerebral izquierda de los sujetos, que eran diestros. Durante la tarea de discriminación cutánea (2) la intensidad de la activación del núcleo dentado era más del doble que en la condición anterior, siendo algo mayor en el lado derecho. La tarea motora de agarrar objetos (3) producía una activación muy leve y estadísticamente no significativa. Sin embargo, la tarea de discriminación de objetos (4) produjo la activación más intensa de todas las condiciones y, de nuevo, fue el núcleo dentado derecho el más activo. Los autores concluyeron, en primer lugar, que el núcleo dentado participa en la **adquisición y discriminación sensorial**. En segundo lugar, que los movimientos coordinados de los dedos, por sí solos, no implican al núcleo dentado. Y, finalmente, interpretaron que la mayor activación registrada durante la tarea de manipulación activa de objetos puede reflejar el papel del cerebelo en el control motor del reposicionamiento de las superficies sensitivas de los dedos.

Los resultados del experimento de Gao et al (1996) pueden dar apoyo a la teoría que el cerebelo modula el sistema de control motor, al servicio de la adquisición de información sensorial de alta calidad (Bower, 1995). Si bien este modelo incorpora una función sensorial al cerebelo, sigue considerándolo como un mecanismo de control motor (Allen et al, 1997).

Ante esta perspectiva, Allen y sus colaboradores decidieron realizar un experimento en el cual pretendían responder a dos cuestiones: 1) ¿está el cerebelo implicado en operaciones cognitivas que no están relacionados con el sistema motor, en

el aprendizaje, planificación o guía del movimiento? y 2) en tal caso, ¿estaría esta función localizada en la misma región que participa en la función motora? Utilizaron la RMf para analizar la actividad de dos *ROIs* definidas *a priori* en tres cortes coronales: 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 (Allen et al, 1997) fueron los esperados, ofreciendo 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.

Esta doble disociación entre región y función tiene gran importancia teórica, ya que muestra que el cerebelo no está diseñado para realizar una única función neuroconductual, sino que es un sistema compuesto de diferentes regiones que influyen en distintas funciones (Allen et al, 1997). Según los autores, estos resultados apoyan una hipótesis sobre el funcionamiento del cerebelo, que le otorga como función principal aprender a predecir y prepararse para una inminente adquisición de información, análisis o acción (Courchesne et al, 1994a). Mientras que la corteza cerebral genera los comandos para la exaltación e inhibición de diferentes fuentes de información y señales sensoriales, el cerebelo ejecuta esos comandos, con el objeto de optimizar la calidad de la información sensorial y coordinar la dirección de la atención selectiva.

Estudios basales

Dentro de este apartado vamos a analizar dos fenómenos opuestos observados en los estudios de la actividad metabólica basal del cerebro. 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 (Boni et al, 1992; Sönmezoglu et al, 1993; Hausen et al, 1997).

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). También existe el fenómeno inverso, la hiperperfusión cerebelosa cruzada, observado en la fase ictal de la epilepsia (Won et al, 1996; Seto 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). Así mismo, se han descrito hallazgos de *CCD* en lesiones infratentoriales. Concretamente, las lesiones unilaterales del puente pueden producir hipoperfusión cerebelosa contralateral, aunque también ipsilateral (Jacobs et al, 1996; Rousseaux y Steinling, 1999). Con respecto a las lesiones medulares, también se puede hablar de diasquisis, aunque los resultados son contradictorios: hay descripciones de casos sin afectación cerebelosa, casos con hipoperfusión cerebelosa ipsilateral y también casos con hiperperfusión cerebelosa contralateral (Rousseaux y Steinling, 1999).

Un estudio reciente evidencia *CCD* en pacientes con afasia de Broca. 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 (Abe et al, 1997). 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 (Attig 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, dado que las proyecciones dentado-tálamo-corticales se cruzan al hemisferio cerebral contralateral. Se ha propuesto una hipótesis explicativa, basada en estudios de investigación animal (Snider et al, 1976), que rinde cuentas

también de los cambios metabólicos observados en los ganglios basales. Se trata de una vía dopaminérgica, que se inicia en el cerebelo (núcleo dentado contralateral y núcleo fastigio ipsilateral), hace sinapsis en el núcleo rojo, sustancia negra, neostriado y, finalmente, se dirige hacia la corteza cerebral (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; Botez et al, 1991a; Sönmezoglu et al, 1993; Gómez Beldarrain et al, 1997). El origen de esta vía se sitúa en el núcleo dentado contralateral y, también, en el núcleo fastigio ipsilateral. Por otra parte, se han producido hallazgos de un paradójico incremento del flujo sanguíneo en la parte inferior de los ganglios basales, como consecuencia de una lesión cerebelosa contralateral, que se ha hipotetizado que podría ser el resultado de una desinhibición ocasionada por una reducción del *input* del núcleo dentado (Sönmezoglu et al, 1993).

El grupo de investigación de Botez obtiene, casi invariablemente, hallazgos de hipoperfusión en ganglios basales y corteza fronto-parietal contralateral. Por ello, sugieren que, independientemente de las clásicas vías anatómicas dentado-tálamo-corticales, los hallazgos de *SPECT* probablemente reflejan la interrupción de la vía dopaminérgica descrita (Botez, 1992). En cambio, otros autores consideran que la vía explicativa propuesta no es plausible, ya que no se ha demostrado la existencia de una proyección del núcleo rojo a la sustancia negra (Schmahmann, 1992). Schmahmann admite que existe una proyección del núcleo dentado a la sustancia negra, aunque es muy limitada.

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 fronto-parietales contralaterales a la lesión isquémica, en seis pacientes crónicos, sin que se acompañara de déficits neuropsicológicos. En este sentido, Schmahmann (1992) destaca la importancia de determinar la localización precisa de las lesiones cerebelosas y de valorar los déficits antes de que se produzca una compensación de los mismos, por parte del sistema nervioso central (SNC).

Se han descrito casos únicos con lesiones cerebelosas derechas, que presentan agramatismo (Silveri et al, 1994), afasia (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, Silveri, Leggio y Molinari observaron hipoperfusión en todo el hemisferio cerebral izquierdo; Hausen, Lachmann y Nagler 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.

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.

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 (fronto-parietales o temporales), así como en el tiempo transcurrido desde la lesión.

2.3.3.3. Estudios clínicos

En este apartado vamos a resumir una serie de evidencias clínicas acerca del papel cognitivo del cerebelo. Agruparemos los resultados obtenidos atendiendo a las funciones neuropsicológicas estudiadas y las propuestas teóricas de los autores, basadas en el conocimiento de las conexiones anátomo-funcionales del cerebelo.

Síndrome fronto-parietal

El grupo de investigación de Botez ha publicado múltiples estudios que abordan las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con daño cerebeloso unilateral (infartos) y bilateral (Ataxia de Friedreich, atrofia olivopontocerebelosa -*OPCA*- y pacientes epilépticos con tratamiento crónico de fenitoína). El primero de ellos lo publicaron en 1985 y documentaba un caso único, una paciente epiléptica (foco temporal derecho) con ataxia cerebelosa reversible, causada por intoxicación con fenitoína. Mostraba atrofia cerebelosa en la TAC y déficits que los autores consideraron compatibles con un leve síndrome cognitivo fronto-parietal (Botez et al, 1985). En 1989, 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, una función relacionada con los circuitos cerebelo-parietales; 2) planificación y programación de las actividades diarias, una función relacionada con los circuitos cerebelo-frontales; 3) velocidad de procesamiento, una función principalmente subcortical (Botez et al, 1989a). 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, 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 (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 era sugestiva de afectación del hemisferio cerebral contralateral (Botez-Marquard y Botez, 1997). Los autores concluyen 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.

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 la realización de operaciones espaciales complejas, especialmente en el subgrupo con afectación cerebelosa izquierda. Los autores consideran que este resultado es anatómicamente compatible con la existencia de proyecciones cerebelosas al córtex parietal y con la dominancia del hemisferio cerebral derecho para las funciones visoespaciales. Sin embargo, debido al reducido tamaño de la muestra, no pudieron descartar la posible influencia de las diferencias individuales en la duración de la presión intracraneal pre-operativa.

Síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo

En relación con la acumulación de datos sobre déficits neuropsicológicos específicos que se producen como consecuencia del daño cerebeloso, Schmahmann y Sherman (1997, 1998) están especialmente interesados en determinar si existe un patrón de cambios cognitivos y conductuales clínicamente relevantes. Con este objetivo,

llevaron a cabo un estudio prospectivo, de siete años de duración, en el que 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 prominentes 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. Estos cambios cognitivo/conductuales consistían en: alteraciones en funciones ejecutivas, tales como planificación, flexibilidad, fluidez verbal, razonamiento abstracto y memoria operativa; dificultades en las capacidades espaciales, incluyendo la organización visoespacial y memoria; cambios de personalidad consistentes en un embotamiento afectivo o desinhibición y un comportamiento inapropiado; déficits lingüísticos, tales como agramatismo y disprosodia. Por otra parte, las lesiones del lóbulo anterior del cerebelo se acompañaban de leves cambios en funciones ejecutivas y visoespaciales.

Schmahmann y Sherman (1997, 1998) denominan a esta entidad clínica, “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo”. Esta constelación de déficits es sugestiva 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. Concretamente, postulan que la pérdida del componente cerebeloso en estos circuitos produce una “dismetría del pensamiento”, que resulta en el síndrome descrito (Schmahmann, 1991, 1996). 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 privadas de sus conexiones con el mismo. Estos autores también señalan la transitoriedad de los déficits, aún con la persistencia de la hipoperfusión cerebral.

Funciones lingüísticas

La intervención del cerebelo en el *output* motor del habla es ampliamente conocida, sin embargo los hallazgos recientes obtenidos en el campo de estudio de neuroimagen funcional, sugieren también la participación del mismo en los procesos de

articulación encubierta, así como en la generación de palabras (Petersen et al, 1989; Fiez y Raichle, 1997). En el campo clínico existen evidencias de esta relación anatómico-funcional, procedentes del estudio de diferentes síndromes congénitos así como de lesiones adquiridas.

El mutismo “cerebeloso” es un síndrome específico de la infancia que consiste en una pérdida completa y transitoria del habla, que se acompaña de una posterior disartria. Se produce tras la extirpación de un tumor cerebeloso (astrocitoma, meduloblastoma o ependimoma). Sin embargo, las condiciones en que se desarrolla dificultan la extracción de conclusiones neuropsicológicas definitivas, ya que en esta patología concurren una serie de factores “extracerebelosos”: hidrocefalia, una localización del tumor adyacente al IV ventrículo y edema postquirúrgico en el tegmento pontino (van Dongen et al, 1994). Algunos autores han llamado también la atención sobre la influencia de la radioterapia en los déficits neuropsicológicos que acompañan a la extirpación de tumores cerebelosos en la infancia (Copeland et al, 1999).

Existen otras observaciones clínicas realizadas en patologías difusas del desarrollo del SNC. Tienen el inconveniente de que 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 causan su trastorno lingüístico. Además, los déficits lingüísticos deben ser considerados dentro del contexto de un deterioro cognitivo generalizado. Entre estos trastornos está el autismo infantil, Síndrome de Down y Síndrome de Williams.

Ha despertado un gran interés la posible relación existente entre las alteraciones neuropatológicas del cerebelo, objetivado en pacientes autistas, y los déficits cognitivo-conductuales que les caracterizan. En lo que respecta a las funciones lingüísticas, 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. Por otra parte, 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). Es por ello que se han relacionado 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, 1994b).

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, 1990a, 1993).

En el análisis de las funciones lingüísticas en pacientes con lesiones focales adquiridas, se suele hacer referencia a un 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”.

Una parte del estudio de Fiez et al (1992) fue replicada por Helmuth et al (1997), a fin de comprobar los resultados en una muestra mayor de pacientes, con lesiones cerebelosas focales crónicas (seis derechas y tres izquierdas) y generalizadas (dos

OPCAs y una atrofia vermiana, de etiología alcohólica). Les administraron una tarea de generación de verbos, en la cual el número de errores fue mínimo, tanto en pacientes como en controles, por lo cual no consideraron informativo mostrar estos datos. Con respecto al tiempo de respuesta, carecían de un dispositivo de llave vocal, por lo cual el experimentador pulsaba la tecla apropiada, en el momento en que el sujeto emitía la respuesta. Obtuvieron una elevada variabilidad en los tiempos de respuesta en la muestra de pacientes, sin que se apreciaran diferencias significativas 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, la 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 (Helmuth et al, 1997).

En los estudios de fluidez verbal ante consignas se ha observado una menor producción de los pacientes cerebelosos con respecto a los controles normales, aunque no se ha informado del tipo de errores cometidos (Akshoomoff et al, 1992; Appollonio et al, 1993; Leggio et al, 1995). Leggio y sus colaboradores analizaron la ejecución de pacientes con lesiones focales izquierdas, derechas y con degeneraciones cerebelosas (principal afectación en regiones vermiculares y paravermiculares), en tareas de fluidez verbal. Los tres grupos de pacientes mostraron un rendimiento peor que los controles, siendo la diferencia más evidente en las tareas de fluidez fonética. De hecho, los pacientes con atrofia cerebelosa no mostraron alteraciones en fluidez semántica. Con respecto a la lateralización de la lesión, es interesante señalar 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 (Leggio et al, 1995). Este dato es congruente con la conexión cruzada que mantiene el hemisferio cerebeloso derecho con el hemisferio cerebral izquierdo, dominante para el lenguaje.

En lo referente a las estrategias utilizadas en el proceso de recuperación de palabras, los pacientes cerebelosos han presentado déficits en la agrupación fonológica, tanto en las tareas con consignas semánticas como fonéticas (Leggio et al, 1995). Se hipotetizó que este déficit podría deberse a dificultades en el emparejamiento del *output* motor fonológico con el *feedback* sensorial auditivo (Leggio et al, 1995; Molinari et al, 1997a). En un estudio previo, estos autores ya habían puesto de manifiesto la posible

función del cerebelo en la coordinación/modulación de las funciones lingüísticas (Silveri et al, 1994). Concretamente, expusieron el caso de un paciente con una isquemia cerebelosa derecha e hipoperfusión en el hemisferio cerebral izquierdo, que mostraba un habla espontánea agramática. 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 despareamiento 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. En cualquier caso, el agramatismo de este paciente remitió a los pocos meses, a pesar de la persistencia de una hipoperfusión residual, particularmente en el lóbulo temporal izquierdo.

Temporalización interna

La teoría de que el cerebelo está relacionado con los procesos de temporalización interna, surge de la idea de que el déficit de coordinación, que presentan los pacientes con lesiones cerebelosas, se puede entender como un problema para controlar y regular los patrones temporales del movimiento. Ivry, Keele y Diener han puesto de manifiesto, en varias ocasiones, que los pacientes con lesiones cerebelosas muestran alteraciones en tareas que requieren una temporalización precisa, tanto de tipo motor (Ivry et al, 1988) como perceptivo (Ivry y Keele, 1989). Con respecto a la localización concreta de la función, concluyeron que los hemisferios laterales son críticos para el funcionamiento del sistema de temporalización interno, mientras que las partes mediales del cerebelo están relacionadas con la ejecución motora. Por otra parte, han objetivado alteraciones en una función muy relacionada, que es la habilidad para juzgar la velocidad de estímulos en movimiento, en una muestra heterogénea de pacientes con afectación cerebelosa (Ivry y Diener, 1991).

Atención

Desde los años 80, Courchesne y sus colegas han defendido la teoría de 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).

Han elaborado esta teoría aportando evidencias desde diferentes campos de investigación, entre ellos el estudio de pacientes con autismo y lesiones cerebelosas focales. 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 pacientes con lesiones cerebelosas adquiridas, mostraron una alteración en la capacidad de realizar cambios voluntarios rápidos y precisos en el foco atencional (Akshoomoff y Courchesne, 1992; Courchesne et al, 1994a; Akshoomoff et al, 1997). En cambio, ejecutaban correctamente la tarea cuando se les proporcionaba más tiempo para realizar los cambios. También han aportado evidencias de que este tipo de pacientes presentan enlentecimiento en la orientación de la atención espacial, utilizando el paradigma de facilitación atencional de Posner et al (1984, 1987). En este sentido, los pacientes con lesiones cerebelosas unilaterales mostraban enlentecimiento al orientar la atención espacial ipsilateralmente. En resumen, los resultados obtenidos en estos estudios indican que, 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). Otros autores no han podido replicar estos hallazgos en el estudio de pacientes adultos, mayoritariamente con lesiones focales adquiridas (Helmuth et al, 1997); sin embargo, la metodología de evaluación no es estrictamente comparable .

Otra evidencia clínica a favor de la participación del cerebelo en mecanismos atencionales la proporcionan los estudios que informan de una reducción del tamaño del cerebelo, concretamente del lóbulo posterior inferior del vermis (lóbulos VIII-X), en niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (Berquin et al, 1998).

Retraso mental

Por último, vamos a describir algunos resultados generales de afectación cognitiva en niños con malformaciones cerebelosas congénitas. La aplasia cerebelosa,

esto es, un desarrollo incompleto del cerebelo, está frecuentemente asociada a retraso mental, aunque no de forma 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. En cambio, la hipoplasia cerebelosa (reducción del volumen cerebeloso) sí cursa generalmente con retraso mental. Sin embargo, también se suelen observar evidencias de alteraciones morfológicas extracerebelosas adicionales, de modo que no se pueden extraer conclusiones claras con respecto a la contribución específica del cerebelo (Daum y Ackermann, 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.

Más recientemente, Steinlin, Styger y Boltshauser realizaron otro estudio con pacientes con ataxia cerebelosa congénita no-progresiva, obteniendo resultados similares a los de Guzzetta et al (1993). La muestra constaba de 12 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, constituyeron 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 visoespaciales, 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, por otra parte, con el déficit motor.

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. Pretendían 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.

Como conclusión, podemos decir que la elevada incidencia de retraso mental en niños con hipoplasia cerebelosa, en comparación con los leves déficits cognitivos observados en las patologías adquiridas en adultos, sugiere que cuanto más temprano en el desarrollo se produce la disfunción cerebelosa, mayores son las consecuencias a nivel neuropsicológico. Sin embargo, la interpretación de los resultados obtenidos en trastornos del desarrollo, es muy difícil. Confluyen muchos factores, entre ellos los motores, las deficiencias en el aprendizaje procedimental, diferencias en plasticidad cerebral y los posibles factores patológicos extracerebelosos.

3. LAS ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDODEGENERATIVAS

3.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La ataxia, como síntoma, consiste en la descoordinación del movimiento manifestada por dismetría, disdiadocokinesia y disinergia. Estas alteraciones, junto al temblor intencional, fueron descritas durante la Primera Guerra Mundial por Gordon Holmes, como las principales manifestaciones de las lesiones cerebelosas. Las ataxias cerebelosas heredodegenerativas comparten esta sintomatología principal, que es consecuencia de la lesión del cerebelo o de sus vías, a la que se unen otros síntomas muy variados por alteración de otros sistemas motores y sensitivos. Además, tal como veremos a lo largo de este trabajo, las manifestaciones cognitivas son un hallazgo cada vez más frecuente en estas patologías.

Las ataxias hereditarias no constituyen, sin embargo, una entidad homogénea, sino que comprenden un amplio espectro de trastornos neurodegenerativos con diferentes características clínicas y alteraciones neuropatológicas heterogéneas (Klockgether et al, 1993; Wüllner et al, 1993). Su diagnóstico y clasificación ha sido un tema de debate durante mucho tiempo, llegándose incluso a sugerir que hay tantas clasificaciones como investigadores en este campo (Harding, 1983).

Tradicionalmente, las tipologías nosológicas, se han basado en criterios neuropatológicos. En este sentido, 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).

La dificultad inherente a este tipo de clasificaciones surge del hecho de que la patología observada *in vivo*, mediante las técnicas de imagen, no diferencia adecuadamente entre pacientes con trastornos completamente distintos, en su origen, patrón de herencia y sintomatología clínica (Klockgether et al, 1993). Por ejemplo,

aunque el uso del término *OPCA* está especialmente extendido, no debe considerarse como una entidad clínica, ya que este cuadro neuropatológico está presente en diversos trastornos neurodegenerativos: atrofia multisistémica (*MSA*), ataxia cerebelosa idiopática de comienzo tardío (*ILOCA*) y a varios sub-tipos genéticos de ataxia cerebelosa de herencia autosómica dominante (*ADCA*) (Giuffrida et al, 1999).

En 1983, Harding propuso unos criterios diagnósticos, que combinan aspectos clínicos, genealógicos y etiológicos. Estos principios de clasificación han resistido los descubrimientos genéticos de la última década, incrementándose, por tanto, su aceptación. Entre las ataxias hereditarias, la autora diferencia dos grandes grupos nosológicos, las ataxias de causa metabólica u otras causas conocidas y las ataxias de etiología desconocida, tradicionalmente denominadas “idiopáticas”, que son las más frecuentes (Hammans, 1996). A medida que se van descubriendo los mecanismos patológicos subyacentes, este término es cada vez más artificial, no obstante, lo mantendremos por claridad expositiva. Por otra parte, también hablaremos de otro tipo de ataxia auténticamente idiopática, en el sentido de que aparece esporádicamente, sin que existan antecedentes familiares ni consanguinidad de los padres; se trata de la ataxia idiopática de comienzo tardío (*IDCA* o *ILOCA*) (Harding, 1981b). Muchos trabajos de investigación tratan conjuntamente las ataxias hereditarias y esporádicas, por ello es de especial interés describir este tipo de trastornos.

Entre las ataxias idiopáticas, Harding diferencia dos grandes grupos, en función de la edad de inicio del trastorno. Los trastornos de inicio temprano (antes de los 20 años de edad), que suelen presentar una transmisión autosómica recesiva; y los de inicio tardío (después de los 20 años de edad), generalmente de herencia autosómica dominante.

A continuación, siguiendo el guión de Hammans (1996), presentamos un breve resumen de los principales tipos de ataxias hereditarias idiopáticas y las recientes aportaciones genéticas en este campo. La tabla 3 muestra una adaptación que realiza este autor del esquema clasificatorio de Harding, cuyo principal cambio consiste en hablar en términos de modo de herencia (recesiva o dominante), más que de edad de inicio. Este cambio se justifica por la correspondencia generalizada que existe entre una

edad de inicio precoz y la herencia recesiva, así como entre la edad de inicio tardía y la herencia dominante.

Tabla 3. Las ataxias idiopáticas hereditarias (derivado de Harding, 1983)

Ataxias idiopáticas que se piensa o se sabe que son de herencia autosómica recesiva
Ataxia de Friedreich (<i>FA</i>)
Ataxia cerebelosa de comienzo precoz con reflejos tendinosos conservados (<i>EOCA-RR</i>)
Ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (<i>AVED</i>)
Con hipogonadismo
Con mioclonía (Síndrome de Ramsay Hunt; heterogéneo)
Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil *
Con retinopatía pigmentaria
Con atrofia óptica ± retraso mental (incluye el Síndrome de Behr)
Con cataratas y retraso mental (Síndrome de Marinesco-Sjögren)
Con sordera infantil
Con características extrapiramidales
Ataxia cerebelosa autosómica recesiva de comienzo tardío (poco frecuente)
Ataxias idiopáticas de herencia autosómica dominante
<i>ADCA I</i> : con oftalmoplegia / atrofia óptica / demencia / síntomas extrapiramidales (incluye la Enfermedad de Machado Joseph)
<i>ADCA II</i> : con retinopatía pigmentaria ± oftalmoplegia/síntomas extrapiramidales
<i>ADCA III</i> : ataxia cerebelosa pura de inicio tardío
<i>ADCA IV</i> : ver texto
Ataxia periódica (ataxia episódica)
Ataxia espinocerebelosa ligada al cromosoma X

* La ataxia espinocerebelosa de inicio infantil se ha descrito sólo en pacientes de origen finlandés y se ha mapeado al cromosoma 10q23.3-p24.1 (Nikali et al, 1995)

3.1.1. Las ataxias autosómicas recesivas

3.1.1.1. La ataxia de Friedreich

Entre 1863 y 1877, Friedreich describió el síndrome clínico que llevaría su nombre. Es la ataxia hereditaria más frecuente, con una incidencia estimada entre 1/20.000 y 1/100.000 habitantes (Johnson, 1995). Su principal característica es la ataxia progresiva de la marcha y de las extremidades. Está asociada a la pérdida de reflejos de los miembros inferiores, disartria, debilidad piramidal y pérdida sensorial, que se manifiesta en las fases avanzadas de la enfermedad.

Los síntomas suelen debutar entre los 6 y los 16 años de edad; la deambulaci3n independiente se pierde a una media de 25 a1os y, la mayor3a de los pacientes fallecen en la cuarta o quinta d3cada de su vida (Harding, 1983). Si bien se han descrito casos con deterioro mental, no parece ser que la demencia forme parte del cuadro cl3nico. Berciano y sus colaboradores no han apreciado s3ntomas o signos de demencia en la serie de pacientes c3ntabros que revisan peri3dicamente (Polo et al, 1991; Berciano, 1999). Sin embargo, s3 han observado cierta tendencia a la risa o llanto espasm3dicos, expresi3n del s3ndrome pseudobulbar subyacente. Otros autores han informado de un estado de 3nimo depresivo, aislamiento social y ansiedad (Giordani et al, 1989).

En 1981, Harding propuso unos criterios diagn3sticos, que definen cl3nicamente la Ataxia de Friedreich (tabla 4). En 1988, Chamberlain et al demostraron su vinculaci3n con marcadores del cromosoma 9 y, posteriormente, otros autores han identificado y localizado un gen candidato, el X25, dentro de la regi3n cr3tica del cromosoma 9 (Campuzano et al, 1996). El defecto gen3tico consiste en una expansi3n del triplete GAA localizado en el primer intr3n del gen X25.

Se considera, generalmente, que entre un 95% y un 98% de los pacientes con un diagn3stico cl3nico de Ataxia de Friedreich son homocig3ticos para el gen X25, del cromosoma 9. El porcentaje restante puede estar constituido por pacientes heterocig3ticos, con el gen de la *FA* en un alelo y una mutaci3n puntiforme en el otro (Bartolo et al, 1998; McCormack et al, 2000). No obstante, algunos hallazgos negativos en pacientes con un perfil cl3nico t3pico de *FA*, ha llevado a algunos autores a hipotetizar la existencia de casos con mutaciones puntiformes en ambos alelos o, incluso, a sugerir la posibilidad de heterogeneidad gen3tica en la Ataxia de Friedreich (Kostrzewa et al, 1997; Sch3ls et al, 1997; McCabe et al, 2000). Dentro del grupo mayoritario de pacientes homocig3ticos para el gen X25 tambi3n se producen variaciones al3licas. Los concomitantes cl3nicos de todas estas fuentes de variabilidad gen3tica se encuentran en fase de estudio, sin que se hayan podido determinar a3n cu3l 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 diagn3stico cl3nico de *ILOCA* o *EOCA-RR* presentan el genotipo de *FA* (Sch3ls et al, 1997; Moseley et al, 1998).

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

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).

Probablemente, sea necesario reducir el rango de criterios esenciales y ampliar los criterios adicionales en el diagnóstico clínico, así como determinar cuáles son los correlatos clínicos, morfológicos, metabólicos y neuropsicológicos de las variaciones alélicas en los pacientes con el genotipo de *FA*. Harding (1981a) y Geoffroy et al (1976) propusieron unos criterios que excluían a los pacientes cuya enfermedad comenzara después de los 25 y 20 años, respectivamente, a pesar de que existen familias con la misma sintomatología y con un comienzo tardío (*LOFA*). Se ha demostrado que estas familias muestran vinculación con el mismo marcador del cromosoma 9 que los pacientes con la ataxia de Friedreich clásica (Klockgether et al, 1993, De Michele et al, 1995). Otro grupo interesante lo constituyen aquellos pacientes que satisfacen los

criterios diagnósticos de Ataxia de Friedreich, a excepción de que muestran unos reflejos conservados (*FARR*). Varios estudios han confirmado la vinculación de este fenotipo con el locus de la ataxia de Friedreich (Klockgether et al, 1996; Palau et al, 1995). Parece ser, por tanto, que la *LOFA* y la *FARR* son variaciones alélicas de la *FA*.

Las conclusiones extraídas del estudio epidemiológico realizado por Berciano y colaboradores en Cantabria también indican la necesidad de modificar los criterios clínicos esenciales en el diagnóstico de la *FA*, con respecto a la edad de inicio y la abolición de los reflejos tendinosos (Polo et al, 1991). Estos autores registraron dos casos con normorreflexia y observaron una edad de inicio tardía y un curso más lento en una de las 18 familias estudiadas.

3.1.1.2. Ataxia cerebelosa de comienzo precoz con reflejos tendinosos conservados (*EOCA-RR*)

Este tipo de ataxia es mucho menos frecuente que la *FA*. Clínicamente se diferencia, no sólo por la preservación de los reflejos tendinosos, sino también por la ausencia de atrofia óptica, alteraciones cardíacas, diabetes mellitus o deformaciones esqueléticas graves. No obstante, su relación con la *FARR* no está clara, pudiendo variar el diagnóstico tras la realización de un estudio genético. Tienen un mejor pronóstico que los pacientes con *FA* (Harding, 1981a).

3.1.2. Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes

Las *ADCAs* son un grupo de trastornos de herencia autosómica dominante y comienzo tardío, clínica y genéticamente heterogéneo. Se caracterizan principalmente por una ataxia progresiva, que resulta de una degeneración del cerebelo y de sus aferencias y eferencias (Bürk et al, 1996; Murata et al, 1998a). Aunque predominan las manifestaciones clínicas cerebelosas, frecuentemente hay evidencias clínicas y neuropatológicas de implicación del tronco cerebral, ganglios basales, médula espinal y sistema nervioso periférico. En determinados subtipos también se ha descrito una afectación de los hemisferios cerebrales (Giuffrida et al, 1999; Murata et al, 1998b).

Se han descrito casos con demencia, apareciendo el deterioro mental en las fases intermedias o avanzadas del curso clínico. No obstante, en una minoría de casos constituye la manifestación inicial de la enfermedad (Berciano, 1982, 1992, 1999; Berciano et al, 1984).

3.1.2.1. ADCA tipo I

Es el tipo más frecuente dentro del grupo de ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (De Michele et al, 1998). Se caracteriza por un síndrome cerebeloso progresivo con algunas características adicionales, que se van haciendo más frecuentes a medida que avanza la enfermedad, como son los síntomas piramidales y extrapiramidales, oftalmoplegia, neuropatía axonal, movimientos sacádicos lentos, reflejos tendinosos aumentados o disminuidos, disartria, atrofia óptica y demencia de grado leve (Harding, 1982).

La enfermedad puede debutar desde la infancia hasta la octava década, pero es más frecuente entre la tercera y la quinta década de vida. Los estudios genéticos moleculares muestran heterogeneidad genética (De Michele et al, 1998). En este sentido, se han podido diferenciar varios subtipos, denominadas ataxias espinocerebelosas (*SCA*) de tipo 1, 2, 4, 6 y 3. Esta última es considerada, por algunos autores, clínica y genéticamente indiferenciable de la enfermedad de Machado-Joseph (*MJD*) (Bürk et al, 1996; Giuffrida et al, 1999).

Actualmente, los avances en el campo genético han despertado el interés por asociar las distintas mutaciones genéticas de las *ADCAs* con fenotipos clínicos, perfiles neuropsicológicos y patrones de atrofia cerebral diferenciados (Bürk et al 1996 y 1999; Giuffrida et al, 1999; Klockgether et al, 1998; Murata et al, 1998a, 1998b; Storey et al, 1999).

3.1.2.2. ADCA tipo II

Tanto si utilizamos criterios clínicos como patológicos, hay un acuerdo generalizado en que las *ADCAs* tipo II se diferencian de las demás ataxias autosómicas dominantes por la presencia de degeneración de la retina. Este trastorno también puede

cursar con síntomas piramidales y oftalmoplegia 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. Hay indicios de que este fenotipo corresponde a una entidad genéticamente homogénea, denominada ataxia espinocerebelosa de tipo 7 (*SCA7*).

3.1.2.3. *ADCA* tipo III

También denominada ataxia cerebelosa pura de inicio tardío (Harding, 1983). Se trata de una ataxia relativamente benigna, con características predominantemente cerebelosas y algunos síntomas piramidales. No va asociada a demencia, ni a implicación ocular o extrapiramidal. Esta enfermedad debuta normalmente a partir de los 50 años de edad. El estado genético molecular aún no está esclarecido.

3.1.2.4. *ADCA* tipo IV

Es una ataxia cerebelosa poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de mioclonía y sordera. Suele debutar entre la segunda y la quinta década de vida (Harding, 1983).

3.1.3 Ataxia idiopática de comienzo tardío (*IDCA* o *ILOCA*)

El término *ILOCA* lo acuñó Harding (1981b), para referirse a un grupo de trastornos degenerativos del cerebelo y tronco cerebral, de origen desconocido. Se trata de ataxias progresivas que debutan en la edad adulta (después de los 25 años), sin antecedentes familiares ni consanguineidad de los padres (Klockgether et al, 1993). Clínicamente, se puede distinguir entre pacientes con *ILOCA* que presentan un síndrome cerebeloso puro (*ILOCA-C*) y pacientes que además presentan síntomas adicionales no-cerebelosos (*ILOCA-P*), siendo el pronóstico mejor en el primero de los casos (Klockgether et al, 1990).

3.2. ESTUDIOS NEUROPATOLÓGICOS Y DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Existe un gran interés por relacionar las categorías clínicas y/o genéticas de las ataxias hereditarias con los patrones neuropatológicos clásicos. Hoy en día es posible analizar estos correlatos, basándonos en los estudios de neuroimagen estructural *in vivo*, tales como la RM y TAC, además de los estudios *post-mortem*.

Neuropatológicamente, los tres arquetipos de degeneración espinocerebelosa son los siguientes: 1) formas predominantemente espinales que conllevan una degeneración secundaria del cerebelo; 2) formas puras cerebelosas, con afectación mayoritaria de la corteza cerebelosa, frecuentemente pronunciada en el vermis; 3) atrofia olivopontocerebelosa (*OPCA*), con degeneración concomitante de la corteza cerebelosa, núcleos del puente y oliva inferior. Esta última forma se caracteriza macroscópicamente, por una atrofia grave del cerebelo y tronco. En comparación con las formas cerebelosas puras, hay una mayor afectación de los hemisferios cerebelosos (Holmes, 1907; Greenfield, 1954; Klockgether et al, 1998).

3.2.1. Ataxia de Friedreich

Los cambios anátomo-patológicos que se producen a nivel de sistema nervioso periférico, son la degeneración de fibras nerviosas sensoriales, raíces dorsales y células ganglionares de las mismas (Oppenheimer y Esiri, 1992; Gilman et al, 1990), principalmente en los segmentos inferiores de la columna (Oppenheimer y Esiri, 1992).

En el sistema nervioso central, se afectan primariamente el cordón blanco posterior de la médula espinal, tractos piramidales espinales, tractos espinocerebelosos (con degeneración de la columna de Clarke) y cerebelo (Ayuso-Mateos et al, 1997; Fehrenbach et al, 1984).

Con respecto al cerebelo, se ha informado de estudios neuropatológicos normales, mientras que otros evidencian alteraciones. En el núcleo dentado se ha observado una pérdida neuronal, que frecuentemente es grave, y que se acompaña de atrofia de los pedúnculos cerebelosos superiores (Koeppen, 1998; Oppenheimer, 1979).

También se ha informado de cambios histológicos en las células de Purkinje y en la capa molecular de la corteza cerebelosa (Giroud et al, 1994; Lamarche et al, 1984). Hay autores que sostienen que la degeneración de la corteza cerebelosa, núcleo dentado y pedúnculos cerebelosos superiores es característica de estadios avanzados (Wessel et al, 1989), aunque no se ha podido determinar si la atrofia cerebelosa, de carácter leve o moderado, es una característica independiente o una consecuencia de la desaférentización (Wallesch y Bartels, 1997).

A nivel de 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 frontoparietal (Spiller et al, 1910).

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

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 (Claus y Aschoff et al, 1981; Langelier et al, 1979), 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 muestran, casi invariablemente, atrofia de la médula espinal. A nivel craneal (ver tabla 5), muchos investigadores informan de atrofia cerebelosa leve en la mayoría de los pacientes (De Michele et al, 1995 y 1998; Giroud et al, 1994; Riva y Bradac, 1995) e incluso, moderada o grave, en algunos casos (De Michele et al, 1998; Ormerod et al, 1994). Sin embargo, otros autores refieren que no hay diferencias significativas con respecto a los controles normales (Wüllner et al, 1993).

Tabla 5: Estudios de RM en la ataxia de Friedreich: porcentajes de pacientes con atrofia en estructuras infra y supratentoriales

	Wüllner et al, 1993 N = 7	Giroud et al, 1994 N = 3	Ormerod et al, 1994 N = 6	De Michele et al, 1995 N = 11	Riva y Bradac, 1995 N = 14	De Michele et al, 1998 N = 5
Vermis Cerebeloso	0	...	33	82
Hemisferio cerebeloso	0	...	17	54
Cerebelo*	0	67	33	82	71	100
Cuarto Ventrículo	28	45
Pedúnculo cer. Medio	28	36
Mesencéfalo	67	18
Puente	14	...	67	36	0	...
Médula oblongada	43	45
Tronco cerebral*	54	...	60
Médula espinal	100	...	67	100	100	...
Hemisferios cerebrales*	0	27	...	20

* Los autores no especifican subdivisiones.

En lo referente al resto de estructuras de la fosa posterior, no todos los autores analizan los mismos parámetros, pero se ha descrito atrofia en el pedúnculo cerebeloso medio, puente, médula oblongada, mesencéfalo y dilatación del IV ventrículo. Suele haber algún indicio de afectación en más de la mitad de los casos y ésta es leve, de forma casi invariable. Sin embargo, Klockgether y sus colaboradores no encuentran diferencias significativas con respecto a los controles normales, en ninguno de estos parámetros (Wüllner et al, 1993).

En resumen, los resultados de atrofia en las estructuras infratentoriales difieren significativamente entre unos estudios y otros. Concretamente, hay informes que indican una elevada proporción de pacientes con atrofia cerebelosa y de tronco cerebral, aunque mayoritariamente de grado leve (De Michele et al, 1995 y 1998; Giroud et al, 1994; Ormerod et al, 1994; Riva y Bradac, 1995), mientras que otros señalan la existencia de un perfil mayoritario de atrofia espinal (SA), es decir, afectación casi exclusiva de la médula espinal (Wüllner et al, 1993).

Hay dos grupos de factores que pueden estar influyendo sobre esta aparente divergencia. Por una parte, 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). Por otra parte, existen diferencias metodológicas importantes entre unos trabajos y otros, a nivel de análisis de imágenes y a nivel estadístico. La mayoría de los autores recurren a procedimientos de valoración cualitativa, en los que se puntúa el grado de atrofia en una escala de cuatro puntos (Ormerod et al, 1994; De Michele et al, 1995 y 1998) o bien la valoran de forma totalmente subjetiva (Giroud et al, 1994). En cambio, Klockgether y sus colaboradores adoptan un acercamiento estadístico y utilizan un método cuantitativo semi-automatizado de análisis de imágenes (Wüllner et al, 1993; Spieker et al, 1995). Estos autores establecen un criterio de alteración de “todo o nada”, que consiste en diferir en dos desviaciones estándar o más del promedio del grupo de control, en cualquiera de las medidas. Al adoptar este criterio, detectaron atrofia de diferentes estructuras del tronco cerebral y dilatación del IV ventrículo, en algunos casos (tabla 5). Al realizar comparaciones estadísticas con el grupo de control, las diferencias en estas variables no alcanzaron significación estadística, del mismo modo que no lo hicieron las medidas del vermis y hemisferios cerebelosos. Sin embargo, sí informaron de

tendencias en el sentido esperado, esto es, a la atrofia del cerebelo y tronco cerebral, y a la dilatación del IV ventrículo (Wüllner et al, 1993). En un trabajo posterior, en el cual analizaron la parte dorsal del vermis (lobulillos VI y VII) y el flóculo, enfatizaron también el menor tamaño de estas estructuras, a pesar de no obtener diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de control (Spieker et al, 1995).

Gilman, Junck y sus colaboradores señalaron que, probablemente, la RM sea más precisa que la TAC para valorar la atrofia cerebral (dilatación ventricular y atrofia cortical) (Junck et al, 1994). Sin embargo, son pocos los estudios que han abordado esta cuestión y cuando se ha hecho los resultados indican que no se produce (Ormerod et al, 1994) o que hay una minoría de casos afectados (De Michele et al, 1995 y 1998). Sin embargo, al igual que ocurre con algunos trabajos realizados con la técnica de TAC, estos estudios carecen de un grupo de control. Por lo tanto, teniendo en cuenta la variabilidad que hay en la población normal, es difícil valorar estos resultados, en su justa medida.

En los dos subgrupos atípicos de *FA*, los pacientes con reflejos tendinosos preservados (*FARR*) y los pacientes de inicio tardío (*LOFA*), se han obtenido, en líneas generales, hallazgos morfológicos semejantes a los de *FA* (De Michele et al, 1995; Klockgether et al, 1996; Wüllner et al, 1993). Concretamente, Klockgether y colaboradores observaron un patrón mayoritario de atrofia espinal en *LOFA* (Wüllner et al, 1993). De Michele y sus colaboradores también detectaron atrofia espinal en todos los sujetos, mientras que la atrofia cerebelosa era menos frecuente (sólo en un 40% de los casos) (De Michele et al, 1995). La *FARR* ha sido menos estudiada, aunque se ha informado de un caso único, con un perfil morfológico de *SA* (Klockgether et al, 1996).

3.2.2. *EOCA-RR*

Son muy escasos los estudios neuropatológicos y neuroradiológicos sistemáticos en este tipo de ataxia. Sin embargo, hay algunos datos de autopsias que sugieren la existencia de atrofia cerebelosa (Klockgether et al, 1990).

Con respecto a los estudios de neuroimagen, la característica anatómica más frecuente es la atrofia del cerebelo, principalmente del vermis (De Michele et al, 1995 y

1998; Ormerod et al, 1994; Riva y Bradac, 1995; Wüllner et al, 1993). Sin embargo, también hay casos con atrofia de tronco, médula espinal y corteza cerebral, de forma asilada o en combinación con la atrofia del cerebelo. La escasa uniformidad imposibilita establecer un patrón de afectación clásico (Wüllner et al, 1993).

3.2.3. *ADCA*

Los numerosos estudios neuropatológicos realizados muestran una compleja variedad de cambios degenerativos. Greenfield (1954) diferenció entre la ataxia tipo Menzel (que, en líneas generales, corresponde a *OPCA*) y la ataxia tipo Holmes (equivalente a *CCA*). Este autor realizó esta subdivisión basándose en los casos que se conocían en su época y, él mismo reconoce que muchos de ellos presentaban características adicionales o anómalas (Klockgether et al, 1990).

En general, se puede decir, que existen evidencias neuropatológicas de implicación del cerebelo, ganglios basales, médula espinal y sistema nervioso periférico, en la mayoría de las familias estudiadas.

Se hace difícil resumir los datos de neuroimagen existentes para este tipo de pacientes porque hay estudios en que se analizan conjuntamente con formas recesivas y esporádicas bajo la categoría de *OPCA* (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; Botez-Marquard y Botez, 1993), otros estudios en los que se analizan diferentes subtipos en función de la sintomatología clínica o incluso el genotipo (De Michele et al, 1998; Giuffrida et al, 1999; Murata et al, 1998a, 1998b; Storey et al, 1999), mientras que en otros no se especifica más allá del modo de herencia (Riva y Bradac, 1995). En cualquier caso, la atrofia cerebelosa es casi una constante en las ataxias autosómicas dominantes.

Con respecto a las *ADCAs* tipo I, los estudios que no tienen en cuenta su heterogeneidad genética, ofrecen hallazgos neuroradiológicos variables. Mientras que Ormerod y sus colaboradores hablan de un 71% de casos con *OPCA* (Ormerod et al, 1994), Klockgether y colaboradores, únicamente informan de un 38% de casos con un patrón indicativo de *OPCA*, detectándose una gran variabilidad en el resto, que no permite hablar de un patrón uniforme (Wüllner et al, 1993).

No obstante, los estudios más recientes de neuroimagen en *ADCA-I* pretenden determinar los correlatos anatómicos específicos de los distintas ataxias espinocerebelosas (*SCA*) delimitadas genéticamente. En este sentido, se ha descrito un patrón uniforme de *OPCA* en la *SCA2* (Bürk et al, 1996; De Michele et al, 1998; Giuffrida et al, 1999; Klockgether et al, 1998; Storey et al, 1999). En la *SCA1* y *SCA3* también se ha descrito atrofia del cerebelo y tronco cerebral, pero menos grave, siendo minoritarios los casos con un patrón de *OPCA* (33% y 8%, respectivamente) (Bürk et al, 1996; Klockgether et al, 1998). Además, la *SCA3* se diferencia de *SCA1* y *SCA2* por presentar atrofia del caudado y putamen (Klockgether et al, 1998) y por no presentar atrofia de los hemisferios cerebelosos (Bürk et al, 1996). Según Murata y colaboradores, los pacientes con *MJD* presentan una atrofia leve del cerebelo y más grave del tronco, caracterizándose especialmente por la atrofia del globo pálido (Murata et al, 1998b). Finalmente, la *SCA6* muestra atrofia cerebelosa grave en todos los casos y también del puente, pedúnculo cerebeloso medio y núcleo rojo (Murata et al, 1998a).

Con respecto a los hemisferios cerebrales, un 60% de los pacientes con *SCA2* estudiados por Giuffrida y sus colaboradores mostraban algún grado de atrofia, predominantemente fronto-parietal, aunque también tèmoro-occipital (Giuffrida et al, 1999). En *MJD* se ha descrito atrofia de predominio frontal y temporal (Murata et al, 1998b), mientras que en la *SCA6* la corteza cerebral está relativamente preservada (Murata et al, 1998a).

Las *ADCAs* de tipo I son las más estudiadas, siendo casi anecdóticos los estudios que incluyen casos con *ADCA* de tipo II ó III (Ormerod et al, 1994; Wüllner et al, 1993). Además no hay consenso en los resultados: Ormerod y sus colaboradores observan un patrón compatible con *OPCA* en los cuatro casos estudiados con *ADCA* tipo II y III, y Klockgether y sus colaboradores objetivan un patrón mayoritario de *CCA* en seis casos con *ADCA-III* (Wüllner et al, 1993).

En estos tres tipos de ataxias autosómicas dominantes se ha evidenciado, con las técnicas de neuroimagen *in vivo*, un importante número de casos con atrofia espinal, generalmente asociada a la atrofia del puente (Wüllner et al, 1993; Riva y Bradac, 1995; Bürk et al, 1996).

3.2.4. *ILOCA*

Los resultados obtenidos por Wüllner et al (1993) confirman el concepto neuropatológico clásico de la existencia de una dicotomía entre *OPCA* y *CCA* (Dejerine y Thomas, 1900; Marie et al, 1922). Observaron una correspondencia casi ideal entre la sintomatología clínica y el patrón de atrofia en RM; los pacientes con un síndrome cerebeloso puro (*ILOCA-C*) mostraban *CCA* y los casos con síntomas adicionales no cerebelosos (*ILOCA-P*) presentaban principalmente un patrón compatible con *OPCA*.

En cambio, los resultados obtenidos por Ormerod et al (1994) no corroboran la correspondencia casi perfecta referida por Wüllner et al (1993), entre *ILOCA-P* y *OPCA*, así como entre *ILOCA-C* y *CCA*. Según estos autores, en todas las RM de los pacientes con *ILOCA*, excepto en una, se objetivaba algún grado de atrofia cerebelosa (normalmente más grave en el vermis). Siete de los diez pacientes con *ILOCA-P* mostraban además atrofia del tronco cerebral (sobre todo del puente), mientras que los otros tres, a pesar de presentar síntomas neurológicos extra-cerebelosos, no pudieron relacionarse con el correlato anatómico correspondiente. Por otra parte, cinco de los diez pacientes con *ILOCA-C* también mostraban atrofia del tronco cerebral; todos ellos tenían una duración de la enfermedad inferior a cinco años. En estos pacientes la atrofia del tronco cerebral no estaba produciendo síntomas clínicos. Ormerod y sus colegas informan también de atrofia cortical cerebral moderada en nueve casos.

3.3. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

3.3.1. Ataxia de Friedreich

Los estudios del metabolismo cerebral de la glucosa en la ataxia de Friedreich son escasos, y difíciles de interpretar, tal como veremos a continuación. Comentaremos algunos aspectos metodológicos que pueden ayudarnos a contextualizar los resultados.

En 1990, Gilman, Junck y sus colaboradores realizaron un estudio con *PET* en el cual obtuvieron unos resultados totalmente inesperados: hipermetabolismo en la corteza cerebral y ganglios basales, pero no en el tálamo, vermis, hemisferios cerebelosos ni tronco cerebral. Ante lo sorprendente de estos resultados y la posibilidad de que

estuvieran relacionados con la gravedad neurológica, decidieron analizar por separado las imágenes de los pacientes ambulatorios ($n = 8$) y no-ambulatorios ($n = 14$). De esta manera, objetivaron un hipermetabolismo generalizado en los pacientes ambulatorios, con niveles metabólicos significativamente más altos que los controles normales en todas las regiones de interés (*ROIs*), excepto en el puente. Los pacientes no-ambulatorios presentaron, únicamente, un incremento de la actividad en los ganglios basales, mostrando índices metabólicos similares a los controles normales en el resto de las estructuras analizadas (Gilman et al, 1990).

Según estos autores, es posible que los pacientes con *FA* que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad muestren un incremento generalizado de las tasas metabólicas de glucosa en el SNC, y que ésta disminuye, de forma no-uniforme, 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. Estos resultados convierten a la *FA* en una de las pocas condiciones con hipermetabolismo basal de la glucosa, evidenciado con *PET*. A fin de comprobar estas hipótesis, llevaron a cabo un estudio en el que relacionan los resultados de *PET* con los de la exploración clínica y TAC. 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. En cambio, las correlaciones con la corteza cerebral y el núcleo caudado no eran estadísticamente significativas (Junck et al, 1994). Por otra parte, formaron tres subgrupos, en función de la gravedad clínica. El subgrupo más afectado (pacientes dependientes de terceras personas para las actividades diarias), a pesar de presentar valores metabólicos más bajos que el grupo ambulatorio en todas las *ROIs*, seguía mostrando niveles metabólicos significativamente más altos que los controles normales en el núcleo caudado, núcleo lenticular y corteza cerebral. En cambio, los niveles metabólicos en el cerebelo, tálamo, mesencéfalo y puente eran más bajos que en los controles.

En lo referente a la relación con los resultados de TAC, 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 atrofia cortical, dilatación ventricular (ratio bicaudado y tercer ventrículo) y 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), con lo cual pusieron de manifiesto la verdadera extensión de las alteraciones que se producen en el sistema nervioso central de los pacientes con *FA*.

La otra técnica de neuroimagen funcional utilizada en el estudio de pacientes con *FA* es la *SPECT*. Con esta técnica se normaliza o relativiza la captación de contraste en determinada región (*ROI*) con respecto a un criterio de referencia. Este criterio varía de unos trabajos a otros, en función de la muestra de estudio, los objetivos y la hipótesis de trabajo. Puede tratarse de un criterio “externo” (nivel de actividad de una *ROI* apriorísticamente no afectada y con un elevado flujo sanguíneo) o de un criterio indicativo de la actividad global (promediación de un corte, de los cortes supratentoriales o de todo el cerebro). El cerebelo se utiliza frecuentemente como criterio de referencia externo, cuando no se sospecha que pueda estar implicado en la patología en estudio. Sin embargo, cuando se trata de analizar la perfusión sanguínea en pacientes con daño cerebeloso, se debe recurrir a otras regiones de referencia que suelen presentar elevada perfusión sanguínea, entre ellas el córtex visual, ganglios basales o tálamo (Costa y Ell, 1991). Los estudios que comentaremos a continuación utilizaron métodos semicuantitativos para valorar la perfusión regional relativa, con 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, 1991a). Utilizaron un método de valoración basado en la inspección visual de las imágenes, cuya normalización consistió en graduar la escala de colores, con un escalonamiento del 10%, asignándole a la región de máxima actividad el valor de 100%. Posteriormente, dos observadores valoraron la presencia de diferencias superiores al 10% entre unas regiones de sustancia gris y otras (en los ejes ántero-posterior y derecha-izquierda), considerando este punto de corte como criterio de alteración. En los pacientes

detectaron el 100% de actividad en el lóbulo occipital, mientras que en los controles la región de referencia era el cerebelo o el lóbulo occipital. 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.

De Michele y sus colaboradores utilizaron 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 e hipometabolismo cortical, sobre todo en regiones parietales y temporales, en 5 de los 6 casos (De Michele et al, 1998). Estos pacientes no presentan atrofia a nivel supratentorial, lo cual parece 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).

Por último, Giroud y sus colaboradores analizaron el flujo sanguíneo cerebral de tres pacientes con *FA*, aunque limitaron sus análisis a los hemisferios cerebelosos. Estos autores no explicitan ningún criterio de normalización. 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).

3.3.2. *EOCA-RR*

En los pacientes con *EOCA-RR* se ha observado hipometabolismo en el cerebelo y en el tálamo (Mielke et al, 1998), así como en áreas corticales cerebrales, principalmente en la región parietal (De Michele et al, 1998). Mielke y sus colaboradores observaron, en un estudio longitudinal con *PET*, un declive progresivo en la actividad metabólica global en dos pacientes, en paralelo al declive en funciones cognitivas y visoespaciales (Mielke et al, 1998).

3.3.3. *ADCA*

Los estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional en *ADCA* objetivan principalmente hipometabolismo de la glucosa en el cerebelo y tronco cerebral (Kluin et al, 1988; Rosenthal et al, 1988; Matthew et al, 1993; Gilman et al, 1994; De Michele et al, 1998). También hay evidencias de hipoperfusión en ganglios basales y diferentes patrones de hipoperfusión a nivel cortical (Matthew et al, 1993; De Michele et al, 1998), principalmente en regiones frontales y parietales (Botez et al, 1991a). Las muestras han estado constituidas, sobre todo, por pacientes con *ADCA* tipo I, con un patrón morfológico compatible con *OPCA*.

En un trabajo de Matthew et al (1993), se realizaron estudios de *PET* tanto a pacientes con *ADCA-I* (*SCAI*, familia de Schut-Wier), como a sujetos de riesgo, es decir, a familiares de primer grado, no afectados. Este trabajo no estaba enfocado al estudio de los cambios metabólicos infratentoriales. Sin embargo, aunque no presentaron los datos en la publicación, informaron de una reducción del 30-39% en las tasas de metabolismo regional en cerebelo y partes adyacentes del tronco cerebral, con respecto a controles normales y sujetos de riesgo. Con respecto a la distribución del radioisótopo administrado (FDG) a nivel supratentorial, debemos señalar que estos autores relativizaron las medidas con respecto a la tasa metabólica global, con objeto de minimizar el efecto de la variabilidad individual en la misma. En el grupo de pacientes, objetivaron una baja tasa metabólica regional de la glucosa en regiones frontales (incluidas las áreas prefrontales), así como hipermetabolismo en regiones temporales y en regiones parieto-occipitales izquierdas. Sin embargo, lo más llamativo del trabajo fue el resultado obtenido con los sujetos de riesgo, un incremento en la tasa metabólica cerebral global con respecto a los controles normales y los pacientes. En lo referente a la actividad metabólica regional, estos sujetos únicamente mostraron un incremento en el córtex frontal anterior derecho y un decremento en el núcleo caudado derecho, aunque los autores lo relacionaron con el hecho de que estaban realizando una tarea de atención auditiva mientras se adquirían las imágenes. De hecho, paradójicamente, su ejecución en esta tarea fue mejor que la de los controles normales (Matthew et al, 1993).

Tal como comentan Matthew y sus colaboradores, es intuitivamente obvio que puedan ocurrir cambios funcionales en áreas estructuralmente intactas y lejanas a las

regiones patológicas, debido a lo intrincadas y complejas que son las redes neurales del cerebro humano; sin embargo, se desconocen los mecanismos patofisiológicos que producen las anormalidades descritas. Posiblemente, la realización de estudios longitudinales podría aportar información acerca de estos cambios y su relación con la progresión del trastorno y posibles mecanismos explicativos. En cualquier caso, aunque no se explican la razón por la cual los sujetos de riesgo presentan hipermetabolismo cerebral, consideran que es evidente que el debut de la enfermedad va asociada a un decremento en la tasa metabólica global (Matthew et al, 1993). En este sentido, los autores aluden a los hallazgos de Gilman et al (1990), quienes observaron un incremento metabólico global en las fases iniciales de la Ataxia de Friedreich e hipotetizaron posibles decrementos regionales específicos, a medida que la enfermedad progresaba. Posteriormente, en 1994, aportaron evidencias a favor de esta hipótesis (Junck et al, 1994).

3.3.4. ILOCA

Existen evidencias de hipoperfusión en el cerebelo y tronco cerebral (De Michele et al, 1998; Gilman et al, 1994). A nivel supratentorial, se ha informado de una reducción del flujo sanguíneo cerebral en el córtex temporal derecho (De Michele et al, 1998). En cambio, los pacientes estudiados por Tachibana et al (1999), mayoritariamente *IDCA-C*, mostraron hipoperfusión cerebelosa y frontal, con normalidad en áreas parietales, temporales, tálamo y ganglios basales. La hipoperfusión frontal sugería la interrupción de un circuito cerebelo-frontal, hipótesis confirmada, en parte, por la existencia de una correlación positiva y significativa entre la perfusión relativa de ambas regiones.

3.4. PERFIL DE ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS DE LAS ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDODEGENERATIVAS

Desde principios de los años 80 existe un debate en torno al posible deterioro cognitivo de los pacientes con ataxia cerebelosa heredodegenerativa. Entre los estudiosos del tema ha habido partidarios de un proceso de demencia, de la existencia de sub-grupos con deterioro intelectual, de la presencia de déficits cognitivos específicos y de normalidad intelectual enmascarada por déficits motores y trastornos de

tipo psiquiátrico (Giordani et al, 1989; Berent et al, 1990). En este contexto, se han realizado múltiples estudios, con distintos enfoques, tipos de pacientes y metodología.

Vamos a tratar de presentar un resumen lo más claro posible de los resultados obtenidos. Sin embargo, se trata de una labor complicada, debido a una serie de consideraciones metodológicas que dificultan la exposición de los resultados y la extracción de conclusiones. En primer lugar, los investigadores recurren a diferentes clasificaciones nosológicas a la hora de describir sus muestras; algunos autores utilizan categorías clínicas y/o genéticas y otros categorías neuropatológicas. Los investigadores que utilizan este último tipo de esquemas clasificatorios, lo hacen basándose en los resultados de autopsia de sus pacientes o de familiares de los mismos pedigríes (El-Awar et al, 1991; Kish et al, 1994), basándose en el examen neurológico y físico (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; Botez-Marquard y Botez, 1993) o en una combinación de criterios clínicos y de neuroimagen (Appollonio et al, 1993; Berent et al, 1990; Daum et al, 1993a; Dimitrov et al, 1996; Grafman et al, 1992; Pascual-Leone et al, 1993). En segundo lugar, las muestras de estudio son muy heterogéneas, de modo que concurren diferentes tipos de ataxias hereditarias, esporádicas, no-progresivas e, incluso, pacientes con lesiones cerebelosas focales. En ocasiones, no sabemos exactamente cuáles son las características de la muestra, dadas las escasas descripciones que se ofrecen de las mismas. En tercer lugar, existen estudios en los que no se compara la ejecución de los pacientes con sujetos de control normales, emparejados 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. Y, por último, escasean los datos de neuroimagen que permitan extraer conclusiones acerca de los correlatos anatómicos de los déficits observados.

A continuación, resumimos los resultados obtenidos en el estudio neuropsicológico de las ataxias heredodegenerativas, agrupándolos por funciones. En la tabla 6, presentamos una descripción de las muestras de pacientes estudiadas, las evidencias de neuroimagen funcional y estructural existentes, así como las principales conclusiones extraídas por los autores.

3.4.1. Atención, concentración y seguimiento conceptual

Según van Zomeren y Brouwer (1992), no existen tests de atención... únicamente se pueden evaluar determinados aspectos de la conducta humana con un especial interés en sus componente atencional (citado en Lezak, 1995). A pesar de que la atención focal y selectiva, la concentración y el seguimiento y alternancia de secuencias son teóricamente diferentes dimensiones de la atención, en la práctica son muy difíciles de disociar. Por otra parte, frecuentemente se solapan las medidas de atención con las medidas de memoria inmediata, funciones ejecutivas, tiempo de reacción y/o velocidad de procesamiento, lo cual complica aún más la interpretación de los resultados.

En general, podemos decir que la protección contra la interferencia, tanto interna como externa al organismo, es una de las funciones más importantes del córtex prefrontal (Vendrell et al, 1995). Sin embargo, la distribución dinámica de los recursos atencionales requiere la integración de la actividad de múltiples sistemas corticales y subcorticales (Akshoomoff et al, 1997). De ahí la sensibilidad de los tests atencionales a las lesiones difusas y afectación de sustancia blanca.

3.4.1.1. Mantenimiento de la atención

El mantenimiento de la atención es un prerrequisito para poder llevar a cabo cualquier otra tarea que implique concentración o seguimiento conceptual. Se estudia explícitamente mediante 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 Kish et al (1994) y Hart et al (1985). Otros autores utilizan tareas que incluyen estímulos distractores que pueden generar interferencia cognitiva para el sujeto (Akshoomoff y Courchesne, 1992; Dimitrov et al, 1996). Sin embargo, los resultados obtenidos indican, de forma casi unánime, una preservación del mantenimiento de la atención (Hart et al, 1985; Akshoomoff y Courchesne, 1992; Kish et al, 1994; Dimitrov et al, 1996).

3.4.1.2. Capacidad atencional

La capacidad atencional es la cantidad de información que puede procesar la persona de una vez (Lezak, 1995). Se evalúa a través de tests de *span*, en los cuales se le exponen al sujeto, visual o auditivamente, cantidades de información progresivamente mayores, que debe repetir. Como ejemplo de test de *span* verbal tenemos el test de Dígitos Directos (baterías de inteligencia (*WAIS-R*, 1981) y memoria (*WMS-R*, 1987) de Wechsler), en el que el sujeto ha de repetir series de números. Como ejemplos de medidas de *span* visual podemos nombrar el Test de Corsi (Milner, 1971) y subtest de *Span* Visual de la *WMS-R* (Wechsler, 1987), que consisten en repetir secuencias de localizaciones espaciales.

Con respecto al *span* verbal, múltiples estudios evidencian una preservación de dicha capacidad, tanto en pacientes con *FA* (Fehrenbach et al, 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al, 1997) como en otros tipos de ataxia (Kish et al, 1988; Botez-Marquard y Botez, 1993; Gambardella et al, 1998; Mielke et al, 1998; Bürk et al, 1999). En lo referente al *span* visual, hay algunas evidencias de alteración en el Test de Corsi, en pacientes con *ADCA* (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998) y *EOCA-RR* (Mielke et al, 1998).

3.4.1.3. Seguimiento y alternancia

El test de Dígitos Inversos mide la cantidad de elementos (números) a los que una persona puede atender de una vez y repetir en orden inverso. Los resultados obtenidos han sido, por lo general, los mismos que en el test de Dígitos Directos (Kish et al, 1988; Fehrenbach et al, 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Bürk et al, 1999). Sin embargo, algunos autores han descrito un bajo rendimiento en los Dígitos Inversos, a pesar de obtener una ejecución normal en los Directos (Mielke et al, 1998; Kish et al, 1994). Este déficit se ha relacionado con una mayor afectación neurológica. Con respecto al seguimiento inverso de las secuencias visoespaciales del Test de Corsi, únicamente disponemos de la descripción de un bajo rendimiento de los pacientes del estudio de Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998), coincidiendo con la alteración del *span* de retención en orden directo.

En el test de Control Mental (*WMS*; Wechsler, 1974) el sujeto ha de recitar el abecedario, sumar cifras de tres en tres y contar hacia atrás. En definitiva, esta prueba evalúa el seguimiento de secuencias verbales simples (Lezak, 1995), así como atención sostenida (Kish et al, 1994). Existen algunas evidencias de déficits en este test (Kish et al, 1994; Akshoomoff et al, 1992), incluso en pacientes con una afectación neurológica leve y poca o ninguna alteración cognitiva (Kish et al, 1994).

Por otra parte, las tareas de seguimiento y alternancia pueden ser más complejas, pudiendo implicar también la capacidad de realizar el seguimiento de varios estímulos o ideas al mismo tiempo, alternativa o consecutivamente, focalizando selectivamente la atención en unos u otros aspectos de la tarea. Dentro de este grupo de pruebas está el *Trail Making Test (TMT)*, en la cual se realizan seguimientos (parte A) y alternancias (parte B) de letras y números. Implica escaneo visual complejo, coordinación y agilidad motoras, atención y flexibilidad mental. Un grupo de pacientes estudiados por Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998) presentaban enlentecimiento en ambas partes del test, así como una mayor diferencia entre los tiempos de ejecución en A y en B, en términos absolutos, con respecto a la ejecución de los sujetos de control. Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en la diferencia en precisión entre ambas partes del test (punt. B – punt. A).

3.4.1.4. Atención selectiva

El efecto de Stroop fue descrito en 1935 (Stroop, 1935) y hace referencia a la interferencia producida por la competición de respuestas entre hábitos que tienen una fuerza desigual (denominar colores y la lectura). Se evalúa mediante tests en los cuales se le solicita al sujeto que denomine los colores de diferentes estímulos. Todas las versiones existentes coinciden en incluir una condición neutra (p. ej. denominar el color de una serie de manchas de tinta) y una condición de interferencia (denominar el color de la tinta con el que está escrito el nombre de un color diferente). El efecto de Stroop se ha atribuido a un conflicto de respuestas, a déficits en la inhibición de respuestas, a dificultades en la atención selectiva, a una alteración de la concentración y a dificultades para desviar distracciones (Lezak, 1995). Storey et al (1999) han descrito un rendimiento alterado en pacientes con *ADCA*, mientras que White, Lalonde y Botez-

Marquard (2000) informan de un rendimiento normal en pacientes con *FA*, al valorar los resultados obtenidos tras la administración estándar de la prueba.

3.4.1.5. Cambio de foco atencional

White, Lalonde y Botez-Marquard (2000) introdujeron una segunda condición de interferencia en el Test de Stroop, aplicado a sus pacientes con *FA*. Consistía en que, en algunos items, los sujetos debían nombrar el color e inhibir la lectura y, en otros items (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, que demandaba continuos cambios en el foco atencional, mientras que, tal como vimos en el apartado anterior, el rendimiento fue normal cuando la tarea únicamente demandaba inhibir uno de los componentes de la estimulación (palabra escrita). En ambos casos se contrarrestó el efecto del enlentecimiento, sustrayendo la puntuación obtenida en la condición de denominación del color.

Akshoomoff y Courchesne (1992) diseñaron una tarea experimental en la que los sujetos debían responder alternativamente a estímulos de dos modalidades sensoriales diferentes. Es decir, primero respondían al estímulo clave de la modalidad visual, a continuación debían cambiar el foco atencional a la detección del estímulo clave auditivo y así continuamente. Estos estímulos tenían una baja frecuencia de aparición, en relación a otros estímulos de interferencia. Se registraban los aciertos y los tiempos de respuesta. Los pacientes con afectación cerebelosa mostraron una ejecución alterada cuando el estímulo de la modalidad sensorial alternativa aparecía muy rápido, es decir, tenían dificultades para realizar un cambio rápido de foco atencional. Además, en general, los tiempos de reacción eran más largos.

3.4.2. Velocidad de procesamiento

El tiempo de reacción (TR) refleja la velocidad del procesamiento cognitivo, relacionada con múltiples formas de comportamiento intelectual. Es una de las mejores medidas que existen 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).

En la práctica, cualquier medida de TR conlleva un componente de ejecución motora. Sin embargo, hay diferentes diseños experimentales y procedimientos matemáticos que permiten disociar la velocidad de procesamiento a nivel central de la destreza o agilidad motora. Esto es especialmente interesante en el estudio de la velocidad de procesamiento en las ataxias cerebelosas, debido al obvio déficit motor que conllevan estos trastornos.

El paradigma de escaneo de la memoria de Sternberg (Sternberg, 1966, 1969) permite obtener una medida puramente cognitiva de la velocidad de escaneo de la memoria. Este procedimiento consiste en mostrarle al sujeto una serie de dígitos, de tamaño variable (normalmente de 1 a 6), con el objeto de que la memorice. A continuación se le presentan dígitos aislados para que decida si están o no incluidos en la secuencia previa. Posteriormente, se realiza una regresión lineal simple para cada sujeto, tomando el tiempo de respuesta como variable criterio y el tamaño de la secuencia de dígitos como variable predictora. En la ecuación que se obtiene, se puede diferenciar el tiempo invertido en escanear cada dígito en la memoria operativa (*slope*) de los demás componentes, principalmente motores, propios del TR (*zero intercept*).

En 1985, Hart y sus colaboradores utilizaron el paradigma de Sternberg en una muestra de pacientes con *FA*. Objetivaron un importante enlentecimiento de los pacientes en los dos componentes del tiempo de respuesta. Es especialmente significativo el hecho de que el *slope* promedio era, aproximadamente, cuatro veces superior al de los controles (Hart et al, 1985). Grafman y sus colaboradores también recurrieron a este paradigma de escaneo de la memoria, en el estudio de una muestra de pacientes con atrofia cerebelosa, pero no objetivaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles (Grafman et al, 1992).

Botez-Marquard y Botez (1993) utilizaron un procedimiento que les permitía medir el tiempo de respuesta con sus dos componentes, el tiempo de decisión (TD) y el tiempo motor (TM)^a. La tarea consiste en mantener un botón presionado desde que se ilumina una luz de advertencia hasta que aparezca el estímulo (luz roja o pitido); en ese

^a Botez-Marquard y Botez (1993) utilizan el término tiempo de reacción (TR), en lugar de tiempo de decisión (TD). Nosotros utilizaremos este último, con objeto de evitar confusión con el TR total, que es el resultado de la suma de los dos componente temporales de la respuesta (TD y TM).

momento se suelta (TD) y se presiona otro botón de respuesta (TM). Observaron un lentecimiento en tareas de tiempo de reacción simple con estímulos auditivos y con estímulos visuales, tanto en el componente de decisión (TD) como en el de ejecución motora (TM). La muestra de estudio estaba constituida por pacientes con *OPCA* y con *FA*, siendo patológicos los resultados de ambos subgrupos. Los resultados obtenidos fueron confirmados en otros estudios del mismo grupo (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; White et al, 2000) hallándose, en el caso de los pacientes con *OPCA*, una relación importante con la atrofia del mesencéfalo, valorada con TAC (Botez et al, 1993) y con medidas de razonamiento visoespacial (Botez-Marquard y Routhier, 1995).

En algunos trabajos, se han analizado los tiempos de respuesta sin disociar el componente mental del motor, como es el caso de las tareas aplicadas por Dimitrov et al (1996) en el estudio de la rotación mental, atención visual selectiva y atención visoespacial. Únicamente objetivaron un lentecimiento en esta última tarea.

Por último, Mielke et al (1998) valoraron la velocidad del procesamiento de la información mediante una versión modificada del *Trail Making Test* (*ZVT*; Oswald y Roth, 1987) e informaron de un marcado lentecimiento de sus pacientes (*EOCA-RR*).

3.4.3. Funciones ejecutivas y conceptualización

Las funciones ejecutivas han despertado un gran interés en el campo de estudio de las alteraciones cognitivas de las ataxias cerebelosas, 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; Botez-Marquard y Botez, 1997; Shmahmann y Pandya, 1995, 1997). Concretamente, se habla de un circuito neural que incluye el cerebelo, tálamo, ganglios basales y lóbulo frontal y se hipotetiza acerca de la función específica del cerebelo dentro de este doble sistema de procesamiento de información, tanto cognitivo como motor (Grafman et al, 1992).

3.4.3.1. Flexibilidad y autorregulación de la conducta

El Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*) (Grant y Berg, 1948) se puede considerar como el prototipo de tarea que evalúa la función frontal, aunque también hay autores que recomiendan ser prudentes a la hora de extraer conclusiones localizacionistas (Anderson et al, 1991; Mountain y Snow, 1993). No obstante, sí podemos decir que esta prueba evalúa la capacidad para formar conceptos/categorías, flexibilidad y autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias del medio. Se le pide al sujeto que clasifique una serie de tarjetas en función de un criterio, que debe deducir a partir de las respuestas del examinador (bien/mal); este criterio de clasificación es cambiante. Algunos autores (Daum et al, 1993a; Gambardella et al, 1998) utilizan una versión modificada de la prueba (Nelson, 1976). Otra tarea que evalúa la capacidad de clasificar objetos y flexibilidad para cambiar de criterio de clasificación es el *Visual Verbal Test (VVT)* (Feldman y Drasgow, 1959).

Con respecto a los resultados obtenidos con el *WCST*, hay cierta contradicción: existen estudios en los que no se objetivan alteraciones (Fehrenbach et al, 1984; Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Akshoomoff et al, 1992; Nichelli et al, 1996; Bürk et al, 1999; White et al, 2000) y otros estudios en los que sí hay una ejecución alterada, aunque no parece ser un déficit generalizado (Kish et al, 1988, 1994; Daum et al, 1993a; Gambardella et al, 1998; Storey et al, 1999). Gambardella et al (1998) observaron una alteración, casi exclusiva, de la ejecución en esta prueba desde fases tempranas de la enfermedad (*ADCA*, *SCA2*). En cambio, Storey et al (1999), que estudiaban a pacientes con el mismo diagnóstico de *SCA2*, sólo observaron alteraciones en algunos de los pacientes evaluados, aunque no indican cuáles son las características de la ejecución. Daum et al (1993a) observaron deterioro únicamente en los pacientes que, además de una afectación cerebelosa, mostraban afectación del tronco cerebral, aunque estos pacientes no reflejaron un mayor índice de perseveraciones. Por otra parte, Kish et al (1994) evidenciaron una alteración, tanto en el número de categorías como en la realización de errores perseverantes, únicamente en los pacientes con una afectación neurológica moderada y grave, mientras que los pacientes con una ataxia leve mostraron un rendimiento normal. Obtuvieron resultados similares con el *VVT* (Kish et al, 1994).

En general, los miembros de este último grupo de investigación (Kish et al, 1994) concluyen que los pacientes (*ADCA*) que se encuentran en una fase temprana del curso de su enfermedad no muestran alteraciones neuropsicológicas, o los déficits son mínimos, mientras que los pacientes en estadios más avanzados presentan déficits en tareas que requieren la preservación del sistema de control ejecutivo. También observaron algunos casos de leve deterioro cognitivo generalizado.

Estos autores ya habían aportado, previamente, evidencias favor de la hipótesis de una alteración relativamente selectiva de las funciones ejecutivas en pacientes con *OPCA* de herencia autosómica dominante (El-Awar et al, 1991). En aquella ocasión utilizaron una tarea de alternancia demorada y una tarea de respuesta demorada (versión modificada para su uso con humanos del *Wisconsin General Test Apparatus*; Oscar-Berman y Zola-Morgan, 1980). La tarea de alternancia demorada consiste en una serie de ensayos en los que el sujeto debe intentar obtener un premio (una moneda). Este premio está siempre escondido debajo de una de dos tapas, concretamente debajo de la tapa que el sujeto no haya seleccionado en el ensayo inmediatamente anterior. En la tarea de respuesta demorada el sujeto ve en dónde esconde el examinador el premio, pero transcurren diferentes intervalos de tiempo hasta que él puede levantar la tapa y cogerlo. Los pacientes cometieron más errores que los controles normales en la tarea de alternancia, pero no en la de respuesta demorada. Por ello, los autores sugieren que los pacientes mostraron una tendencia a perseverar, más que una alteración en memoria espacial. No obstante, reconocen que este tipo de perseveración es diferente del que se puede producir en el *WCST* y recomiendan prudencia a la hora de comparar resultados y establecer correlatos neuroanatómicos.

3.4.3.2. Planificación

Los investigadores del grupo de investigación del *NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)* han publicado varios estudios, en los cuales convergen en interpretar los déficits objetivados como alteraciones en las funciones ejecutivas.

En un primer estudio, se propusieron abordar las posibles alteraciones en planificación cognitiva, de un modo directo (Grafman et al, 1992). Para ello utilizaron la

prueba de la Torre de Hanoi (Simon, 1975). Esta tarea requiere que el sujeto desarrolle y lleve a cabo un plan de acción, transfiriendo cinco discos de distinto tamaño, de uno en uno, desde un estado inicial a un estado final, cumpliendo con determinadas reglas. Los pacientes resolvieron un menor número de problemas y necesitaron más tiempo para planificar los movimientos. En un segundo trabajo, cuyo objetivo era estudiar el aprendizaje procedimental mediante tareas seriales de tiempo de reacción, objetivaron alteraciones en la captación de secuencias, lo cual sugiere una dificultad de fondo para ordenar eventos temporalmente y, por lo tanto, de planificar (Pascual-Leone et al, 1993). Y, por último, en un tercer estudio informaron de déficits en tareas mnésicas de evocación espontánea y en tests de fluidez verbal, que se anularon estadísticamente al realizar un análisis de covarianza tomando como covariable la puntuación en iniciación/perseveración (Mattis, 1976). Consideran, por lo tanto, que estos déficits también son secundarios a las alteraciones en organización cognitiva y planificación (Appollonio et al, 1993).

Daum et al (1993a) administraron a sus pacientes (muestra heterogénea) una versión reducida de la Torre de Hanoi (Squire y Cohen, 1984). Valoraron el número de movimientos necesarios para resolver los problemas, el número de violaciones de las normas y la mejoría que se producía con el entrenamiento en la tarea. Los pacientes mostraron un rendimiento equivalente a los controles, excepto en el número de violaciones de las normas. Este déficit se presentaba sólo en los pacientes que, además de daño cerebeloso mostraban afectación del tronco cerebral.

La alteración de la capacidad de organización secuencial, o percepción conceptual, ya había sido puesta de manifiesto por Fehrenbach, Wallesch y Claus (1984), en su estudio sobre la *FA*. Estos autores objetivaron déficits 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. Este hallazgo no se confirmó en los resultados negativos obtenidos por el grupo de investigación de Botez-Marquard y Botez (Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000). Estos investigadores tampoco hallaron indicios de afectación frontal en *FA* mediante la administración de la Torre de Hanoi, en su versión abreviada (White et al, 2000).

3.4.3.3. Fluidez verbal ante consignas

La fluidez verbal se suele evaluar con el número de palabras emitidas, conforme a determinadas consignas, dentro de un período de tiempo determinado. Las consignas pueden ser fonéticas (p. ej. decir palabras que empiecen por determinada letra) o semánticas (p. ej. decir nombres de animales). Si bien la capacidad para llevar a cabo este tipo de tareas está íntimamente relacionada con las funciones lingüísticas, se puede considerar también como una función ejecutiva, en el sentido de que requiere llevar a cabo una búsqueda activa de información, siguiendo unas estrategias y conforme a unas pautas pre-establecidas, con la intención de lograr un objetivo que, además, es intrínsecamente flexible. Estas tareas se pueden interpretar también como una medida de velocidad de procesamiento y de recuperación de información de la memoria a largo plazo.

Berent y sus colaboradores (1990) obtuvieron diferencias significativas en fluidez verbal entre un grupo de pacientes (*OPCA*) y una muestra de control emparejada (Berent et al, 1990). No obstante, atribuyen esta diferencia al componente psicomotor de la prueba que, junto con la disartria, constituye uno de los grandes problemas en la evaluación de la fluidez verbal en pacientes atáxicos. Otros autores (Appollonio et al, 1993; Hirono et al, 1991; Leggio et al, 1995; Mielke et al, 1998; Storey et al, 1999; Bürk et al, 1999) han objetivado alteraciones en fluidez verbal en pacientes con diferentes tipos de ataxia y han descartado el efecto motor de distintas maneras: Hirono et al (1991) observaron que el rendimiento en la tarea de fluidez verbal no correlacionaba con la velocidad del habla; Appollonio et al (1993) descartaron el posible efecto motor debido a que el rendimiento fue normal en los primeros 15 segundos del ensayo con consigna semántica; Storey et al (1999) observaron que la producción era tan baja que las pausas constituían la mayor parte del tiempo permitido, lo cual no era atribuible a la disartria; Bürk et al (1999) no hallaron correlaciones significativas entre las medidas de fluidez verbal y las puntuaciones en la escala de disartria. Por último, Leggio et al (1995) observaron que el rendimiento de los pacientes con atrofia cerebelosa era mejor que el de pacientes con lesiones cerebelosas unilaterales, a pesar de que aquellos presentaban una disartria más grave.

Debemos hacer una distinción entre los dos tipos de consignas utilizadas, ya que hay trabajos, como el de este último grupo de investigadores (Leggio et al, 1995) en el que se objetivaron déficits únicamente en fluidez verbal ante consignas fonéticas y, concretamente, en las estrategias (fonéticas) utilizadas en el proceso de recuperación o acceso al léxico. Bürk y sus colaboradores también observaron déficits únicamente en fluidez ante consignas fonéticas y en una tarea experimental, en la que el sujeto debía alternar palabras de dos categorías semánticas diferentes (Bürk et al, 1999). Otros autores, que también han informado de alteraciones, realmente sólo valoraron la fluidez verbal ante consignas fonéticas (Mielke et al, 1998; Storey et al, 1999). En resumen, los únicos hallazgos de alteración en fluidez verbal ante consignas semánticas provienen de los trabajos de Hirono et al (1991) y Appollonio et al (1993).

A pesar de la relativa profusión de estudios sobre la fluidez verbal en pacientes atáxicos, únicamente el trabajo de White, Lalonde y Botez-Marquard (2000) incluye a pacientes con *FA*, mostrando éstos una ejecución similar a la de los sujetos de control.

3.4.3.4. Formación de conceptos y razonamiento

Al evaluar estas funciones hay un mayor interés por la calidad del proceso de pensamiento que en la respuesta propiamente dicha. Se requiere la integración de información previa con la manipulación de los estímulos de la prueba. En este sentido, las tareas pueden ser muy variadas, así como el tipo y complejidad de la información que se ha de manejar.

Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998) utilizaron frases sin sentido, problemas de lógica, proverbios y un problema aritmético para evaluar el razonamiento. Los pacientes (*OPCA*) mostraron un rendimiento significativamente inferior al de los controles en los cuatro tipos de tarea. En el estudio de la Ataxia de Friedreich, Fehrenbach, Wallesch y Claus utilizaron el subtest de Aritmética del *WAIS*, como medida de razonamiento aritmético, obteniendo resultados normales (Fehrenbach et al, 1984).

Con objeto de evaluar la formación de conceptos con material verbal se ha utilizado el subtest de Semejanzas del *WAIS*, siendo los resultados indicativos de

normalidad en esta función (Fehrenbach et al, 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al, 1997; White et al, 2000). Con respecto a la capacidad para formar conceptos con estímulos visuales, se dispone del criterio de número de categorías alcanzadas en el *WCST* (Fehrenbach et al, 1984; Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Daum et al, 1993a; Kish et al, 1994; Gambardella et al, 1999; White et al, 2000). Los resultados también indican preservación de esta función, excepto en el subgrupo de pacientes (*ADCA*) neurológicamente más afectados, estudiados por Kish et al (1994), el subgrupo de pacientes con afectación del cerebelo y tronco cerebral (mayoritariamente *OPCA*) estudiados por Daum et al (1993a) y los pacientes con *ADCA-SCA2*, estudiados por Gambardella et al (1999).

El Test de Matrices Progresivas de Raven (Raven, 1965) es una prueba que requiere que el sujeto deduzca y conceptualice las relaciones espaciales, numéricas y de diseño existentes entre las figuras geométricas que componen una serie de matrices. En algunos estudios se han objetivado alteraciones en esta prueba (Kish et al, 1988; Botez-Marquard y Botez, 1993; Kish et al, 1994), mientras que otros estudios ofrecen resultados negativos (Gambardella et al, 1998). Kish y sus colaboradores observaron déficits únicamente en el sub-grupo de mayor afectación neurológica de su estudio (Kish et al, 1984). Con respecto a los pacientes con *FA*, por un lado, Botez-Marquard y Botez (1993) 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, Wallesch y Claus no observaron un peor rendimiento de los pacientes en este test. Tampoco evidenciaron déficits en una tarea que denominan *Sequential Concept Formation*, que requiere aprender y completar secuencias de colores (Fehrenbach et al, 1984).

3.4.4. Lenguaje

Leiner, Leiner y Dow (1989, 1991) revisaron una serie de evidencias neuroanatómicas y clínicas que apuntan a la posible intervención del cerebelo en las funciones lingüísticas. Concretamente, propusieron la existencia de un circuito corticocerebeloso, en el cual el neocerebelo (parte ventrolateral del núcleo dentado y

hemisferios cerebelosos laterales) recibe señales lingüísticas de las regiones cerebrales posteriores y, a su vez, las envía al área de Broca en el lóbulo frontal. Esto quiere decir que el cerebelo no participaría sólo en el componente motor de la producción del habla, sino también en el proceso de pensar en las palabras que se expresan.

En otros apartados, hemos revisado las evidencias que se han obtenido a favor de la función lingüística del cerebelo, desde distintos campos de investigación. Sin embargo, en el estudio de pacientes con ataxia cerebelosa degenerativa, se le ha prestado escasa atención. La excepción es la fluidez verbal ante consignas, aunque ha sido estudiada, principalmente, en un contexto de análisis de las funciones ejecutivas (ver apartado 3.4.3.3.). No obstante, tal como veremos a continuación, también se han valorado otro tipo de funciones, tanto expresivas como comprensivas.

Los tests de denominación por confrontación visual, son útiles para valorar el acceso al léxico y también aportan información acerca de la riqueza o nivel de vocabulario. Existen evidencias de un rendimiento normal en este tipo de pruebas (Hirono et al, 1991), aunque también hay algunos indicios de deterioro (Kish et al, 1988, 1994; Akshoomoff et al, 1992). Lo mismo ocurre con las pruebas específicas de vocabulario, como son el Peabody Picture Vocabulary Test (*PPVT-R*; Dunn y Dunn, 1981) o el subtest de Vocabulario del *WAIS*; en algunos estudios se han obtenido resultados normales (Fehrenbach, 1984; Berent et al, 1990) y en otros se ha objetivado un rendimiento inferior aunque, paradójicamente, en los pacientes neurológicamente menos afectados (Kish et al, 1994).

Con respecto a la comprensión lingüística, Botez-Marquard y Botez (1997) informan, en una artículo de revisión, que de los 140 casos de ataxia degenerativa estudiados por ellos, ninguno ha mostrado trastornos comprensivos del lenguaje. Gambardella y colaboradores utilizaron el *Token Test* (De Renzi y Vignolo, 1962) para valorar la comprensión de órdenes verbales, y tampoco observaron ninguna alteración (Gambardella et al, 1998).

3.4.5. Memoria y aprendizaje

La memoria es un constructo multidimensional y su estudio se ha enfocado, por consiguiente, desde múltiples perspectivas. Una distinción fundamental, procedente de Squire y Zola-Morgan (1988) es la de memoria declarativa (explícita) vs no-declarativa (implícita). La memoria declarativa se refiere a la adquisición de hechos o datos directamente accesibles a la consciencia y explícitos verbalmente. Está íntimamente relacionada con el circuito límbico temporomedial y con diversas regiones de la neocorteza. En concreto, el lóbulo frontal interviene en múltiples aspectos de la memoria declarativa: se considera que es el órgano ejecutivo responsable de la recuperación activa de la información, que es el encargado de llevar a cabo, de forma organizada, el almacenamiento de la misma y también se le ha relacionado con la memoria contextual y recuerdo de la secuencia temporal de la información.

La memoria no-declarativa se refiere a las formas de aprendizaje y memoria independientes del sistema límbico temporomedial. Es un recuerdo inconsciente y se valora de forma indirecta, como un cambio en la ejecución, en función de la práctica y/o exposición previa. Incluye a la memoria procedimental, la habituación, el efecto *priming* y algunas formas de condicionamiento clásico. Concretamente, la memoria procedimental consiste en el aprendizaje implícito de tareas perceptivo-motoras, es decir, la adquisición y adaptación de destrezas. Se relaciona con estructuras subcorticales, especialmente con los ganglios basales y, tal como ya hemos visto en apartados anteriores, con el cerebelo.

El principal interés por el estudio de la memoria y el aprendizaje en las ataxias proviene de la posibilidad de que exista una alteración en determinados aspectos de la misma, que indique la interrupción de circuitos córtico-subcorticales y/o una afectación de la memoria similar a la que caracteriza a las demencias subcorticales.

El grupo de investigación del *NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)* ha utilizando pruebas de memoria muy específicas con objeto de determinar la naturaleza exacta de los déficits mnésicos que muestran los pacientes con degeneración cerebelosa. Partiendo de la existencia de conexiones entre el cerebelo y la corteza prefrontal, hipotetizaron que sólo observarían alteraciones en las tareas que

requieren un elevado esfuerzo y el uso de estrategias intencionales, ya que los recursos demandados por estas tareas son dependientes de la actividad frontal (Appollonio et al, 1993). Dentro del protocolo utilizado se encuentra la *Hasher Frequency Monitoring Task* (Hasher y Zacks, 1979, 1984) y un test de aprendizaje de pares asociados (Weingartner et al, 1984); ambas pruebas ofrecen una medida de memoria intencional y con esfuerzo (evocación espontánea) y una medida de memoria automática e incidental (estimación de la frecuencia de aparición de las palabras de una lista y recuerdo de la modalidad sensorial del estímulo, respectivamente). La tarea de pares asociados también proporciona una medida de recuerdo con consignas (completar la pareja). Evaluaron la memoria implícita mediante el paradigma de *priming* léxico (Tulving et al, 1982) y una versión del test de imágenes fragmentadas de Snodgrass et al (1987). En el primero valoraban la mejoría del rendimiento en una tarea de completar palabras y, en el segundo test, la mejoría que se producía en una tarea de reconocer imágenes fragmentadas, ambas con respecto a un entrenamiento o presentación previos. El test de *priming* léxico también incluía una tarea de reconocimiento de las palabras presentadas, insertándolas en una lista con palabras nuevas.

Entre los diferentes aspectos analizados, únicamente objetivaron un peor rendimiento de los pacientes en las medidas de evocación espontánea. El rendimiento era normal en las tareas de reconocimiento y con consignas, en aprendizaje incidental/automático y en memoria implícita (Appollonio et al, 1993). Los autores atribuyeron este hallazgo al componente ejecutivo y de planificación que tienen las tareas mnésicas intencionales, ya que las diferencias halladas desaparecen al realizar un análisis de covarianza con la puntuación en el subtest de iniciación/perseveración de la *MDRS* (Mattis, 1976).

Tal como acabamos de describir, las evidencias existentes apuntan hacia una preservación de determinados aspectos de la memoria implícita, tales como el *priming* léxico y visoperceptivo (Appollonio et al, 1993). Con respecto al aprendizaje procedimental, los principales déficits hallados en pacientes con patologías cerebelosas ya fueron descritos en el epígrafe 2.3.2.3. de este Apartado Teórico. En el caso concreto de las ataxias heredodegenerativas, existen evidencias a favor de que los pacientes con degeneración cerebelosa pura y olivopontocerebelosa, independientemente de las categorías clínicas y/o genéticas, muestran déficits en adaptación motora y en

condicionamiento clásico. Con respecto a la adquisición de destrezas motoras nuevas, los déficits visuales y motores de los pacientes han oscurecido las conclusiones que hayan podido extraer los autores (Sanes et al, 1990; Pascual-Leone et al, 1993; Hallett y Grafman, 1997). No obstante, los resultados obtenidos sugieren que, en la medida en que las tareas requieren la secuenciación de los movimientos, es importante la preservación del cerebelo (Hallett y Grafman, 1997).

Por otra parte, también es posible el estudio de un aprendizaje procedimental de tipo perceptivo. Un paradigma clásico es el de la lectura en espejo (Squire y Cohen, 1984). Daum y sus colaboradores utilizaron este procedimiento con pacientes con afectación cerebelosa pura y pacientes con afectación de cerebelo y tronco cerebral (mayoritariamente atrofas degenerativas). A pesar de que observaron un importante entecimiento en el tiempo de lectura, principalmente en los pacientes con afectación de cerebelo y tronco, las curvas de aprendizaje eran semejantes a las de los controles normales (Daum et al, 1993a). Los autores tampoco observaron indicios de un menor beneficio del entrenamiento en la Torre de Hanoi, una tarea que implica aprendizaje procedimental de tipo cognitivo. Por tanto, concluyen que el rendimiento en estas pruebas neuropsicológicas clásicas de adquisición de destrezas no se ve afectado por el daño cerebeloso.

En lo que respecta a la memoria declarativa, ya señalamos, en párrafos anteriores, informes de un peor rendimiento de los pacientes en las medidas de evocación espontánea, con una ejecución normal en tareas de reconocimiento y con consignas (Appollonio et al, 1993). Otros autores (Hirono et al, 1991; Akshoomoff et al, 1992) han llegado a conclusiones similares, utilizando pruebas estandarizadas para evaluar memoria y aprendizaje verbal, como son el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (*AVLT*; Rey, 1964) y el Test de Aprendizaje Verbal de California (*CVLT*; Delis et al, 1987). Ambos tests consisten en administrar una lista de palabras (15 y 16, respectivamente) durante cinco ensayos consecutivos, valorándose la evocación inmediata en cada uno de ellos. Posteriormente, se evalúa el recuerdo espontáneo y reconocimiento tras un intervalo de demora. En el caso del *CVLT*, también hay una condición de recuerdo con ayudas semánticas, ya que esta lista esta compuesta por palabras categorialmente relacionadas. Tanto Hirono et al (1991) como Akshoomoff et al (1992) objetivaron déficits en evocación espontánea (inmediata y con demora), pero

no en la tarea de reconocimiento. Por otra parte, la administración de consignas semánticas/categoriales benefició significativamente la ejecución del sujeto (*IDCA*) estudiado por Akshoomoff et al (1992). En cambio, Botez-Marquard y Botez (1993) han informado de un rendimiento equivalente al de los controles normales en el *AVLT-Rey*, tanto en pacientes con *FA* como con *OPCA*, aunque no aportan datos cuantitativos de la ejecución en el test.

Bürk y sus colaboradores utilizaron varias listas de palabras que estaban, o no, semánticamente relacionadas. Observaron que el rendimiento de los pacientes (*ADCA*) no variaba significativamente cuando la lista constaba de palabras relacionadas categorialmente, frente a una lista de palabras no relacionadas. Llegaron a la conclusión de que, a la hora de retener información verbal nueva, los pacientes no utilizan las estrategias semánticas de categorización, o lo hacen de manera ineficaz (Bürk et al, 1999). Anteriormente, otros autores habían extraído conclusiones similares, a partir del estudio de una sub-muestra de pacientes con afectación combinada del cerebelo y del tronco cerebral (Daum et al, 1993a).

Bürk y sus colaboradores también aplicaron a sus pacientes una versión reducida del subtest de Memoria Lógica de la *WMS* (Dahl, 1972), consistente en la reproducción de una historia corta, de forma inmediata y con demora. En esta tarea el recuerdo debería, teóricamente, beneficiarse de la contextualización de la información. Sin embargo, el rendimiento de los pacientes estaba alterado (Bürk et al, 1999), siendo este déficit similar al descrito en trabajos previos, tanto en *ADCA* como en *FA* (Hart et al, 1985; Kish et al, 1988, 1994).

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, concretamente en pacientes con *FA* (Hart et al, 1985).

En 1989, Bracke-Tolkmitt et al informaron de la presencia de déficits de memoria circunscritos al aprendizaje asociativo, visual y verbal, en pacientes con

afectación cerebelosa. En estudios posteriores, se han descrito déficits de la misma naturaleza (Akshoomoff et al, 1992; Kish et al, 1994; Drepper et al, 1999), aunque también se han obtenido algunos resultados negativos (Daum et al, 1993a). La heterogeneidad de las muestras de estudio y de las tareas utilizadas dificultan la extracción de conclusiones en relación a este tipo de aprendizaje.

Con respecto a la memoria visoespacial, existen escasos estudios, probablemente debido a que la mayoría de las pruebas que evalúan esta capacidad requieren ejecución grafomotora. Entre ellas está el Test de la Figura Compleja de Rey (*CFT-Rey*; Rey, 1941), consistente en la reproducción gráfica de un dibujo complejo, no verbalizable (copia), y su posterior reproducción tras un intervalo de demora (memoria). La segunda parte de la prueba está íntimamente ligada a la ejecución en la primera. Por otra parte, se ha utilizado el Test de Retención Visual de Benton (Benton, 1955), en una versión que requiere la reproducción inmediata de una serie de figuras geométricas, tras una breve presentación visual. También en este test, el rendimiento está condicionado por la ejecución grafomotora y capacidad constructiva.

Algunos investigadores han informado de un rendimiento normal en ambas partes del *CFT-Rey* (Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Bürk et al, 1999) y otros objetivan alteraciones, también en ambas partes, lo cual no permite descartar la influencia de la reproducción defectuosa inicial sobre la medida de recuerdo. Sin embargo, el grupo de Daum y sus colaboradores objetivó un rendimiento alterado en la copia, mientras que no se produjeron diferencias significativas en el porcentaje de recuerdo, tras un intervalo de demora (Daum et al, 1993a). Este hallazgo se refiere a un subgrupo de pacientes con afectación de cerebelo y tronco, mientras que el rendimiento de pacientes con afectación cerebelosa pura fue normal. En cierto modo, aporta una evidencia de que no se trata de un problema de memoria espacial tras un intervalo de demora, sino de un déficit exclusivamente constructivo. No obstante, la ejecución en el Test de Retención Visual de Benton, aplicada en el mismo estudio, y a los mismos sujetos, reflejó un rendimiento deficitario, replicando un resultado previo de Bracke-Tolkmitt et al (1989). La interpretación de este hallazgo se confunde por las propias características de la prueba aunque, en principio, se puede atribuir a una alteración en memoria visoespacial inmediata.

Por otra parte, miembros del equipo de investigación del *NINDS* (Dimitrov et al, 1996) decidieron analizar un aspecto concreto de la memoria, que es la capacidad de recordar el orden temporal de la información. Plantearon este estudio basándose en estudios previos que evidenciaban dificultades para captar secuencias temporales (Pascual-Leone et al, 1993) y para planificar movimientos secuenciales (Grafman et al, 1992). La tarea consiste en que a los sujetos se les administra unas listas de palabras, que deben evocar espontáneamente y después colocarlas en el mismo orden en que les fueron presentadas. Los resultados obtenidos indican que los pacientes eran igual de eficaces que los controles para reproducir la posición exacta de los ítems en una lista, pero si no recordaban la posición exacta, eran menos eficaces que los controles para situarlos en un lugar cercano.

En el estudio de los diferentes aspectos de la memoria declarativa, algunos autores han utilizado una batería estándar de evaluación de la memoria, como es la *WMS* (Wechsler, 1974), que incluye tareas de orientación, atención, información general, memoria verbal, memoria visual y aprendizaje asociativo. Haremos referencia a dos trabajos que, aplicando esta misma escala, han obtenido resultados opuestos (Berent et al, 1990; Kish et al, 1994). Sus acercamientos metodológicos difieren, ya que unos optan por eliminar el posible efecto del déficit motor por medio de controles estadísticos (Berent et al, 1990) y otros optan por seleccionar pruebas con un componente motor mínimo y por agrupar a los pacientes en función de sus dificultades en coordinación motora (Kish et al, 1994). Estos últimos consideran que utilizar un procedimiento estadístico para eliminar la influencia del déficit motor imposibilita la detección de alteraciones cognitivas que, aún siendo independientes del déficit motor, se pueden dar paralelamente.

Berent y sus colaboradores aplicaron un amplio protocolo de evaluación neuropsicológica a 39 pacientes (*OPCA*) y 25 controles normales (Berent et al, 1990). Obtuvieron diferencias significativas en un gran número de variables, entre ellas las medidas de memoria inmediata. Sin embargo, como los dos grupos diferían en nivel educativo y rendimiento motor, controlaron el efecto de estas dos variables por medio de un análisis de covarianza, con la consiguiente desaparición de todas las diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente, analizaron las diferencias en los subtests de la *WMS*, comparando el rendimiento de 12 pacientes con el de 12 sujetos de control

emparejados por sexo, edad y nivel educativo. Observaron que, no sólo no había un rendimiento inferior de estos pacientes en la *WMS* sino que, incluso había una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes en una de las puntuaciones (porcentaje de recuerdo en el subtest de memoria lógica con demora).

En 1994, a raíz de los resultados obtenidos en un estudio previo (Kish et al, 1988), en el que se ponían de manifiesto alteraciones neuropsicológicas en una muestra más pequeña de pacientes con *ADCA* (mayoritariamente *OPCA*), Kish y sus colaboradores quisieron analizar las relaciones entre la afectación neuropsicológica y la afectación neurológica/motora. Su estudio abarcaba un protocolo de pruebas muy amplio, en el cual trataron de reducir las demandas motoras. Por este motivo, excluyeron el subtest de Reproducción Visual de la *WMS*. Formaron tres grupos de pacientes, según la puntuación en coordinación de la *Ataxia Clinical Rating Scale* (*ACRS*; Pourcher y Barbeau, 1980). Ninguno de los tres grupos presentó alteraciones en el subtest de Información y Orientación ni en Dígitos. El grupo de afectación leve únicamente mostró un rendimiento significativamente inferior a los controles en el subtest de Control Mental; el grupo de afectación moderada presentaba además déficits en el subtest de Memoria Lógica inmediata; y al grupo de afectación grave se le añadían déficits en Memoria Lógica con demora y en el subtest de Pares Verbales Asociados (Kish et al, 1994). Con el objeto de explicar las discrepancias de resultados con respecto al trabajo de Berent et al (1990), Kish y colaboradores señalan la mayor gravedad neurológica y duración de la enfermedad que presentan, en general, los pacientes de su estudio con respecto al de aquéllos.

3.4.6. Temporalización interna

Dentro de una línea de investigación relacionada con un modelo computacional de la coordinación del movimiento, Ivry y Keele (1989) plantearon un estudio dirigido a analizar las estructuras implicadas en el proceso de temporalización interna. Para ello idearon dos tipos de tareas, una tarea motora de *tapping* (reproducción de golpes a intervalos de 550 msec) y una tarea perceptiva, que consistía en decidir si un intervalo temporal (160-640 msec, con incrementos de 8 msec) definido por unos tonos, era mayor o menor que un intervalo estándar presentado previamente. Entre las diferentes muestras de sujetos neurológicos, se encontraba un grupo constituido por 30 pacientes

con afectación cerebelosa, de los cuales 18 estaban afectados de diferentes tipos de degeneración cerebelosa. Los resultados que obtuvieron, comparando el rendimiento de estos pacientes con controles normales, indican que presentaban una alteración en los procesos de temporalización interna, reflejada tanto en tareas motoras como perceptivas. En un estudio posterior, Ivry y Diener (1991) aportaron más evidencias de la afectación de los procesos de temporalización, al objetivar, en una muestra heterogénea de pacientes, alteraciones en una tarea de percepción de la velocidad de estímulos en movimiento.

Nichelli et al (1996) consideran que el método utilizado por Ivry y Keele (1989) no descartaba la influencia de posibles déficits atencionales en la ejecución. Estos autores trataron de controlar esta variable en sus experimentos con una serie de cálculos matemáticos y controles metodológicos. Diseñaron una tarea de bisección temporal, consistente en presentarle al sujeto dos intervalos temporales de referencia, uno corto y uno largo y, posteriormente, presentarle otros intervalos intermedios para que los clasificara como más parecidos a uno u otro intervalo de referencia. Utilizaron cuatro rangos temporales (100-325 mseg, 100-600 mseg, 100-900 mseg y 8-32 seg) y obtuvieron alteraciones en la discriminación de los nueve intervalos del rango de 100 a 600 mseg, con lo cual concluyeron que los pacientes presentaban déficits en temporalización perceptiva. También observaron alteraciones en el rango 8-32 seg, pero en esta condición había déficits en precisión que no permitían descartar problemas atencionales.

3.4.7. Capacidades visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas

Las evidencias acerca de la existencia de una conexión anátomo-funcional bidireccional entre el cerebelo y la corteza parietal, ampliamente documentada por autores como Botez y sus colaboradores (Botez et al, 1985, 1991; Botez-Marquard et al, 1994) y el grupo de investigación de Schmahmann (Schmahmann y Pandya, 1989; Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann y Sherman, 1998), constituyen la base teórica de la hipótesis de que el cerebelo está implicado en la organización visoespacial. Sorprendentemente, existen muy pocos estudios empíricos sobre las habilidades visoespaciales en pacientes con degeneración cerebelosa. Además estos estudios suelen tratar aspectos parciales y no ofrecen una imagen de conjunto.

3.4.7.1. Integración visoperceptiva

El Test de Organización Visual de Hooper (*HVOT*; Hooper, 1983) consta de 30 láminas con dibujos lineales de objetos recortados y desordenados. La tarea consiste en unir las piezas mentalmente y nombrar los objetos. Kish y sus colaboradores observaron déficits en esta prueba únicamente en el subgrupo de mayor afectación neurológica de su estudio (Kish et al, 1994). Otros autores han observado un rendimiento inferior en sus pacientes, aunque sin alcanzar significación estadística (Botez-Marquard y Botez, 1993; Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998). Se ha descrito un rendimiento normal en pacientes con *FA* (Botez-Marquard y Botez, 1993).

3.4.7.2. Percepción visoespacial

Una prueba representativa de esta función visoespacial es el Test de Orientación de Líneas (*JLOT*; Benton et al, 1983), en el cual el sujeto debe determinar la orientación espacial relativa de una serie de líneas, comparándolas con una plantilla (once líneas dispuestas en semicírculo). Fue utilizada por Akshoomoff et al (1992) en el estudio de un paciente con *IDCA*, objetivándose un rendimiento muy alterado.

3.4.7.3. Habilidades visoconstructivas

La copia de la Figura Compleja de Rey (*CFT-Rey*; Rey, 1941) y los subtests de Construcción de Cubos y Rompecabezas del *WAIS* (Wechsler, 1955) son las pruebas más utilizadas para valorar estas habilidades. Estas pruebas tienen el inconveniente de que requieren una destreza motora fina para su ejecución. Esta demanda es superior en el *CFT-Rey*, prueba que consiste en la reproducción gráfica de un dibujo complejo, no verbalizable (copia), y su posterior reproducción tras un intervalo de demora (memoria). El test de Construcción de Cubos consiste en reproducir determinados diseños bidimensionales, con unos cubos de madera, y el test de Rompecabezas consta de unos puzzles de representaciones lineales simples.

Con respecto a la copia de la figura de Rey (*CFT-Rey*) se ha informado de pacientes con un rendimiento normal (Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Bürk et al, 1999) y de pacientes que muestran una ejecución alterada (Botez-Marquard y Botez, 1993;

Mielke et al, 1998). Sin embargo, son muy escasos los estudios que utilizan esta prueba, probablemente debido a su demanda grafomotora. Botez-Marquard y Botez (1993) realizaron una valoración cuantitativa (con influencia del déficit motor) y cualitativa (sin influencia del déficit motor) de la ejecución en la copia de la figura de Rey. 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. Tanto los pacientes con *OPCA* como con *FA* tuvieron una ejecución alterada, cualitativa y cuantitativamente.

Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998) utilizaron otra prueba que consiste en la copia de una figura geométrica simple. Observaron enlentecimiento y un déficit en la precisión. Estos autores consideran que el enlentecimiento se puede atribuir, en parte, a la disfunción motora, pero no la baja puntuación en precisión.

Berent et al (1990) observaron diferencias significativas en el rendimiento en el Test de Construcción de Cubos. Sin embargo, estos autores aplicaron la prueba de forma estándar, sin eliminar bonificaciones de tiempo, por lo cual atribuyen este resultado al componente psicomotor de la tarea. En cambio, otros autores han aplicado la prueba de forma estándar aunque, a la hora de valorar los resultados, lo han hecho sin tener en cuenta las bonificaciones de tiempo (Fehrenbach et al, 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993). De este modo, obtienen una medida de la capacidad visoconstructiva relativamente independiente del componente de velocidad motora. Botez-Marquard y Botez (1993) informaron de una peor ejecución en los pacientes, cuya significación estadística desaparece en el grupo de *FA* al eliminar las bonificaciones temporales, mientras que en el grupo de pacientes con *OPCA* se mantiene. Fehrenbach, Wallesch y Claus (1984) obtuvieron un resultado semejante en el estudio de pacientes con *FA*, en el sentido de que se pierde la significación estadística al no tener en cuenta las bonificaciones temporales, por lo cual concluyen que la alteración de la ejecución en Construcción de Cubos es, en parte, explicable por el déficit motor. Más recientemente White, Lalonde y Botez-Marquard (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 la ejecución de los sujetos, por una parte, puntuaron la misma 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.

En el estudio de caso único (*IDCA*) de Akshoomoff et al (1992), también se le permitió al sujeto seguir trabajando en las pruebas hasta que hubiera finalizado completamente, sin límite de tiempo. Aún así, observaron una ejecución deficitaria, tanto en Construcción de Cubos como en Rompecabezas.

3.4.7.4. Imaginación visoespacial

Fehrenbach, Walesch y Claus aplicaron a su muestra de pacientes con *FA* una prueba que requiere que el sujeto construya mentalmente 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).

Más recientemente, Dimitrov et al (1996) utilizaron una tarea experimental con objeto de analizar la capacidad de rotación mental. A los pacientes y controles se les mostraban pares de figuras geométricas bidimensionales con diferentes ángulos de rotación y debían responder, lo más rápidamente posible, si se trataba de la misma figura o no. No se objetivaron diferencias significativas entre pacientes y controles, ni en aciertos ni en tiempos de reacción.

Otra tarea visoperceptiva que requiere imaginación mental es la de contar cubos (Warrington y James, 1991), utilizada por Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998). Esta prueba consta de 12 ítems en los que se le presentan al sujeto unas representaciones tridimensionales compuestas de un número determinado de cubos, que el sujeto debe

identificar. Los pacientes (*OPCA*) mostraron un rendimiento inferior que los controles, aunque la significación estadística fue límite.

A modo de **resumen**, podemos decir que los estudios neuropsicológicos realizados no apoyan la hipótesis de que las ataxias cerebelosas conlleven un proceso degenerativo generalizado de las funciones cognitivas (Berent et al, 1990). A pesar de ello, sí hay algunas evidencias de subgrupos que presentan demencia (Kish et al, 1994; Bürk et al, 1999; Storey et al, 1999), de características compatibles con las demencias subcorticales (Hirono et al, 1991).

Con respecto a las alteraciones cognitivas específicas, podemos extraer algunas conclusiones generales: se ha descrito un enlentecimiento mental y motor, alteraciones en las funciones del sistema frontal/ejecutivo, en funciones visoespaciales y visoconstructivas, en temporalización interna, y en aprendizaje y memoria, principalmente de tipo intencional y con esfuerzo. La capacidad y el mantenimiento atencional, así como el lenguaje, suelen estar preservados.

La inteligencia o cociente intelectual (CI) muestra frecuentemente algún grado de deterioro (Kish et al, 1988; Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Hirono et al, 1991; Mielke et al, 1998), sobre todo el CI manipulativo e inteligencia no verbal (Botez-Marquard y Botez, 1993). También se han descrito algunos casos con retraso mental (Berent et al, 1990).

No parece existir un patrón de afectación homogéneo. Sin embargo, puede que emerge un perfil más claro a medida que se controlen una serie de variables clínicas y neuropatológicas, cuya relevancia se ha ido poniendo de manifiesto. En este sentido, hay algunos estudios que apuntan la importancia del diagnóstico (Botez-Marquard y Botez, 1993), de la gravedad clínica de la ataxia (Kish et al, 1988, 1994) y de los cambios neuropatológicos (Hirono et al, 1991; Grafman et al, 1992; Botez et al, 1993; Daum et al, 1993a) y metabólicos (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; Mielke et al, 1998) que se producen.

Por último, vamos a resumir los hallazgos obtenidos en el estudio de la Ataxia de Friedreich. Se ha descrito un importante enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (Hart et al, 1985; Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000), un deterioro del CI manipulativo (Ayuso Mateos et al, 1997) y alteraciones cognitivas

específicas en construcción visoespacial, percepción conceptual y organización secuencial (Fehrenbach et al, 1984). Se ha sugerido que estos déficits podrían indicar una afectación fronto-parietal, sin embargo, son muy escasos los estudios existentes y 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.

Tabla 6 : Estudios del perfil neuropsicológico en las ataxias cerebelosas heredodegenerativas

Autores	Año	N	Categoría clínica/ herencia/genética	Categoría Neuropatológica	Evidencias de neuroimagen	Conclusiones
Fehrenbach et al	1984	15	<i>FA</i> (Formas leves)			Alteraciones en construcción espacial, percepción conceptual y organización secuencial. No hallazgos de demencia.
Hart et al	1985	3	<i>FA</i>			Déficit en la velocidad del procesamiento de la información. Preservación relativa de la atención, memoria, lenguaje, razonamiento y otras funciones cognitivas.
Kish et al	1988	11	<i>ADCA (SCAI)</i>	<i>OPCA</i>		Déficits en inteligencia verbal y no verbal, memoria y funciones del sistema frontal. Los déficits están relacionados con la gravedad neurológica de la ataxia.
Bracke-Tolkmitt et al	1989	5	2 ataxias progresivas de comienzo tardío (<i>CA</i> y <i>OPCA</i>)	1 <i>CA</i> 1 <i>OPCA</i> 2 lesiones HCI (1 isquemia, 1 tumor), 1 ataxia no-progresiva	TAC: el paciente con <i>CA</i> presenta atrofia cerebelosa y de tronco, y el paciente con <i>OPCA</i> muestra atrofia cerebelosa. Ningún caso con atrofia supratentorial.	Deterioro en las medidas de cociente intelectual, verbal y manipulativo (<i>WAIS</i>). Déficits de memoria circunscritos al aprendizaje asociativo.
Ivry y Keele	1989	30		18 <i>CA</i> (en algunos casos <i>OPCA</i>), 11 lesiones focales en el cerebelo (6 isquemias y 5 tumores), 1 reacción autoinmune		Déficits en temporalización, tanto productiva (reproducción de ritmos) como perceptiva (discriminación de intervalos temporales).
Sanes et al	1990	11	4 <i>IDCA</i> 1 forma recesiva 1 <i>ADCA</i> 1 etiología alcohólica ----- 3 <i>IDCA</i> 1 <i>ADCA</i>	7 <i>CA</i> ----- 4 <i>OPCA</i>	RM y TAC: confirmación de la afectación estructural cerebelosa pura o cerebelosa + tronco cerebral	Déficit en adaptación motora (pacientes con degeneración cerebelosa pura) y déficit en la adquisición de destrezas motoras nuevas (degeneración olivopontocerebelosa).

Tabla 6 : Estudios del perfil neuropsicológico en las ataxias cerebelosas heredodegenerativas (continuación)

Autores	Año	N	Categoría clínica/ herencia/genética	Categoría Neuropatológica	Evidencias de neuroimagen	Conclusiones
Berent et al	1990	39	14 <i>ADCA</i> , 1 forma recesiva, 24 <i>IDCA</i>	<i>OPCA</i>	TAC y RM: confirmación del diagnóstico. <i>PET</i> : hipometabolismo de la fosa posterior	Peor ejecución que los controles emparejados en fluidez verbal, CI manipulativo y TR. Los autores lo atribuyen al componente psicomotor de las pruebas. Un 10 % presenta un CI inferior a 80. No hallazgos de demencia.
Hirono et al	1991	30	ataxias progresivas: 7 de los casos son hereditarios	Degeneración espinocerebelosa	RM: todos atrofia cerebelosa y 19 atrofia del puente. No excluyeron casos con leve atrofia cortical cerebral	Alteraciones en el <i>WAIS</i> , memoria verbal por evocación espontánea, fluidez verbal, funciones visoespaciales y depresión. Perfil indicativo de demencia subcortical. La presencia o ausencia de atrofia del puente no es relevante con respecto al deterioro intelectual.
El Awar et al	1991	12	<i>ADCA</i> , pedigrí S de la familia de Schut	<i>OPCA</i>		Déficit en alternancia e inhibición de respuestas. Realización de respuestas perseverantes.
Akshoomoff et al	1992	1	<i>IDCA</i>	<i>CA</i>	RM: atrofia cerebelosa extensa y atrofia de pedúnculos cerebelosos. Relativa preservación del tronco cerebral. Leve atrofia parietal y occipital.	Déficits importantes en inteligencia verbal y manipulativa, aprendizaje asociativo verbal, habilidades visoespaciales y fluidez verbal.
Akshoomoff y Courchesne	1992	6	1 <i>IDCA</i> , 5 tumores cerebelosos	1 <i>CA</i>	RM: 1 <i>IDCA</i> ídem a fila superior. En los cinco tumores, se delimita la extensión y localización del daño.	Déficit en el cambio rápido del foco atencional selectivo de una modalidad sensorial a otra. Normalidad en el mantenimiento de la atención.
Grafman et al	1992	12	casos hereditarios y esporádicos	<i>CA</i> : 9 <i>CCA</i> , 2 <i>OPCA</i> , 1 atrofia multisistémica inespecífica (AMI)	RM: confirmación del diagnóstico, aunque no todos muestran atrofia del cerebelo. Las <i>CCA</i> no presentan atrofia del puente y las <i>OPCA</i> sí. No información de AMI.	Dificultades en planificación cognitiva, no relacionadas con otras funciones cognitivas ni motoras. Se obtienen resultados semejantes en el subgrupo de pacientes con atrofia cerebelosa pura (<i>CCA</i>), por separado.

Tabla 6 : Estudios del perfil neuropsicológico en las ataxias cerebelosas heredodegenerativas (continuación)

Autores	Año	N	Categoría clínica/ herencia/genética	Categoría Neuropatológica	Evidencias de neuroimagen	Conclusiones
Pascual-Leone et al	1993	15		10 <i>CCA</i> 5 <i>OPCA</i>	RM: confirmación del diagnóstico (<i>CCA</i> -atrofia cerebelosa aislada; <i>OPCA</i> ; atrofia cerebelosa y pontina).	Bajo rendimiento en tareas de aprendizaje procedimental, en la adquisición de un conocimiento declarativo a partir de la práctica y en el uso del conocimiento declarativo para mejorar la ejecución motora. Posible déficit de base en secuenciación y temporalización interna.
Appollonio et al	1993	11		9 <i>CCA</i> , 2 <i>OPCA</i>	TAC o RM: confirmación del diagnóstico. 8/9 <i>CCA</i> muestran atrofia del cerebelo, 2 <i>OPCA</i> atrofia del cerebelo y puente.	Alteraciones en tareas de memoria que requieren un esfuerzo intencional y sostenido (evocación espontánea). Este déficit es secundario a un trastorno de las funciones ejecutivas. Ejecución normal en memoria incidental, implícita, por reconocimiento y con consignas.
Daum et al	1993	19	Entre los pacientes con <i>CA</i> : 8 <i>IDCA</i> y 1 <i>ADCA-III</i>	13 afectación exclusiva del cerebelo: 9 <i>CA</i> , 3 isquemias (2 unilaterales, 1 bilateral), 1 tumor. ----- 6 afectación del cerebelo y tronco: 5 <i>OPCA</i> y 1 isquemia	RM: confirmación de la localización de las lesiones y atrofia	Los pacientes con afectación exclusiva del cerebelo no muestran evidencias de alteración cognitiva. En cambio, los pacientes con afectación del cerebelo y tronco, presentan déficits en memoria visoespacial inmediata, memoria verbal inmediata y con demora, y alteraciones indicativas de disfunción del lóbulo frontal.
Botez-Marquard y Botez	1993	30	15 <i>FA</i> ----- 10 <i>ADCA</i> 3 <i>IDCA</i> 2 formas recesivas	----- 15 <i>OPCA</i>	TAC: 3 atrofia grave (cerebelo y tronco), 2 moderada y 7 leve (cerebelo), 3 normal ----- TAC: 8 atrofia grave (cerebelo y tronco), 5 moderada y 2 leve (cerebelo). En ningún caso hubo atrofia supratentorial	Enlentecimiento mental y motor en ambos grupos. Leve síndrome de tipo frontal (alteraciones en programación y formación de conceptos) y parietal (habilidades visoconstructivas y visoespaciales) en pacientes con <i>OPCA</i> . El grupo de pacientes con <i>OPCA</i> está, globalmente, más afectado que los pacientes con <i>FA</i> . En este último grupo, el peor rendimiento en algunas tareas está relacionado con el enlentecimiento.

Tabla 6 : Estudios del perfil neuropsicológico en las ataxias cerebelosas heredodegenerativas (continuación)

Autores	Año	N	Categoría clínica/ herencia/genética	Categoría Neuropatológica	Evidencias de neuroimagen	Conclusiones
Botez et al	1993	32	25 <i>ADCA</i> , 4 <i>IDCA</i> , 3 formas recesivas	<i>OPCA</i>	TAC: 16 atrofia cerebelosa grave (cerebelo y tronco), 16 atrofia leve-moderada (cerebelo). Exclusión previa de 5 casos con atrofia supratentorial	El enlentecimiento mental y motor están relacionados con el grado de atrofia del mesencéfalo.
Kish et al	1994	43	<i>ADCA</i> (25 <i>SCA1</i>)	40 probable <i>OPCA</i> 3 degeneración espinopontina		Los pacientes poco evolucionados presentan poca o ninguna alteración neuropsicológica, mientras que los de mayor afectación neurológica presentan déficits en el sistema de control ejecutivo (toma de decisiones, planificación, uso de <i>feed-back</i> , formación de conceptos, alternancia de categorías). Además, un subgrupo de estos pacientes muestra indicios de leve trastorno cognitivo generalizado.
Botez-Marquard et al	1996	32	25 <i>ADCA</i> , 4 <i>IDCA</i> , 3 formas recesivas	<i>OPCA</i>	TAC: 16 atrofia cerebelosa grave (cerebelo y tronco), 16 atrofia leve-moderada (cerebelo).	Los pacientes con una mayor dilatación del IV ventrículo (medida lineal) muestran un deterioro cognitivo más grave en la mayoría de funciones neuropsicológicas valoradas (atención selectiva, funciones visoespaciales, razonamiento abstracto y algunas habilidades mnésicas). La atrofia del cerebelo (medida subjetiva), mesencéfalo, tronco cerebral y puente (medidas lineales) también se relaciona con determinadas variables nps.
Deuschl et al	1996	10	5 formas hereditarias 4 formas esporádicas	7 <i>CA</i> 3 <i>OPCA</i>		Déficit en adaptación motora
Dimitrov et al	1996	21	----- 10 <i>ADCA</i> (3 <i>SCA1</i> , 3 <i>SCA3</i> , 4 <i>SCA</i> inespecífico)	7 <i>CCA</i> , 3 <i>OPCA</i> , 1 <i>CA</i> inespecífico ----- 10 <i>CCA</i> + <i>SA</i>	TAC: confirmación del diagnóstico -----	Ejecución normal en tests de atención visual selectiva, rotación mental de diseños geométricos, recuerdo del orden temporal y atención visoespacial, excepto enlentecimiento en esta última tarea.
Nichelli et al	1996	12		<i>CA</i>	RM o TAC: atrofia del cerebelo	Los pacientes con degeneración cerebelosa presentan alteraciones en temporalización perceptiva.
Ayuso Mateos et al	1997	15	<i>FA</i>			Nivel intelectual normal, aunque todos los pacientes muestran un CI manipulativo más bajo (<i>WAIS</i>).

Tabla 6 : Estudios del perfil neuropsicológico en las ataxias cerebelosas heredodegenerativas (continuación)

Autores	Año	N	Categoría clínica/ herencia/genética	Categoría neuropatológica	Evidencias de Neuroimagen	Conclusiones
Gambardella et al	1998	5	<i>ADCA (SCA2)</i>			Déficit en razonamiento conceptual, con normalidad en el resto de las funciones neuropsicológicas.
Arroyo-Anllo y Botez-Marquard	1998	21	17 <i>ADCA</i> , (11 <i>SCA2</i> , 6 <i>SCA1</i>), 4 formas recesivas.	<i>OPCA</i>	TAC: 12 atrofia grave (cerebelo y tronco), 2 moderada y 7 leve (cerebelo). Excluye casos con atrofia supratentorial. <i>SPECT</i> : 8 hipoperfusión cerebelosa, 13 hipoperf. cerebelosa y cerebral (5 bifrontal, 8 fronto-parietal bilateral)	Alteraciones sugestivas de disfunción de los lóbulos frontal y parietal. Enlentecimiento mental y motor.
Mielke et al	1998	2	<i>EOCA-RR</i>		RM: Atrofia cerebelosa. No atrofia supratentorial. <i>PET</i> : hipometabolismo del cerebelo y tálamo. Declive actividad global (estudio longitudinal).	Enlentecimiento en velocidad de procesamiento de la información y déficit en fluidez verbal. Déficits progresivos en inteligencia, memoria y habilidades visoespaciales.
Schmahmann y Sherman	1998	20		1 tumor, 13 isquemias cerebelosas (2 bilaterales, 7 HCD, 4 HCI), 3 cerebelitis, 3 <i>CCA</i>	RM o TAC: confirmación de localización de las lesiones y territorio vascular.	“Síndrome cerebeloso cognitivo afectivo”: trastorno de las funciones ejecutivas, visoespaciales y lingüísticas, así como cambios en la personalidad. No extraen conclusiones específicas para el subgrupo con <i>CCA</i> , sin embargo los resultados indican preservación del lenguaje.
Storey et al	1999	8	<i>ADCA (SCA2)</i>			Perfil neuropsicológico de afectación frontal, con alteraciones en funciones ejecutivas y premotoras. Un paciente demenciado.
Bürk et al	1999	17	<i>ADCA (SCA2)</i>			El 25% de los pacientes presenta demencia. Los demás muestran déficits en memoria verbal y funciones ejecutivas.
Drepper et al	1999	9	<i>ILOCA</i>	<i>CCA</i>	RM o TAC: confirmación de ausencia de afectación extracerebelosa	Déficit específico en una tarea de aprendizaje asociativo de colores y números, por ensayo-error. No se relaciona con edad, inteligencia, memoria visual, tiempo de escaneo visual ni TR.
White et al	2000	15	<i>FA</i>		TAC: alteración leve ó moderada en 11 casos	Enlentecimiento mental y motor. No alteraciones en funciones ejecutivas ni trastornos del estado de ánimo.

3.5. CORRELATOS NEUROANATÓMICOS Y NEUROFUNCIONALES DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS

Múltiples estudios neuropsicológicos aportan datos de **neuroimagen estructural**, confirmando frecuentemente la afectación del cerebelo aunque, en ocasiones, también la atrofia del tronco cerebral y/o la de estructuras supratentoriales. Sin embargo, son escasos los estudios que abordan el análisis de la relación entre la atrofia cerebelosa y la alteración cognitiva (Hirono et al, 1991; Daum et al, 1993a; Botez et al, 1993; Botez-Marquard et al, 1996). A continuación, vamos a describir algunos trabajos, en los que se ha tratado de diferenciar las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes en función de la menor o mayor gravedad de la atrofia de estructuras de la fosa posterior. El primero de ellos (Daum et al, 1993a) analiza, por separado, la ejecución de pacientes con afectación cerebelosa pura vs afectación de cerebelo y tronco cerebral. Este estudio tiene la desventaja de que la muestra de pacientes es heterogénea y que la valoración de los datos de neuroimagen es totalmente subjetiva. En segundo lugar, describiremos el estudio de Hirono et al (1991), en el cual realizaban la misma distinción del estudio anterior, basándose en una medida lineal del diámetro del puente. En tercer lugar, comentaremos los trabajos del grupo de investigación de Botez-Marquard y Botez, en relación a las alteraciones neuropsicológicas presentes en *OPCA* y *FA*, y su relación con medidas de atrofia en TAC (Botez et al, 1993; Botez-Marquard y Botez, 1993; Botez-Marquard et al, 1996).

Daum y sus colaboradores quisieron estudiar las funciones cognitivas específicas del cerebelo, analizando por separado dos muestras de pacientes, una con afectación estructural restringida al cerebelo (CERE) y otra cuya afectación se extendía al tronco cerebral (CE+BS) (Daum et al, 1993a). Ambos grupos de pacientes incluían casos con lesiones focales, además de casos de atrofia. Sin embargo, en el grupo CERE era mayoritaria la representación de pacientes con *IDCA*, y en el grupo CE+BS eran mayoría los pacientes con *OPCA*. La localización de las áreas dañadas fue confirmada mediante RM, aunque no se realizaron análisis cuantitativos. Los resultados mostraron normalidad en las funciones cognitivas del grupo CERE, mientras que los pacientes con CE+BS presentaban déficits en memoria y alteraciones indicativas de disfunción del lóbulo frontal. Los autores concluyen que sus resultados no apoyan la hipótesis de que el cerebelo está implicado en el aprendizaje procedimental, entendido en el sentido

amplio, esto es como adquisición de destrezas perceptivo-motoras y destrezas cognitivas (Daum et al, 1993a). No extienden sus conclusiones a las funciones cognitivas, en general, ya que no se realizó un estudio exhaustivo de las mismas. Barajaron dos hipótesis explicativas de los déficits en memoria y funciones frontales en el grupo CE+BS, la reducción de la innervación colinérgica cortical, evidenciada anteriormente en pacientes con *OPCA* (Kish et al, 1988), así como en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer, y una posible pérdida neuronal o alteración metabólica del *locus coeruleus*. Este centro envía proyecciones noradrenérgicas a diversas regiones neocorticales y del sistema límbico, relevantes para la memoria y el aprendizaje, tal como se ha puesto de manifiesto en el estudio del Síndrome de Korsakoff.

En 1991, Hirono y colaboradores realizaron un estudio sobre los déficits cognitivos en pacientes con degeneración espinocerebelosa (Hirono et al, 1991). Estos pacientes mostraban atrofia cerebelosa en RM, con o sin atrofia del tronco cerebral. No se evidenciaban otras alteraciones, a excepción de leve atrofia cortical cerebral. Realizaron una medida lineal de la distancia anteroposterior del puente en el corte sagital medial y, a continuación, formaron dos subgrupos tomando como criterio la atrofia del puente. Consideraban que había atrofia si el ancho del puente difería en dos o más desviaciones estándar del promedio del grupo de control. Por otra parte, la exploración neuropsicológica evidenció alteraciones en el CI (tanto verbal como manipulativo), en memoria verbal por evocación espontánea, fluidez verbal (consignas fonéticas y semánticas), razonamiento visoespacial y depresión. No se objetivaron diferencias significativas entre el grupo con atrofia del puente y el grupo sin atrofia. Los autores, concluyeron que la atrofia del tronco cerebral no es relevante de cara al deterioro intelectual en las ataxias espinocerebelosas. Proponen la hipótesis de que el deterioro intelectual observado, compatible con una demencia de tipo subcortical, está asociada a disfunción frontal y es ocasionada por una desactivación de las conexiones cerebello-cerebrales, producto de la degeneración del cerebelo.

Botez y colaboradores realizaron un estudio radiológico cerebral a una muestra de pacientes con *OPCA* que mostraba enlentecimiento de los TR, tanto en el componente de decisión como motor (Botez et al, 1993). Analizaron las tomografías computarizadas (TAC) desde dos perspectivas: 1) valoración subjetiva del grado de atrofia del cerebelo. Formaron dos subgrupos, uno con atrofia leve-moderada del

cerebelo y otro con atrofia grave del cerebelo y afectación del tronco cerebral. 2) Valoración objetiva, mediante cuatro medidas lineales en la fosa posterior (tronco cerebral, mesencéfalo, cuarto ventrículo y puente) y una a nivel supratentorial (ratio bicaudado), que no mostró diferencias significativas con respecto a los controles normales. En la comparación de los dos subgrupos constituidos a partir del criterio subjetivo de atrofia cerebelosa, no se objetivaron diferencias significativas. También se formaron subgrupos en función de la gravedad de la atrofia para cada una de las medidas lineales (ratios) a nivel de fosa posterior. Los resultados mostraron pocas diferencias significativas en las medidas de TD y TM, entre los pacientes con atrofia leve-moderada vs grave en el tronco cerebral (cisterna prepontina), cuarto ventrículo y puente. Sin embargo, sí se objetivó un importante enlentecimiento del grupo de pacientes con atrofia grave del mesencéfalo con respecto a los pacientes con atrofia leve-moderada. Los autores apuntan una posible hipótesis explicativa, basada en factores neuroquímicos: la atrofia a nivel del mesencéfalo es la única que implica estructuras y vías dopaminérgicas, noradrenérgicas y glutaminérgicas. Esta hipótesis se basa en tres grupos de evidencias: 1) estudios animales han mostrado que este tipo de fibras ejercen un efecto modulador sobre los tiempos de reacción; 2) existen evidencias anatómicas de que el cerebelo se conecta bidireccionalmente con núcleos ricos en este tipo de neurotransmisores, núcleos que, a su vez, se proyectan al cerebro, a través del neostriado; 3) esta hipótesis es compatible con los informes de diasquisis cerebelo → ganglios basales → corteza cerebral, publicados por este mismo grupo de investigación.

En 1996, estos mismos autores publicaron otro trabajo, con los mismos sujetos y la misma metodología de valoración de neuroimagen que el estudio descrito anteriormente (Botez-Marquard et al, 1996). En esta ocasión, administraron a los sujetos un protocolo de exploración neuropsicológica más amplio. Los resultados mostraron diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre los subgrupos formados a partir de los cinco criterios infratentoriales de atrofia (cuatro medidas lineales y la valoración subjetiva). La variable neuroanatómica que diferenciaba a los subgrupos en un mayor número de medidas neuropsicológicas fue el índice de dilatación del cuarto ventrículo. Este índice valora estructuras neocerebelosas y paleocerebelosas (incluido el vermis), por lo cual los autores concluyen que no se puede hablar de una implicación exclusiva del núcleo dentado y del neocerebelo en las funciones no motoras del cerebelo, a pesar de que sean las estructuras que han recibido una mayor atención, desde las propuestas

teóricas de Leiner, Leiner y Dow (Leiner et al, 1986, 1989). Las pruebas que mostraron diferencias significativas, siempre con un mejor rendimiento del grupo con atrofia leve-moderada, fueron las siguientes: cociente global de memoria (*WMS*), Test de Dígitos Inversos, Test de Semejanzas e Historietas (*WAIS*), Test de Matrices Progresivas de Raven, *AVLT-Rey*, *CFT-Rey* y Test de Stroop.

En resumen, podemos decir que estos trabajos (Daum et al, 1993a; Hirono et al, 1991; Botez et al, 1993; Botez-Marquard et al, 1996) muestran distintos niveles de precisión con respecto a la valoración de las estructuras del tronco cerebral, motivo por el cual sus conclusiones no son estrictamente comparables. Por otra parte, la valoración de la atrofia cerebelosa, en sí misma, ha sido subjetiva en todos estos estudios, al igual que en el que vamos a describir a continuación. Se trata de un trabajo en el que se presentan conjuntamente resultados neuropsicológicos y de neuroimagen (TAC), en pacientes con *FA*, aunque no se relacionan directamente ambos tipos de variables (Botez-Marquard y Botez, 1993). El estudio analiza, por separado, pacientes con *OPCA* (mayoritariamente *ADCA*) y pacientes con *FA*. Curiosamente, a pesar de que estas dos categorías nosológicas se consideran excluyentes, el patrón de afectación estructural es semejante en muchos de los pacientes de esta muestra, si bien es más grave en *OPCA*. Estos investigadores realizaron, exclusivamente, una valoración subjetiva de la atrofia cerebelosa y de tronco cerebral, semejante a la de los estudios descritos en los párrafos anteriores (Botez et al, 1993; Botez-Marquard et al, 1996). Entre los pacientes con *OPCA*, se encontraban ocho casos con atrofia grave del cerebelo y tronco, cinco casos con atrofia moderada del cerebelo y dos casos con atrofia leve del cerebelo. Entre los pacientes con *FA*, esta distribución era de tres, dos y siete, respectivamente; además tres sujetos mostraban una TAC normal. Los resultados neuropsicológicos indican enlentecimiento, déficits en inteligencia no-verbal (razonamiento visoespacial), en habilidades visoconstructivas, y en programación y formación de conceptos. El grupo de pacientes con *OPCA* estaba, globalmente, más afectado cognitivamente que los pacientes con *FA*. Los autores, si bien no analizaron las relaciones específicas entre el grado de atrofia y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, especulan que una posible explicación de las diferencias observadas podría residir en el mayor grado de atrofia cerebelosa mostrado en los pacientes con *OPCA*. La atrofia del cerebelo podría interferir indirectamente con la cognición, a través de la interrupción de varios circuitos cerebelocorticales anatomofisiológicos y metabólicos.

Con respecto a los estudios que aportan datos de **neuroimagen funcional**, no se han estudiado las relaciones con los déficits cognitivos, sino que se han utilizado estas exploraciones para describir las muestras de estudio. Únicamente en este sentido podemos exponer algunos resultados de interés, obtenidos por Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998) y Mielke et al (1998).

En el estudio realizado por Arroyo-Anllo y Botez-Marquard (1998), confirmaron los déficits indicativos de enlentecimiento y afectación fronto-parietal, descritos en estudios anteriores (Botez-Marquard y Botez, 1993), en una muestra de pacientes con *OPCA* (mayoritariamente *ADCA*). Además objetivaron, mediante *SPECT*, hipoperfusión cerebelosa en todos los casos e hipoperfusión en áreas corticales cerebrales en un 62 % de los casos. Algunos casos presentaban hipoperfusión frontal bilateral y otros hipoperfusión fronto-parietal bilateral, que los autores atribuyen a diasquisis cerebelo→ ganglios basales→ corteza cerebral, descrita anteriormente por el mismo grupo de investigación (Botez et al, 1991a). Sugieren que el síndrome fronto-parietal descrito puede tener relación con este trastorno metabólico o, también con una interrupción de la vía dopaminérgica núcleo dentado→ núcleo rojo→ sustancia negra→ neostriado→ corteza frontal (Snider et al, 1976).

El trabajo de investigación realizado por Mielke et al (1998) es un estudio longitudinal de dos pacientes con *EOCA-RR*, a quienes se les administró un protocolo de pruebas neuropsicológicas y se les practicó un estudio de *PET*. Ambas exploraciones se repitieron transcurrido un año. Los resultados indican enlentecimiento y alteraciones en fluidez verbal con consignas fonéticas, así como un deterioro cognitivo progresivo en inteligencia, memoria y funciones visoespaciales, en paralelo a un declive en la actividad metabólica global. Se objetivó hipometabolismo regional en el cerebelo y tálamo, regiones en las que se produjo un mayor declive. Los autores concluyen que una alteración de la integridad de las redes neurales cerebelo-tálamo-corticales pueden explicar el deterioro cognitivo progresivo y el trastorno metabólico en regiones corticales y áreas de asociación.

3.6. CORRELATOS CLÍNICOS DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS

Los correlatos clínicos de los déficits cognitivos en las ataxias han sido escasamente estudiados, siendo los resultados obtenidos por el momento poco esclarecedores.

Kish y sus colaboradores objetivaron relaciones significativas entre la mayoría de los tests neuropsicológicos administrados y la puntuación en coordinación del *Ataxia Clinical Rating Scale*. Concretamente, se trataba de pruebas como el *MMSE*, Test de Matrices Progresivas, Test de la A, *WMS* (Orientación, Control Mental, Memoria Lógica, Pares Asociados y coeficiente de memoria), Test de Organización Visual, *Visual Verbal Test* y *WCST* (número de categorías y errores perseverantes). Cuanto mayor era el deterioro cognitivo evidenciado mediante estas tareas, mayor era la gravedad neurológica de la ataxia. Estos autores constituyeron tres subgrupos de pacientes en función del grado de afectación neurológica. Concluyeron que los pacientes que se encontraban en fases iniciales de su trastorno mostraban mínimos o nulos déficits neuropsicológicos, mientras que los pacientes que presentaban un mayor deterioro clínico mostraban alteraciones en tareas relacionadas con el sistema de control ejecutivo y, en algunos casos, un perfil neuropsicológico sugestivo de deterioro cognitivo generalizado (Kish et al, 1994).

Otros trabajos muestran resultados contradictorios con las conclusiones de Kish y sus colaboradores. Por una parte, los estudios realizados por el grupo del *NINDS*, cuyo interés y principales resultados se centran en las funciones ejecutivas y memoria de tipo intencional, no han mostrado correlatos clínicos significativos de los déficits neuropsicológicos observados (Grafman et al, 1992; Appollonio et al, 1993). Por otra parte, Klockgether y sus colaboradores, en el estudio de estas mismas esferas cognitivas en pacientes con *ADCA (SCA-2)*, concluyeron que, mientras que el deterioro cognitivo general no estaba relacionado con la duración de la enfermedad ni con la gravedad de síntomas cerebelosos (ataxia de las extremidades superiores y disartria), el rendimiento en pruebas verbales muy específicas sí mostraba correlaciones significativas y negativas con la duración de la enfermedad. Cuanto mayor era la duración de la enfermedad, peor era el recuerdo verbal inmediato de listas de palabras semánticamente relacionadas,

presentadas por orden categorial, y la fluidez verbal, cuando la tarea requiere alternar dos categorías semánticas diferentes. No obstante, el resto de alteraciones en memoria verbal y fluidez verbal ante consignas fonéticas no estaban relacionadas con los parámetros clínicos (Bürk et al, 1999).

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace más de un siglo, se viene observando que los pacientes que presentan lesiones cerebelosas andan con dificultad y tienen problemas para realizar tareas tan simples como tocarse la punta de la nariz con un dedo. Parece evidente que el cerebelo ayuda al cerebro a coordinar los movimientos. Este hecho ha sido constatado en diversos estudios, realizados tanto con miembros de especies inferiores como con seres humanos. Sin embargo, durante las últimas dos décadas se han publicado múltiples trabajos de investigación, desde diferentes campos de estudio, que cuestionan que el cerebelo esté implicado exclusivamente en el control motor.

Leiner, Leiner y Dow (1986) hicieron hincapié en el aumento de tamaño que se ha producido en el cerebelo a lo largo del curso de la evolución filogenética, principalmente 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 se ha producido en paralelo al desarrollo de las áreas cerebrales de asociación. En este sentido, es interesante señalar que la mayor aferencia al cerebelo (más de 20 millones de fibras nerviosas) proviene de las fibras corticopontinas y pontocerebelosas. Se conocía que algunas de estas fibras se originan en la corteza sensitivo-motora, sin embargo, recientemente, 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. En lo que se refiere a las eferencias del cerebelo a la corteza cerebral, parece ser que existen eferencias dirigidas a las mismas áreas de asociación del córtex cerebral, de donde provienen las aferencias (Schmahmann y Pandya, 1990; Schmahmann, 1991, 1996). Por el momento, la única eferencia cerebelosa a un área cortical de asociación que ha recibido confirmación anatómica directa es la que se inicia en el núcleo dentado, se dirige al tálamo y de ahí al área 46 del córtex prefrontal (Middleton y Strick, 1994).

Se están realizando grandes esfuerzos para determinar el origen cortical de las aferencias cerebelosas así como las áreas terminales del resto de proyecciones cerebelosas. Hemos revisado en apartados anteriores los avances logrados en este

campo, aunque se trata de un tema que se encuentra en constante revisión. Su interés es evidente, dado que constituye el argumento anatómico necesario para demostrar la influencia del cerebelo en la cognición.

Desde la investigación animal, se han aportado hallazgos indicativos de la implicación del cerebelo en diversas funciones no-motoras, tales como el aprendizaje gustativo aversivo (Mediavilla et al, 1998, 2000), la memoria operativa (Middleton y Strick, 1997a, 1997b), la orientación, memoria visoespacial y organización visomotora (Lalonde, 1987; Lalonde et al, 1988). Sin embargo, el estudio de las especies inferiores cuenta con el inconveniente de que no se pueden estudiar funciones de componente verbal.

Un campo de estudio reciente, que ofrece resultados muy interesantes es el de la neuroimagen funcional. No obstante, existen relativamente pocos trabajos que examinan la implicación del cerebelo en la percepción y cognición. Las posibles causas de esta ausencia son, por una parte, las constricciones de los propios instrumentos de adquisición de imágenes (*PET* o RMf), ya que muestran un limitado campo de visión del cerebro humano, excluyendo del todo, o en parte, al cerebelo. Otro motivo es que los propios investigadores no han incluido al cerebelo entre las regiones de interés (*ROIs*), por la ausencia de hipótesis teóricas al respecto de esta estructura. Más aún, puede que algunos autores no hayan informado de cambios metabólicos inesperados en el cerebelo, al no disponer de constructos teóricos que les permitieran interpretar los resultados (Parsons y Fox, 1997). El primer resultado positivo informado fue, precisamente, un hallazgo no esperado (Petersen et al, 1989). Sin embargo, a lo largo de la última década, se han ido acumulando una serie de datos, acerca de la intervención activa del cerebelo en funciones tales como generación de palabras ante consignas (Petersen et al, 1989; Friston et al, 1992; Schlösser et al, 1998), articulación encubierta y memoria verbal inmediata (Paulesu et al, 1993, 1995; Grasby et al, 1994; Fiez y Raichle, 1997), planificación cognitiva (Kim et al, 1994), imaginación motora (Decety et al, 1990; Ryding et al, 1993; Parsons et al, 1995), rotación mental (Parsons y Fox, 1995), adquisición y discriminación sensorial (Gao et al, 1996) y atención visual (Allen et al, 1997).

Los estudios en los que se examina el estado de diferentes procesos cognitivos en pacientes con daño cerebeloso, permiten abarcar un mayor rango de funciones neuropsicológicas que los estudios con animales y, por otra parte, carecen de las restricciones temporales de los estudios de neuroimagen funcional con activación. Sin embargo, contamos con la desventaja de que, por lo general, no podemos manipular directamente la variable independiente. Únicamente podemos controlar la afectación cerebral y cerebelosa de los sujetos, a través de una adecuada selección de la muestra de estudio, mediante el estudio de la afectación neuropatológica con técnicas de neuroimagen *in vivo* y mediante el control estadístico. Lamentablemente, es precisamente en estos puntos de control experimental en los que muchos estudios han mostrado deficiencias. No obstante, tal como veremos a continuación, la acumulación de evidencias de alteraciones neuropsicológicas en relación con lesiones focales y degeneración cerebelosas, es abrumadora.

En el estudio de pacientes con lesiones focales se han obtenido evidencias de alteraciones en velocidad de procesamiento (Botez et al, 1989a, 1989b), realización de operaciones espaciales complejas y de carácter organizativo (Botez et al, 1989a; Wallesch y Horn, 1990; Schmahmann y Sherman, 1997, 1998), generación de palabras ante consignas (Fiez et al, 1992; Akshoomoff et al, 1992; Appollonio et al, 1993; Leggio et al, 1995), agramatismo (Silveri et al, 1994), planificación, flexibilidad, razonamiento abstracto, memoria operativa, cambios de personalidad (Schmahmann y Sherman, 1997, 1998), temporalización perceptiva y motora (Ivry et al, 1988; Ivry y Keele, 1989), habilidad para juzgar la velocidad de los estímulos (Ivry y Diener, 1991), capacidad para realizar cambios voluntarios rápidos y precisos en el foco atencional (Akshoomoff y Courchesne, 1992; Courchesne et al, 1994a; Akshoomoff et al, 1997).

Existe heterogeneidad de resultados en los estudios clínicos, posiblemente en relación con las diferencias en la localización precisa de las lesiones, los efectos de la diasquisis cerebelo-cerebral cruzada, el tiempo transcurrido desde la lesión y consiguientes mecanismos de compensación cerebral, así como con los objetivos de los propios investigadores. Sin embargo, 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). El

grupo de Schmahmann y colaboradores amplía el rango de funciones afectadas, en lo que denominan “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo”. Esta constelación de déficits es sugestiva 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 (Schmahmann y Sherman, 1997, 1998).

La revisión de los estudios realizados con pacientes con ataxias cerebelosas heredodegenerativas no permite determinar un patrón de afectación homogéneo, existiendo grandes discrepancias entre unos trabajos y otros. Los resultados no apoyan la hipótesis de que exista un proceso degenerativo generalizado de las funciones cognitivas (Berent et al, 1990), aunque sí se han identificado algunos subgrupos que presentan demencia (Kish et al, 1994; Bürk et al, 1999; Storey et al, 1999), de características compatibles con las demencias subcorticales (Hirono et al, 1991). Con respecto a las alteraciones cognitivas específicas, podemos extraer algunas conclusiones generales, que van en la misma línea de los estudios realizados con lesiones cerebelosas focales. Se ha descrito un enlentecimiento mental y motor, alteraciones en funciones visoespaciales y visoconstructivas, en temporalización interna, en las funciones del sistema frontal/ejecutivo y en memoria y aprendizaje, principalmente de tipo intencional y con esfuerzo. La inteligencia o cociente intelectual (CI) muestra frecuentemente algún grado de deterioro (Kish et al, 1988; Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Hirono et al, 1991; Mielke et al, 1998), sobre todo el CI manipulativo (Botez-Marquard y Botez, 1993). También se han descrito algunos casos con retraso mental (Berent et al, 1990). La capacidad y el mantenimiento atencional, así como el lenguaje, suelen estar preservados.

Es posible que se genere un perfil neuropsicológico más claro a medida que se controlen una serie de variables clínicas y neuropatológicas, cuya relevancia se ha ido poniendo de manifiesto. En este sentido, hay algunos estudios que apuntan la importancia del diagnóstico (Botez-Marquard y Botez, 1993), de la gravedad clínica de la ataxia (Kish et al, 1988, 1994) y de los cambios neuropatológicos (Hirono et al, 1991; Grafman et al, 1992; Botez et al, 1993; Daum et al, 1993a) y metabólicos (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; Mielke et al, 1998) que se producen, principalmente a nivel extra-cerebeloso (Wallesch y Bartels, 1997). Por otra parte, existen estudios en los que se producen dificultades en la interpretación de los resultados, debido a la ausencia de

control, metodológico y/o estadístico, de variables como el déficit motor, disartria, estado anímico, edad y nivel educativo.

Dentro de los diferentes tipos de trastornos heredodegenerativos del cerebelo, nosotros centramos nuestra investigación en la Ataxia de Friedreich, debido a que constituye una patología claramente establecida y aceptada por la comunidad científica, tanto por los partidarios de clasificaciones neuropatológicas como por los partidarios de clasificaciones clínicas y/o genéticas. Por otra parte, a pesar de ser uno de los más frecuentes trastornos hereditarios del sistema nervioso (Oppenheimer y Esiri, 1992), en general, y la más frecuente de las ataxias hereditarias (Hammans, 1996; Harding, 1983; Johnson, 1995), en particular, 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, cada vez son más las evidencias de degeneración del cerebelo (Oppenheimer, 1979), sobre todo desde la implantación de técnicas de neuroimagen *in vivo*, como la TAC y la RM (Botez et al, 1993; Giroud et al, 1994; Junck et al, 1994; Ormerod et al, 1994; De Michele et al, 1995 y 1998). Asimismo, los estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional evidencian cambios en la actividad metabólica, tanto del cerebelo como de los hemisferios cerebrales y tronco cerebral (Gilman et al, 1990; Botez et al, 1991a; Junck et al, 1994; De Michele et al, 1998).

Los estudios realizados, hasta la actualidad, en torno a las alteraciones neuropsicológicas en la Ataxia de Friedreich muestran un importante enlentecimiento (Hart et al, 1985; Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000) y un deterioro del CI manipulativo (Fehrenbach et al, 1984; Ayuso Mateos et al, 1997). Las funciones cognitivas específicas alteradas son la construcción visoespacial, programación y organización secuencial. Se ha sugerido que estos déficits podrían constituir un leve síndrome de tipo fronto-parietal. Sin embargo, este perfil no está aún claramente delimitado, dados los escasos estudios existentes y el hecho de que varios resultados están contaminados por el efecto del enlentecimiento psicomotor que presentan estos pacientes (Fehrenbach et al, 1984; Giordani et al, 1989; Botez-Marquard y Botez, 1993). Por otra parte, estos estudios se han centrado en valorar la inteligencia y

determinados aspectos cognitivos parciales, sin realizar una exploración neuropsicológica exhaustiva.

Hasta el momento actual, ningún estudio ha relacionado empíricamente resultados neuropsicológicos y datos de neuroimagen en la Ataxia de Friedreich. Es decir, estos parámetros se han estudiado por separado, pero nunca conjuntamente. Únicamente, existen algunos trabajos que relacionan los datos de neuroimagen con variables clínicas/neurológicas (Gilman et al, 1990; Junck et al, 1994). En el campo de estudio de las ataxias cerebelosas, en general, sí se han publicado algunos trabajos que abordan el análisis de la relación entre la atrofia cerebelosa y la alteración cognitiva (Hirono et al, 1991; Daum et al, 1993a; Botez et al, 1993a; Botez-Marquard et al, 1996). Algunos de estos estudios se centran, exclusivamente, en el análisis de las diferencias neuropsicológicas existentes entre pacientes con afectación cerebelosa pura y pacientes con afectación de cerebelo y tronco cerebral, sin valorar otros parámetros (Hirono et al, 1991; Daum et al, 1993a). En cambio, en los trabajos del grupo de investigación de Botez y Botez-Marquard se han utilizado también otras medidas de atrofia, tanto lineales como cualitativas, siendo la técnica de elección la TAC (Botez et al, 1993; Botez-Marquard et al, 1996). No existe, sin embargo, ningún estudio neuropsicológico con ataxias cerebelosas en el que se relacionen las variables neuropsicológicas con el estudio planimétrico de atrofia en RM. Tampoco tenemos conocimiento de ningún trabajo que relacione las variables neuropsicológicas con parámetros de actividad cerebral (*SPECT* o *PET*), en ningún tipo de ataxia cerebelosa heredodegenerativa.

Nuestro trabajo pretende determinar, en primer lugar, cuál es el perfil neuropsicológico, el patrón morfológico y el patrón de distribución del flujo sanguíneo que caracteriza a la Ataxia de Friedreich. En segundo lugar, queremos establecer las relaciones existentes entre las alteraciones cognitivas, la afectación neurológica, el daño estructural y los parámetros de neuroimagen funcional. Estos objetivos, en sí mismos, tienen un gran interés clínico debido a la elevada incidencia de este trastorno neurológico tan incapacitante. Por otra parte, interesan en la medida en que, a partir del planteamiento integrador que tiene nuestro trabajo, podamos extraer conclusiones acerca de las consecuencias neuropsicológicas de la degeneración del cerebelo y sus

conexiones. En este sentido, nuestro tercer objetivo es aportar información al análisis de las funciones no-motoras del cerebelo.

Para cumplir con nuestros objetivos, decidimos centrar nuestro estudio en pacientes que satisfacen los criterios clínicos esenciales del diagnóstico de Ataxia de Friedreich (Harding, 1983). A estos 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 una mayor polémica o, simplemente, han sido escasamente estudiados. Está adaptado a los déficits motores y al enlentecimiento que caracteriza a los pacientes.

Las técnicas de neuroimagen de elección son la Resonancia Magnética Nuclear (RM) y la Tomografía por Emisión de Fotones Simples (*SPECT*). Valoraremos la atrofia cerebelosa, cerebral y espinal, mediante un procedimiento semiautomático de binarización y cuantificación de imágenes de RM. Asimismo, realizaremos una valoración cuantitativa de la distribución del flujo sanguíneo regional relativo en reposo, a partir de los resultados de *SPECT*.

Consideramos que tan sólo un planteamiento multidisciplinar puede esclarecer el cuadro clínico global de la enfermedad, así como establecer los correlatos anatómo-funcionales de los déficits cognitivos que presentan estos pacientes. Desde esta perspectiva, el estudio de la Ataxia de Friedreich puede aportar valiosa información acerca de las funciones cognitivas del cerebelo.

2. MÉTODO

2.1. SUJETOS

2.1.1. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

En el estudio neuropsicológico participaron dos grupos de sujetos, uno de pacientes y otro de controles neurológicamente normales. Los sujetos del grupo de control estaban emparejados a los pacientes en edad, sexo, preferencia manual y nivel educativo. Estas características se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Características de los sujetos del estudio neuropsicológico

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)
Edad	29,58 (8,12)	29,00 (6,48)
Sexo	4/8	4/8
Nivel educativo	6,58 (2,15)	8,50 (2,58)
Preferencia manual	11/1	11/1

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

El grupo de pacientes lo constituyen 12 sujetos con ataxia cerebelosa idiopática, que cumplen los criterios clínicos de Ataxia de Friedreich (Harding, 1981a) (tabla 4). Todos muestran una ataxia progresiva de la marcha y extremidades, signo de Babinski, potenciales evocados de la neurona motora disminuidos, ausencia de reflejos tendinosos en rodilla y tobillo, disartria y un inicio de los síntomas previo a los 25 años de edad. Además, todos muestran hipopalestesia, once pacientes presentan escoliosis y dos pacientes padecen cardiopatía. Los pies cavos es una característica que está presente en siete de los casos, la atrofia óptica en cuatro casos, y la hipoacucia y diabetes es poco frecuente, evidenciándose en dos y en un caso, respectivamente. Los datos individuales en estos criterios adicionales y síntomas no-neurológicos se pueden consultar en el Anexo 1.

Apartado experimental

Método

Esta muestra supone el total de pacientes, con cuadros clínicos compatibles con el diagnóstico de *FA*, atendidos en la Sección de Neurología del Hospital de Nuestra Señora de Candelaria, durante el período temporal 1996-1999. Únicamente excluimos del estudio a un paciente que presentaba retraso mental y no era capaz de colaborar en la exploración neuropsicológica. En todos los casos se descartó la presencia de factores etiológicos conocidos, tales como trastornos metabólicos, déficit de vitamina E, antecedentes de alcoholismo, tumores, ACV, etc. Los estudios genéticos están en fase de realización, por lo cual aún no podemos aportar datos.

La edad de comienzo de la enfermedad oscila entre 3 y 20 años (promedio de 11,25) y la duración de la misma entre 5 y 31 años (promedio de 17,50). La gravedad de los síntomas neurológicos, grado de ataxia y nivel de discapacidad varían considerablemente de unos pacientes a otros.

Un médico especialista en Neurología, responsable de la consulta monográfica de ataxias cerebelosas en la Sección de Neurología del Hospital de Nuestra Señora de Candelaria (Dr. Montón), realizó un extenso examen neurológico a todos los pacientes, incluyendo su valoración en las siguientes escalas:

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).

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.

Apartado experimental
Método

Los resultados individuales obtenidos en estas escalas, se presentan en las tablas 8, 9 y 10.

Tabla 8. Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: signos de afectación cerebelosa

	Disartria	Temblor postural	Hipotonía	Dismetría MMSS	Dismetría MMII	Estación erecta	Ataxia marcha
1. MA	1	1	1	3	3	4	4
2. RO	1	1	1	2	4	4	4
3. FR	2	0	2	3	3	4	4
4. ML	1	0	2	2	2	3	3
5. VI	3	1	2	2	3	4	4
6. CR	2	1	2	2	3	3	4
7. JA	1	0	0	1	2	2	2
8. LM	1	1	2	3	3	4	4
9. JO	4	4	4	4	4	4	4
10. AN	3	0	2	2	2	2	2
11. BA	3	0	2	4	4	4	4
12. IS	2	0	1	2	2	2	2

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

Tabla 9: Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa: trastornos oculomotores

	Dismetría ocular	Nistagmus	Alteración en persecución ocular	Alteración en movimientos sacádicos oculares
1. MA	1	1	1	0
2. RO	1	1	1	0
3. FR	1	1	1	1
4. ML	1	1	1	0
5. VI	1	1	1	1
6. CR	0	1	1	1
7. JA	0	0	0	0
8. LM	1	1	1	1
9. JO	1	1	1	1
10. AN	1	1	0	0
11. BA	1	1	1	0
12. IS	1	0	1	0

Nota. Valoración de 0 a 1 (0 = ausencia; 1 = presencia).

Apartado experimental
Método

Tabla 10. Examen neurológico: Escala de Ataxia de Nobile-Orazio y Escala de Rankin de Incapacidad

	Escala de Ataxia de Nobile-Orazio*	Escala de Rankin de Incapacidad†
1. MA	5	4
2. RO	5	4
3. FR	5	4
4. ML	4	4
5. VI	5	5
6. CR	5	4
7. JA	3	1
8. LM	3	5
9. JO	5	5
10. AN	3	3
11. BA	5	5
12. IS	2	3

(*)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.

La puntuación total promedio obtenida en la Escala Clínica de Ataxia es de 19,42 (DE=6,37) y la puntuación parcial que valora la presencia de trastornos oculomotores es de 2,92 (DE=1,16). La gravedad de la ataxia oscila entre la presencia de leves balanceos con los ojos cerrados y una imposibilidad total de la marcha y bipedestación sin ayuda. La incapacidad varía entre moderada y absoluta (gran incapacidad), excepto en un paciente, cuyos síntomas no son incapacitantes para la vida diaria.

Con respecto a las relaciones de parentesco entre los pacientes, dos de ellos son hermanos (nº 7 y nº 12) y otros dos son primos de 2º orden (nº 3 y nº 5).

Apartado experimental
Método

Todos los pacientes estaban informados de los objetivos y procedimientos del estudio y aceptaron, voluntariamente, participar en el mismo, mediante la firma de un consentimiento escrito.

Doce sujetos, neurológicamente normales y sin antecedentes de trastornos psiquiátricos ni de alcoholismo, aceptaron participar voluntariamente, como sujetos de control. Algunos de ellos formaban parte de otro proyecto de investigación en curso.

2.1.2. Estudios de neuroimagen

En el estudio de RM participaron todos los pacientes, así como 18 sujetos de control cuyos estudios fueron valorados como normales, tanto por el radiólogo que las realizó como por un especialista en Neurología (Dr. Montón), en una segunda inspección visual. Se trata de 18 personas afectadas de epilepsia, migraña o cefaleas, a quienes se les solicitó el estudio de neuroimagen por motivos clínicos y diagnósticos. Ninguno de ellos presentaba antecedentes psiquiátricos ni de alcoholismo y, en el caso de los pacientes con epilepsia, no habían sido tratados con fenitoina. No se obtuvieron diferencias significativas en la edad promedio y se mantiene la razón hombres/mujeres (tabla 11).

Tabla 11: Características demográficas de los sujetos del estudio de RM

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 18)
Edad	29,58 (8,12)	24,72 (6,49)
Sexo	4/8	6/12

Nota. Sexo: razón hombres/mujeres.

Con respecto al estudio de *SPECT*, no disponemos de una muestra de control, aunque aportaremos, a modo de ejemplo, los datos de tres sujetos neurológicamente normales que se prestaron a colaborar voluntariamente en este proyecto.

2.2. MATERIAL

2.2.1. Pruebas neuropsicológicas

A continuación, describiremos cada una de las pruebas neuropsicológicas que hemos administrado, tanto a los pacientes como al grupo de control correspondiente. 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. Sin embargo, lo hemos tenido que adaptar a los déficits de coordinación motora y disartria que conlleva la Ataxia de Friedreich. Por una parte, se han descartado algunas tareas que requieren ejecución grafomotora u otras destrezas motoras finas. Por otra parte, hemos utilizado algunas versiones especialmente adaptadas para pacientes con déficit motor o bien hemos añadido tareas de control, para poder diferenciar el déficit cognitivo del componente motor de la tarea. Por último, tal como veremos en el apartado de Resultados, también hemos recurrido a procedimientos de control estadístico, cuando ha sido necesario.

En la exposición de las pruebas utilizadas, realizamos una agrupación de las mismas en epígrafes que no son excluyentes. Esto es, aunque incluyamos determinada prueba en un grupo de funciones determinado, no quiere decir que no valore también otras funciones mejor representadas en otro epígrafe diferente. Hemos optado por el esquema clasificatorio que nos parece más apropiado acorde a los objetivos de nuestro trabajo, aunque aceptamos que hay otros esquemas igualmente válidos.

2.2.1.1. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión lingüística y depresión

Mini-Mental State Examination (MMSE)

El *MMSE* es una prueba corta utilizada para valorar de forma rápida el estado mental del paciente. Su tiempo de administración es de, aproximadamente, 10 minutos.

Evalúa

varias funciones cognitivas: orientación témporo-espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas.

Añadimos a la versión original (Folstein et al, 1975) las modificaciones propuestas por Beatty y Goodkin (1990) para pacientes con dificultades motoras y/o de equilibrio. Concretamente se ofrece la posibilidad de construir una frase de forma oral a aquellos pacientes que no puedan hacerlo de forma escrita. Además el ítem “orden en tres etapas” (coger un papel con la mano derecha, doblarlo por la mitad y colocarlo en el suelo) se sustituye por “coja el afilador con la mano izquierda (no dominante), agítelo y póngalo sobre este libro (situado sobre la mesa)”.

Esta prueba tiene una puntuación máxima de 30 puntos, considerándose que una puntuación inferior a 24 indica deterioro cognitivo, sugestivo de demencia.

Test de Información y Orientación (*WMS-R*)

Esta prueba forma parte de la Escala de Memoria de Wechsler (1987). Requiere que el sujeto responda a 14 preguntas de información personal, general y orientación temporal y espacial. También se realizan cuatro preguntas que no puntúan, sobre preferencia manual y déficits sensoriales.

Al puntuar la ejecución, no tuvimos en cuenta dos ítems de información general (nº 6: ¿Quién es el Presidente del Gobierno Español? y nº 7: ¿Quién fue el Presidente anterior?), ya que hacen referencia a cuestiones de información general, cuya naturaleza ha cambiado a lo largo de los años que ha durado este proyecto de investigación. En resumen, podemos decir que la puntuación máxima posible es doce.

Esta prueba constituye una pequeña entrevista estructurada y aporta información del

estado de orientación personal temporal y espacial.

Token Test (Multilingual Aphasia Examination)

Utilizamos la versión incluida en el *Multilingual Aphasia Examination* (Benton y Hamsher, 1989). El material lo constituyen 20 fichas de plástico que se colocan delante del sujeto, sobre la mesa, en una disposición estándar. Las fichas son de diferentes formas (círculos y cuadrados), tamaños (grandes y pequeños) y colores (rojo, verde, blanco, amarillo y negro). La tarea consta de 22 órdenes verbales con diferentes grados de complejidad, que el sujeto debe llevar a cabo. Por ejemplo: “toque el cuadrado rojo”, “ponga el círculo amarillo sobre el cuadrado verde”, etc. Realizamos una traducción literal al castellano de todos los items. Únicamente modificamos los items 12, 13 y 20, del tipo “toque el círculo verde con el cuadrado blanco” y los cambiamos por expresiones del tipo “ponga el círculo verde al lado del cuadrado blanco”, tomados del test original de De Renzi y Vignolo (1962). Si el sujeto falla o no responde a alguna orden, se le puede repetir una vez, concediéndose dos puntos por las respuestas correctas en el primer intento y un punto por las realizadas en el segundo intento.

Esta prueba evalúa comprensión auditivo-verbal. Esta función se ha asociado clásicamente a la región temporal posterior izquierda, incluyendo al área de Wernicke.

Inventario de Depresión de Beck (*BDI*)

El *BDI* (Beck, 1961) es un cuestionario de auto-evaluación de síntomas depresivos. Utilizamos la versión revisada y adaptada al castellano por Conde López et al (1976). La escala definitiva propuesta por estos autores consta de 19 items, debido a la supresión de dos items de la versión original. Cada ítem consta de una serie de cuatro a ocho frases, entre las cuales el sujeto ha de elegir una, la que mejor describa cómo se encuentra en el momento actual.

A la hora de obtener la puntuación total de la prueba, se suman los valores de todas las frases seleccionadas, que tienen determinado peso (de 0 a 3) en función de la gravedad/intensidad del síntoma.

Una modificación importante de esta prueba, con respecto a la versión original, es la eliminación de la gradación de intensidad de las diferentes alternativas en la hoja de respuesta, mezclándolas en orden aleatorio, a fin de que el sujeto reflexione sobre el ítem y no se limite a situarse en el grado de depresión que él considere real.

2.2.1.2. Atención y velocidad de procesamiento

Test de la A

Esta prueba consiste en la presentación auditiva de 160 letras del abecedario, con una cadencia de una cada dos segundos. Estos estímulos están grabados en una cinta magnetofónica y se presentan a través de un equipo *Star World JC-5500*. La tarea del sujeto es golpear con un lápiz sobre la mesa cada vez que oiga la letra “A” (14 veces).

Al realizar la corrección del test, el material de prueba se divide en dos partes y se registran los errores cometidos, en cada una de ellas, por separado. Esto se lleva a cabo con objeto de obtener una medida potencial del efecto de la fatiga.

Esta tarea evalúa atención mantenida y concentración. Las alteraciones en estas funciones se asocian a afectación cerebral difusa y frontal.

Test de Dígitos (*WMS-R*)

Esta prueba forma parte de la *Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)*; Wechsler,

Apartado experimental

Método

1987). Consta de dos partes que se administran de forma independiente, Dígitos Directos y Dígitos Inversos. Ambas tareas consisten en la presentación oral de siete pares de secuencias numéricas aleatorias, de longitud creciente. El examinador lee los dígitos a un ritmo de uno por segundo y el sujeto ha de repetirlos en el mismo orden en que le fueron presentados (Dígitos Directos) o en el orden inverso (Dígitos Inversos). 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.

A la hora de valorar la ejecución, tenemos en cuenta el *span* de retención (la secuencia más larga repetida correctamente), tanto en Dígitos Directos como en Dígitos Inversos.

Ambas tareas miden capacidad atencional, sin embargo Dígitos Inversos es también un buen indicador de memoria operativa y de seguimiento mental.

Se asocia el rendimiento en este test con lesiones del hemisferio izquierdo, más que con lesiones derechas o daño difuso. Más específicamente, Warrington y sus colaboradores informaron de una tendencia de los pacientes con lesiones parietales izquierdas a presentar alteraciones en el subtest de *span* verbal (Warrington et al, 1986). También existen evidencias a favor de la intervención de áreas dorsales ánterofrontales bilaterales, obtenidas en estudios de neuroimagen funcional (Chase et al, 1984).

Test de *Span* Visual (*WMS-R*)

Se trata de una versión visoespacial de las medidas de *span*, ofrecida por Wechsler en la versión revisada de su escala de memoria (*WMS-R*; Wechsler 1987). Consta de dos partes, *Tapping* Directo y *Tapping* Inverso. En la primera parte, el examinador señala con el dedo, en un orden determinado, unos cuadrados impresos en una tarjeta. El sujeto debe repetir esta secuencia en el mismo orden, señalándolos también con el dedo. En la segunda

Apartado experimental

Método

parte de la prueba, la forma de administración es la misma pero, en este caso, la tarea del sujeto consiste en señalar la secuencia en el orden inverso. La longitud de las secuencias aumenta progresivamente y siempre se administran dos con el mismo número de localizaciones en el espacio. Si el sujeto falla en las dos se interrumpe la prueba.

Con respecto a la forma de puntuación, 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.

Prueba de *Tracking Verbal*

Esta prueba consta de tres tareas que el sujeto debe realizar lo más rápido que pueda: nombrar los meses del año, contar del 1 al 12 y decir alternativamente los meses y números (enero-1, febrero-2,...). En un segundo momento se le pide que haga lo mismo en orden inverso (diciembre-12, noviembre-11,...). Se contabiliza el número de aciertos en cada una de las tareas.

Esta prueba evalúa el seguimiento y alternancia de secuencias verbales simples, funciones consideradas como prefrontales. Utilizamos esta tarea en sustitución del *Trail Making Test (TMT)*, inviable para los pacientes de nuestro estudio, debido tanto a un posible déficit de escaneo visual como al déficit motor.

Test de Stroop

La prueba está compuesta de tres láminas, cada una con 100 estímulos, presentados

Apartado experimental
Método

en cinco columnas. En la primera lámina el sujeto debe leer nombres 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 6). 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.

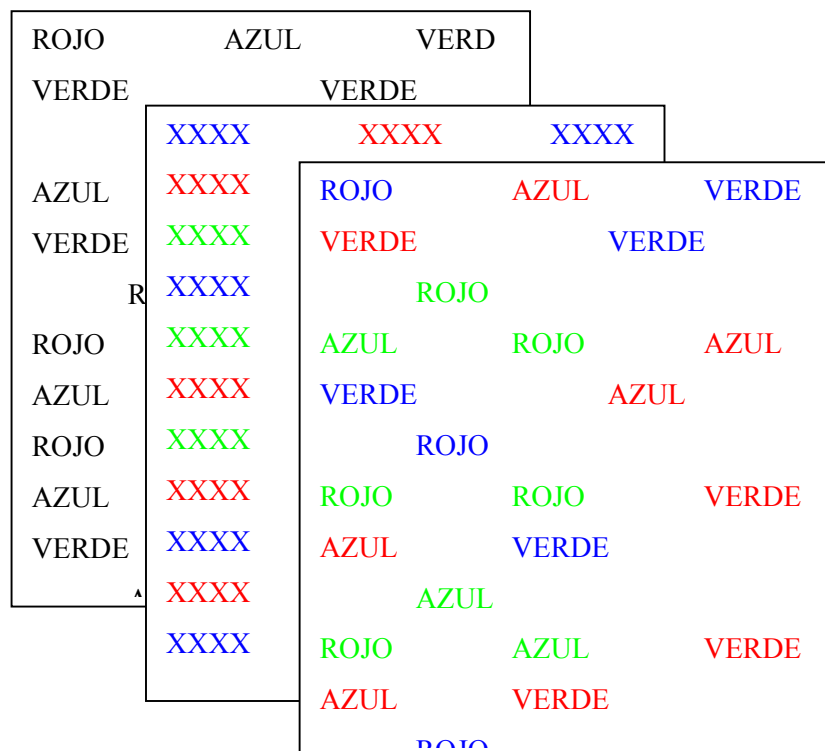


Figura 6. Test de Stroop (Golden, 1978)

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 Peysers et al (1990) de que sea el examinador, y no el

Apartado experimental

Método

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) 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 da una medida de velocidad de procesamiento, además de la sensibilidad al efecto de Stroop (Stroop, 1935), que se pone de manifiesto en el rendimiento de la tercera lámina y en el índice de interferencia. Se ha atribuido este efecto a un conflicto de respuestas, a déficits en la inhibición de respuestas, a dificultades en la atención selectiva, a una alteración de la concentración y a dificultades para desviar distracciones (Lezak, 1995).

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, 1994a; Vendrell et al, 1995).

Tarea de Tiempo de Reacción Simple (*PC-Vienna System*)

El equipo informático utilizado para realizar esta prueba es la Unidad de Reacción del *PC-Vienna System* (Schuhfried, 1992). Consta de una unidad de presentación de estímulos visuales y auditivos que además registra las respuestas del sujeto en sus dos componentes, el tiempo de decisión (TD) y el tiempo motor (TM). En esta prueba se

Apartado experimental

Método

presentan 50 estímulos visuales simples (destello de luz amarilla, de dos segundos de duración) a intervalos irregulares (entre dos y cinco segundos). El sujeto debe mantener apoyado el dedo índice de su mano derecha sobre un botón del panel y cada vez que se ilumine la luz amarilla debe levantarlo, lo más rápido que pueda, y presionar otro botón diferente. Después de responder debe volver a la posición de reposo (botón anterior).

Este sistema nos ofrece medidas promediadas del tiempo de decisión (tiempo que tarda el sujeto en levantar el dedo del botón de reposo), tiempo de ejecución motora (el tiempo que transcurre desde que levanta el dedo hasta que presiona el otro botón) y el tiempo de reacción total (suma de los dos anteriores). La precisión es de milisegundos.

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

Tarea de Tiempo de Reacción con Interferencia (*PC-Vienna System*)

Utilizamos el mismo equipo informático descrito en el apartado anterior. No obstante, la condición estimular y de respuesta es diferente. Se presentan 80 estímulos y combinaciones de estímulos de seis clases distintas: luz roja, luz amarilla, un tono, luz roja y tono, luz amarilla y tono, luz roja y luz amarilla. Las combinaciones de estímulos son simultáneas y duran, por tanto, lo mismo que un estímulo aislado, dos segundos. El sujeto debe responder únicamente al estímulo “luz roja”, que se presenta un total de 40 veces. El resto de los estímulos son distractores. Los intervalos entre los estímulos clave (luz roja) duran entre 2 y 12 segundos, período en el cual pueden aparecer hasta cuatro distractores.

Las variables dependientes son las mismas que en la condición anterior. Sin embargo, la tarea cognitiva es más compleja, implicando atención selectiva, resistencia a estímulos distractores e inhibición de respuestas.

2.2.1.3. Funciones ejecutivas y conceptualización

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*)

Utilizamos la versión de Heaton (1981) que consiste en la presentación de cuatro tarjetas estímulo, que se sitúan frente al sujeto. La primera muestra un triángulo rojo, la segunda dos estrellas verdes, la tercera tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules. Le entregamos dos juegos idénticos, de 64 tarjetas cada uno, que tienen dibujos similares a los de las tarjetas de estímulo, variando en color, forma y número (figura 7). Se le pide que vaya colocando estas tarjetas, una por una, debajo de una de las cuatro tarjetas de estímulo y le explicamos que su objetivo es intentar colocarlas bien. No le damos más instrucciones y únicamente le informamos, cada vez que coloca una tarjeta, de si lo ha hecho bien o mal. 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 se interrumpe cuando haya realizado seis categorías correctas, o bien cuando haya utilizado los dos juegos de tarjetas.

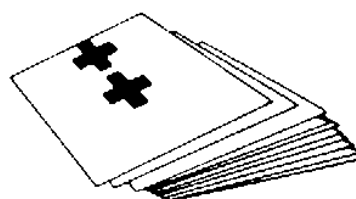
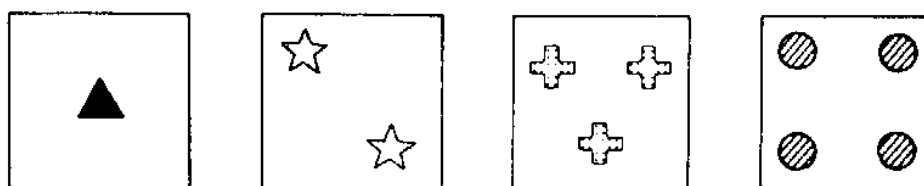


Figura 7. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*; Heaton, 1981)

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 criterio que no es el que tiene en mente el examinador, quien por tanto le dice “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).

Test de Semejanzas (*WAIS-R*)

Se trata de un subtest de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (*WAIS-*

R; Wechsler, 1981) adaptado al castellano. El examinador ha de leerle al paciente 13 parejas de palabras para que diga qué es lo que tienen en común. El nivel de abstracción varía a lo largo de la prueba; por ejemplo, el primer ítem es “hacha-sierra” y el último “mosca-árbol”. Se administra y puntúa según las pautas del manual. La puntuación máxima es 26.

Con esta prueba evaluamos formación de conceptos verbales. Es muy sensible al daño cerebral, sobre todo del hemisferio izquierdo (Warrington et al, 1986), aunque también se ha descrito un deterioro en esta prueba en pacientes con lesiones frontales bilaterales (Rao et al, 1990). Chase et al (1984) asocian la ejecución en este test con regiones ténporoparietales izquierdas, basándose en un estudio de neuroimagen funcional basal.

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Aplicamos el *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* (Benton y Hamsher, 1989) en combinación con una tarea de fluidez ante consigna semántica. El *COWAT* consiste en que el sujeto evoque, durante un minuto, todas las palabras que se le ocurran que empiecen por determinada letra (F, A y S). No son válidos los nombres propios, números y derivados. La tarea con consigna semántica consiste en evocar nombres de animales, también durante un minuto de tiempo.

En ambos tipos de tarea se contabiliza el número de palabras emitidas, las intrusiones a las normas y perseveraciones (palabras repetidas). También calculamos la suma total del número de palabras producidas para las tres consignas fonéticas.

Estas tareas evalúan la fluidez de la producción oral y la capacidad de acceder a información almacenada siguiendo unas estrategias organizativas. Por otra parte, constituyen un indicador de la velocidad de procesamiento.

La prueba de fluidez fonética se ha considerado clásicamente como un test que evalúa la función frontal mientras que la fluidez semántica se ha asociado más al lóbulo temporal. Sin embargo, también hay un creciente número de evidencias de que el nivel de producción verbal en estos tests también es sensible al daño cerebral difuso (Troyer et al, 1998) y de que esta función está relacionada con un circuito de conexiones entre distintas áreas cerebrales, entre ellas los lóbulos frontales y temporales, principalmente izquierdos (Parks et al, 1988; Frith et al, 1991; Cuenod et al, 1995) e, incluso, el hemiserebello derecho (Schlösser et al, 1998).

2.2.1.4. Memoria declarativa y aprendizaje

Test de Memoria Lógica (*WMS-R*)

El subtest de Memoria Lógica forma parte de la *WMS-R* (Wechsler, 1987). 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. Las historias originales fueron traducidas y modificadas para permitir su uso en la población española (Olivares, 1996). Las modificaciones consistieron en sustituir algunos contenidos (nombres de personas, ciudades, lugares,...) por otros más familiares. Así, por ejemplo, sustituimos “Boston” por “Madrid” en la historia A y “Robert Miller” por “Juan Hernández” en la historia B.

El examinador realiza la lectura, en voz alta, de la primera historia (A) y el sujeto debe reproducirla inmediatamente y de forma literal. Tras el recuerdo libre, se introduce un ensayo de recuerdo dirigido. Para ello, se elaboró una lista de preguntas referentes al contenido de cada elemento (p. ej., ¿Cómo se llamaba la protagonista? o ¿Qué estaba haciendo?). El examinador plantea al sujeto estas cuestiones, a modo de ayuda contextual. Cuando el sujeto no responde acertadamente, el examinador le da la respuesta correcta. Estas modificaciones se plantearon para obtener una medida del beneficio que puede suponer dar una guía o clave para recuperar la información. Repetimos este proceso con la

segunda historia (B) y una vez transcurridos 25-30 minutos, se solicita nuevamente la evocación espontánea de ambas historias. Se contabiliza el número de elementos recordados de forma inmediata (con y sin ayudas contextuales) y tras el intervalo de demora. Cada historia tiene 25 elementos de contenido, de modo que la puntuación máxima es 50.

Con esta prueba evaluamos memoria verbal inmediata y con demora, así como el posible efecto facilitador de las ayudas contextuales en la evocación. La inclusión de este último aspecto, que no se valora en la versión original del test, se debe al interés por discernir entre dificultades en la adquisición y en la evocación espontánea.

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

Test de Pares Verbales Asociados (*WMS-R*)

Es un subtest de la *WMS-R* (Wechsler, 1987) que consiste en leerle al sujeto ocho pares de palabras. Cuatro pares son emparejamientos fáciles, en el sentido de que están fuertemente asociados semánticamente, por ejemplo “fruta-manzana”; los otros cuatro pares se consideran difíciles, ya que aparentemente no guardan relación, por ejemplo “col-lápiz”. Después de leerlas todas, se le nombra al sujeto el primer elemento de cada pareja y él debe recordar el segundo elemento. Se puede hacer un mínimo de tres y un máximo de seis ensayos, pudiéndose interrumpir la prueba en los ensayos 3, 4 ó 5 si ya ha realizado un ensayo completo sin errores. Tanto el orden de presentación como el orden de respuesta varía en cada ensayo. A los 25-30 minutos se hace un ensayo de recuerdo demorado. En esta prueba se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje, el número de respuestas correctas en cada ensayo y en el de recuerdo demorado. La puntuación total en aprendizaje se obtiene, tal como lo indica el manual, sumando las respuestas correctas de los tres

primeros ensayos (puntuación máxima: 24)

El test de Pares Verbales Asociados evalúa aprendizaje y memoria asociativa verbal, tanto inmediata como a largo plazo. Ha recibido críticas debido a la facilidad con que las palabras del test evocan imágenes visuales, permitiendo una estrategia de codificación dual de la información. Sin embargo, hay evidencias de que los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo muestran un rendimiento significativamente peor que los pacientes con lesiones derechas (Chelune y Bornstein, 1988).

Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)

El material de esta prueba lo constituyen dos listas de 16 palabras, que se le presentan al sujeto como “listas de la compra”, y una tercera lista de 44 palabras. La dos primeras listas están compuestas por elementos de cuatro categorías semánticas diferentes (lista A: fruta, especias, ropa y herramientas; lista B: fruta, pescado, especias y utensilios de cocina), si bien nunca aparecen contiguas dos palabras pertenecientes a la misma categoría, en el orden de presentación. La tercera lista incluye las 16 palabras de la lista A y 28 palabras distractoras (algunas fonéticamente similares, otras pertenecientes a las mismas categorías semánticas y otras que no guardan ninguna relación aparente). Las palabras utilizadas son, mayoritariamente, las propuestas por Delis et al (1987) en la forma I del test. No obstante, al realizar la traducción al castellano se sustituyeron algunas, poco conocidas, por otras equivalentes más familiares (Olivares, 1996).

El procedimiento es el siguiente: primero, se le lee al sujeto la lista A (en el orden estándar), solicitando su evocación inmediata (en cualquier orden). Esto se hace hasta cinco veces, interrumpiéndose la prueba únicamente en el caso de que sea capaz de repetir las 16 palabras en dos ensayos consecutivos. 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, el recuerdo de la lista A (sin lectura previa) y se ofrecen consignas categoriales si no recuerda todas las palabras (recuerdo a corto plazo). Cuando hayan transcurrido 25-30

Apartado experimental
Método

minutos se vuelve a pedir la evocación espontánea de esta misma lista y la evocación con consignas categoriales (recuerdo a largo plazo). Por último, si aún no recuerda todas las palabras, debe reconocer los 16 elementos de la lista A entre los 44 que constituyen la tercera lista, denominada lista de reconocimiento.

Se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje (lista A), el número de elementos recordados en cada uno de los ensayos de evocación espontánea, en los dos ensayos con ayudas semánticas/categoriales y en la tarea de reconocimiento. También calculamos el número total de elementos recordados en los cinco ensayos de aprendizaje, dos índices de la mejoría que se produce en el rendimiento con la administración de consignas categoriales y un índice de la mejoría producida en la condición de reconocimiento. Cada uno de estos índices constituye el porcentaje de incremento de la producción en el ensayo de recuerdo dirigido, con respecto al correspondiente ensayo de evocación espontánea. Realizamos el cálculo de estos índices mediante la siguiente fórmula general:

$$\text{Mejoría del rendimiento} = \frac{\text{recuerdo dirigido} - \text{recuerdo por evocación espontánea}}{\text{recuerdo dirigido}} \times 100$$

Por otra parte, calculamos los índices de interferencia proactiva y retroactiva, utilizando un procedimiento matemático semejante al anterior. Sin embargo, su interpretación es diferente; cuanto mayor es el índice de interferencia, mayor es el decremento en el recuerdo. Las fórmulas utilizadas son las siguientes:

$$\text{Índice de interferencia proactiva} = \frac{\text{ensayo 1 de la lista A} - \text{lista B}}{\text{ensayo 1 de la lista A}} \times 100$$

$$\text{Índice de interferencia retroactiva} = \frac{\text{ensayo 5 de la lista A} - \text{corto plazo}}{\text{ensayo 5 de la lista A}} \times 100$$

Apartado experimental

Método

El índice de interferencia proactiva refleja el porcentaje de decremento del recuerdo inmediato de las palabras de la lista B, con respecto al recuerdo inicial en el primer ensayo de la lista A. Hace referencia, por tanto, al efecto de un aprendizaje previo sobre un aprendizaje posterior.

El índice de interferencia retroactiva refleja el porcentaje de decremento del recuerdo de la lista A, con una corta demora y tras la administración de la lista de interferencia, con respecto al último ensayo de aprendizaje. Se refiere al efecto de un aprendizaje posterior (lista B) sobre la evocación de un aprendizaje previamente adquirido.

En resumen, esta prueba valora la curva de aprendizaje verbal (ensayos 1-5 de la lista A), memoria inmediata, sensibilidad a la interferencia proactiva (lista B), sensibilidad a la interferencia retroactiva (lista A, tras la interferencia de la lista B), recuerdo con demora, el beneficio de las ayudas semánticas/categoriales y el recuerdo por reconocimiento.

Existen evidencias a favor de que lesiones temporales izquierdas pueden afectar al rendimiento en esta tarea (Hermann et al, 1987). No obstante, el *CVLT* es una prueba compleja y puede haber otras áreas cerebrales implicadas en los diferentes procesos cognitivos que conlleva. Por ejemplo, el lóbulo frontal está involucrado, de forma más o menos directa, en todo tipo de memoria (Junqué, 1994a). En este sentido, un déficit en planificación y control ejecutivo interfiere con la eficiencia mnésica en este tipo de tareas.

Test de Retención Visual (*VRT*)

En esta prueba el sujeto debe observar una lámina con una figura geométrica, o con un grupo de tres figuras, durante diez segundos. Transcurrido este tiempo se le muestran cuatro diseños (con rotaciones o distorsiones de figuras con respecto al diseño original) entre los cuales debe seleccionar el que es idéntico al anterior. Este test consta de quince

Apartado experimental

Método

items y la versión aplicada es la forma C (Benton, 1983). Optamos por utilizar el modo de respuesta de elección múltiple, frente a la reproducción gráfica, por las dificultades en coordinación motora que presentan muchos de los pacientes. Con respecto a la corrección, la puntuación es la suma total de aciertos.

Si el sujeto falla en algún ítem, lo retomamos al final de la prueba, para que realice el emparejamiento, mientras se mantienen el estímulo y las cuatro alternativas a la vista. De este modo, ponemos a prueba la posibilidad de que los errores se puedan deber a déficits visuales o visoperceptivos.

El Test de Retención Visual de Benton evalúa memoria visual inmediata, por reconocimiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos diseños son conceptualizables verbalmente. En este sentido, puede ser sensible al daño cerebral izquierdo, además del derecho (Lezak, 1995).

7/24 Spatial Recall Test (7/24 SRT)

Esta prueba fue originariamente diseñada por Barbizet y Cany en 1968, y modificada por Rao et al (1984). Se utilizan tres láminas cuadrículadas (6 x 4 casillas). Una de ellas representa una matriz en blanco y las otras dos presentan sendos diseños visoespaciales (A y B), formados por círculos negros impresos en determinadas casillas. El sujeto dispone de siete fichas redondas y negras (del mismo tamaño que los círculos impresos), con los cuales tiene que reproducir, en la cuadrícula en blanco, los diseños que se le habrán mostrado previamente. El tiempo de exposición de los diseños es de diez segundos, transcurridos los cuales se ocultan para que el sujeto no los vea en el momento de colocar las fichas.

Se realizan un máximo de cinco ensayos de aprendizaje con la lámina A, interrumpiéndose este proceso cuando el sujeto sea capaz de reproducir esta lámina correctamente dos veces consecutivas. A continuación, se le muestra la lámina B, una sola

Apartado experimental

Método

vez, para que también la reproduzca. Luego se le pide que coloque otra vez las fichas tal como estaban en la lámina anterior (A), pero sin mostrársela de nuevo. Finalmente, transcurridos 25-30 minutos se le vuelve a pedir la reproducción del diseño A. Se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje necesarios y el número de fichas colocadas correctamente en cada uno de los ensayos (tanto de forma inmediata como con demora).

Con esta prueba se puede valorar la curva de aprendizaje visoespacial (ensayos 1-5), la sensibilidad a la interferencia proactiva (B) y retroactiva (A, tras la interferencia de B) y el recuerdo demorado. 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, sin embargo, hay autores que consideran que es fácilmente verbalizable (Lezak, 1995). Según Rao et al (1989, 1991), es sensible al daño cerebral, habiéndose objetivado alteraciones que correlacionan con el área lesional total (RM), en pacientes con esclerosis múltiple.

Test de Pares Visuales Asociados (*WMS-R*)

Esta prueba forma parte de la *WMS-R* (Wechsler, 1987) y es una versión paralela al subtest de Pares Verbales Asociados, con la diferencia de que sólo consta de seis ítems (parejas), en vez de ocho, y de que el contenido es visual, en vez de verbal.

Se le muestran al sujeto las láminas con los seis ítems, que son parejas constituidas por un dibujo abstracto (de difícil verbalización) y un color. El tiempo de exposición de cada ítem es de cuatro segundos. Una vez realizada la presentación, se le muestran otras láminas en que figuran sólo los dibujos. La tarea del sujeto consiste en señalar (sobre una plantilla con los seis colores) el color que iba asociado a cada dibujo. Se puede llevar a cabo un mínimo de tres y un máximo de seis ensayos, pudiéndose interrumpir la prueba en los ensayos 3, 4 ó 5, si el sujeto ya ha realizado un ensayo completo sin errores. Tanto el

orden en que se le muestran las parejas de estímulos, como el orden en que se le presentan los estímulos de respuesta, varían en cada ensayo. A los 25-30 minutos se lleva a cabo un ensayo de recuerdo demorado, solicitándole, de nuevo, que realice los emparejamientos.

En esta prueba se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje, el número de respuestas correctas en cada ensayo y en el de recuerdo demorado. La puntuación total en aprendizaje se obtiene, tal como lo indica el manual, sumando las respuestas correctas de los tres primeros ensayos (puntuación máxima: 18).

El test de Pares Visuales Asociados evalúa aprendizaje y memoria asociativa visual, tanto inmediata como a largo plazo. La ejecución se ve afectada tanto por lesiones en el hemisferio cerebral derecho como izquierdo (Chelune y Bornstein, 1988).

2.2.1.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas

Test de Orientación de Líneas (*JLOT*)

Utilizamos una adaptación computarizada de la forma H del *Judgment of Line Orientation Test (JLOT)* (Benton et al, 1983), diseñada en el Servicio Informático de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna.

El test original consta de un cuadernillo con treinta láminas, que constituyen cada uno de los items. En cada lámina se muestran dos líneas que son el modelo/estímulo y once líneas, dispuestas en semicírculo, que son las posibles respuestas (figura 8). Con objeto de elaborar la versión computarizada, las láminas fueron digitalizadas mediante un escáner *Epson GT 3.500*, utilizando una paleta de 255 tonos de gris. El programa, al cual se incorporaron estos estímulos, se construyó con un generador de aplicaciones *Layout* versión 3.03, para el sistema operativo DOS de la empresa *Objects Inc*. La aplicación de la prueba se llevó a cabo con un ordenador *486 DX-33*.

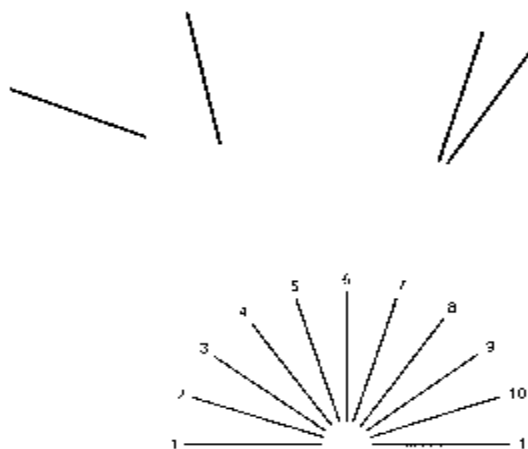


Figura 8. Test de Orientación de Líneas (*JLOT*; Benton et al, 1983)

En cada ítem se presentan, en la parte superior de la pantalla, las dos líneas que constituyen el modelo, de diferente tamaño y con diferente orientación en el espacio (bidimensional) y, en la parte inferior, once líneas numeradas dispuestas en semicírculo. 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.

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, 1995). 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 tèmpero-occipitales, aunque significativamente superior en el hemisferio derecho.

Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*)

Hemos utilizado una adaptación computarizada del *Facial Recognition Test (FRT)* (Benton et al, 1983), que también ha sido realizada en el Servicio Informático de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna.

El test original 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 (figura 9). Estas fotografías fueron digitalizadas mediante un escáner *Epson GT 3.500*, utilizando una paleta de 255 tonos de gris. El programa, al cual se incorporaron estos estímulos, se construyó con un generador de aplicaciones *Layout* versión 3.03, para el sistema operativo DOS de la empresa *Objects Inc*. La aplicación de la prueba se llevó a cabo con un ordenador *486 DX-33*.

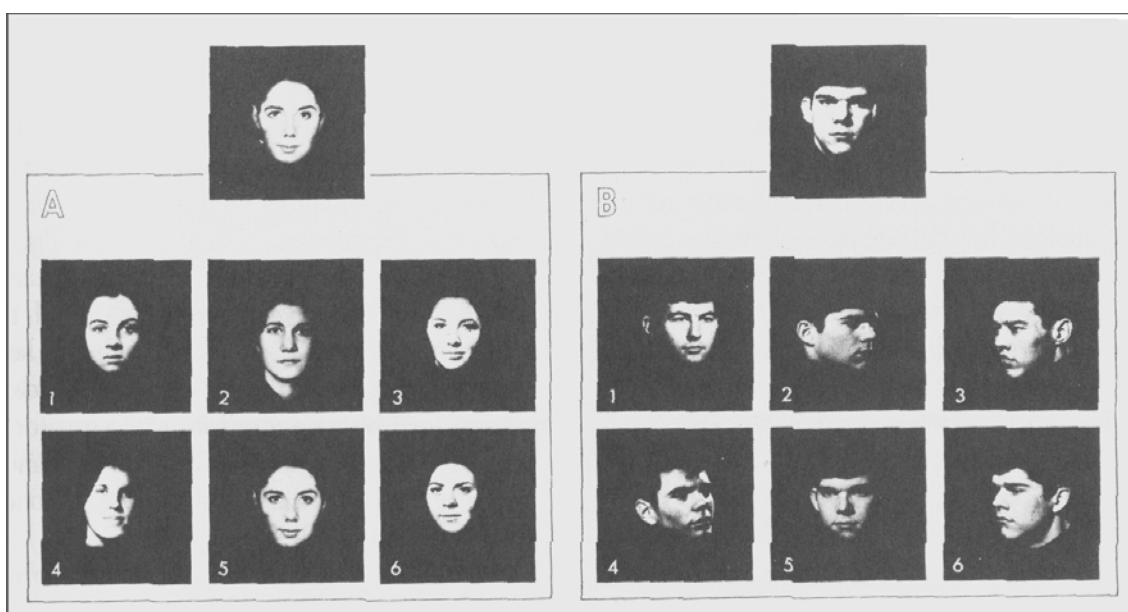


Figura 9. Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*; Benton et al, 1983)

Los 22 ítems se presentan en la pantalla del ordenador, sin límite en el tiempo de exposición. Una vez que el sujeto da una respuesta el examinador la registra y aparece el

Apartado experimental

Método

siguiente estímulo. En cada ítem, la foto del modelo aparece en la parte superior de la pantalla, 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, aunque tomadas en distinto ángulo y/o iluminación. Con respecto a la corrección de los resultados, cada emparejamiento correcto vale un punto (puntuación máxima: 55).

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).

Test de Organización Visual (*HVOT*)

Hemos aplicado una versión abreviada (Peysers et al, 1990) del *Hooper Visual Organization Test (HVOT)* (Hooper, 1983). Consta de 15 láminas con dibujos de objetos comunes fragmentados y desordenados, que el sujeto debe tratar de reconocer (figura 10). Se contabilizan los aciertos, dando un punto por cada respuesta acertada y medio punto por determinadas contestaciones que se aproximan a la realidad (máximo: 15 puntos).

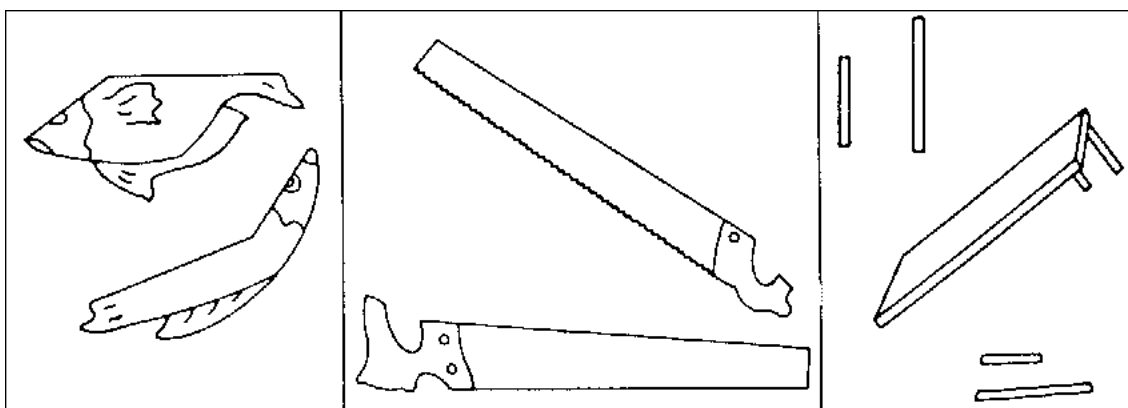


Figura 10. Test de Organización Visual (*HVOT*; Hooper, 1983)

Se trata de una tarea de organización visoperceptiva, que tiene la ventaja de que no demanda ejecución motora. Sohlberg y Mateer (1989) recomiendan utilizar esta prueba para examinar la disfunción temporal. Por otra parte, hay varios ítems sensibles a la desfragmentación perceptiva propia de las lesiones del lóbulo frontal, que consiste en dar una respuesta atendiendo a un único elemento fragmentado (parecido a un objeto real) sin construir una imagen de conjunto (Lezak, 1995).

Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*)

Aplicamos este subtest del *WAIS-R* (Wechsler, 1981), tal cómo 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). Nosotros, además, le permitimos a los sujetos continuar trabajando en los diseños durante un minuto más (tiempo prolongado). El objetivo de estas modificaciones era 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 nueve diseños bidimensionales que el sujeto debe reproducir con los cubos (figura 11). Los cinco primeros diseños se construyen con cuatro cubos y los otros cuatro 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

Apartado experimental

Método

más de tiempo (120 y 180 segundos), así como en el tiempo prolongado (180 y 240 segundos). No se aplicaron bonificaciones de tiempo.

Al contabilizar el número de cubos colocados correctamente, realizamos también otra agrupación de los items, en función de sus demandas de organización visoespacial. Por una parte, 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 otra parte, puntuamos los demás diseños (2, 3, 5, 7, 8 y 9), en los que se confunden los límites de los cubos que los constituyen, fundiéndose en formas nuevas. Por ejemplo, varios cubos con diagonal forman una diagonal más larga. Este tipo de diseños requieren mayor capacidad de análisis y de integración visoperceptiva. Las personas con pensamiento concreto y los pacientes con déficits visoespaciales (sobre todo con lesiones en el hemisferio derecho) muestran especiales dificultades en este tipo de items (Lezak, 1995).



Figura 11. Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*; Wechsler, 1981).

Reproducido de Lezak (1995)

Al tratarse de una prueba con demanda de ejecución motora, decidimos administrar a los sujetos dos tareas más, a fin de poder controlar un posible efecto motor en los resultados. Se trata de tareas con un componente manipulativo/motor semejante al Test, aunque con una complejidad visoperceptiva y visoespacial mínima. Consisten en construir unos diseños simples, en los cuales los cubos deben formar un cuadrado, con todas las caras rojas hacia arriba.

Este test mide habilidades visoconstructivas y visoespaciales. En un estudio retrospectivo de 656 sujetos con lesiones cerebrales unilaterales, Warrington et al (1986) observaron que las lesiones parietales derechas iban asociadas a una alteración en la ejecución del Test de Construcción de Cubos. Esta relación con el lóbulo parietal derecho también la pusieron de manifiesto Chase et al (1984) en un estudio de localización cortical con *PET*. Estos autores encontraron una correlación positiva significativa entre la ejecución de esta tarea y el metabolismo de la glucosa en regiones pósteroparietales.

2.2.1.6. Programación y coordinación motora

Tarea de Aprendizaje Premotor

Esta tarea, originariamente diseñada y descrita por Luria, fue publicada en 1975 por Christensen en una revisión sistemática de las técnicas de exploración neuropsicológica de las funciones motoras básicas.

El sujeto debe aprender a realizar una serie de movimientos alternantes con la mano (puño-canto-palma) y repetirla, todas las veces que pueda, durante 30 segundos. Se contabiliza el número de secuencias correctas.

Esta prueba evalúa la función premotora y es sensible al daño cerebral en los lóbulos frontales (Lezak, 1995).

Tarea de *tapping* (PC-Vienna System)

Esta prueba forma parte de los *Motor Performance Test Series* del *PC-Vienna System* (Schuhfried, 1992). Consta de un panel de trabajo que contiene dos recuadros de 4 x 4 cm y dos punteros especiales, uno para cada mano. Se le pide al sujeto que dé golpes con el puntero, lo más rápido que pueda, primero con la mano derecha (recuadro de la derecha), después con la mano izquierda (recuadro de la izquierda) y, en tercer lugar, alternando una mano y otra, con un puntero en cada una. La duración de la tarea es de 32 segundos. Se contabiliza el número total de golpes.

El *tapping* simple (ejecución con una sola mano) ofrece una medida elemental de coordinación y rapidez motora. En cambio, el *tapping* alternante, añade cierta complejidad a la tarea, al requerir una inhibición recíproca en la ejecución de ambas manos.

2.2.2. Tomografía Computarizada por Resonancia Magnética Nuclear (RM)

Las imágenes de RM se obtuvieron mediante los equipos de adquisición del Hospital Universitario de Canarias (Philips Gyroscan T5-NT), de las clínicas Hospiten-Rambla (Philips Gyroscan NT) y Capote (General Electric MR Max). La intensidad del campo magnético es de 1,5 y 0,5 T, respectivamente.

A pesar de que el protocolo de exploración variaba de unos estudios a otros, todos los sujetos disponen de cortes sagitales potenciados en T_1 y cortes transversales potenciados en T_2 . Los cortes tienen un grosor de 5mm y una distancia de 2mm entre unos y otros.

Se utilizó una cámara PAL 50Hz para grabar las imágenes e incorporarlas al

sistema informático general de proceso y análisis de imagen *MIP-4 Advanced* (Consulting de Imagen Digital S.L. y Microm España S.A.). Con este equipo se realizó la binarización y cuantificación de las imágenes.

Incorporamos al equipo un monitor *Philips Brilliance 107 MP (17 inch/CM 5.800)*, con objeto de mejorar la resolución espacial y, por tanto, la precisión en la delineación y segmentación de las imágenes. Utilizamos la tableta gráfica *Professional PAL MT-604 N* en la delineación manual.

2.2.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples (*SPECT*)

Se valoró el flujo sanguíneo cerebral mediante *SPECT*, utilizando como radiotrazador el ^{99m}Tc -HMPAO (99mTc-hexametil-propilnamina-oxima). La cantidad de ^{99m}Tc -HMPAO utilizada oscilaba entre 740 y 925 MBq y estaba preparada de acuerdo a las instrucciones del fabricante (NYCOMED AMERSHAM ESPAÑA, S.A.). Los controles de calidad se realizaron mediante radiocromatografía, utilizando Etilacetato como disolvente. Mostraron, en todos los casos, una fracción liposoluble superior al 95%.

Se utilizó una gammacámara de doble cabezal, de la marca ELSCINT (ELSCINT LIMITED, Haifa), modelo HELIX-HR, de campo rectangular y colimador de agujeros paralelos y alta resolución. Se adquirieron, mediante una órbita continua de 360°, un total de 120 proyecciones, a intervalos de 3 grados y a 15 segundos por proyección, hasta un total de de 30 minutos. La matriz de adquisición fue de 64 x 64 pixels.

Se llevó a cabo la reconstrucción de las imágenes mediante retroproyección filtrada, utilizando un filtro Metz (potencia 3.0 para un FWHM de 14.0 mm). La atenuación se corrigió mediante el método de Chang, con un coeficiente de atenuación de 0,12. Se reorientaron los cortes transaxiales para disponerlos paralelos al eje órbita-meatal inferior.

Apartado experimental
Método

El grosor de los cortes fue de dos pixels (lo que para nuestro equipo representa un grosor de 2,2 mm) y se normalizaron a un tamaño estándar, modificando el factor de ampliación durante la reconstrucción, cuando fue necesario.

2.3. PROCEDIMIENTO

2.3.1. Exploración neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica de pacientes y controles se realizó en las dependencias de la consulta externa de la Unidad de Neuropsicología y en el laboratorio de Neuropsicología Experimental, de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. En dos casos se realizaron las exploraciones en el Complejo Hospitalario de Nuestra Señora de Candelaria, debido a que los pacientes se encontraban ingresados para estudio.

Tabla 12. Orden de administración del protocolo de pruebas neuropsicológicas

PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN
Test de Información y Orientación (WMS-R) MMSE Pares Visuales Asociados I (WMS-R) Test de la A Prueba de Tracking Verbal Test de Fluidez Verbal ante Consignas Tarea de Aprendizaje Premotor Pares Visuales Asociados II (WMS-R)	CVLT: aprendizaje 7/24-SRT: aprendizaje Test de Dígitos (WMS-R) Test de Span Visual (WMS-R) Test de Stroop Test de Retención Visual (<i>VRT</i>) CVLT: recuerdo con demora 7/24-SRT: recuerdo con demora
Descanso	Descanso
Test de Clasificación de Cartas (WCST) Pares Verbales Asociados I (WMS-R) Test de Construcción de Cubos (WAIS-R) Test de Organización Visual (HVOT) Pares Verbales Asociados II (WMS-R) Token Test Test de Semejanzas (WAIS-R) Escala de Depresión (BDI)	Test de Memoria Lógica I (WMS-R) Tiempo de Reacción Simple Tareas de tapping Tiempo de Reacción con Interferencia Test de Reconocimiento de Caras (FRT) Test de Orientación de Líneas (JLOT) Test de Memoria Lógica II (WMS-R)

El protocolo de evaluación seguía un orden predeterminado de administración de las pruebas, el cual mostramos en la tabla 12.

Generalmente, la exploración se llevaba a cabo en dos sesiones, de dos horas de duración cada una. Estas sesiones se hacían en días distintos y con una pausa de media hora, transcurrida la primera hora de evaluación. Sin embargo, en algunos casos, las exploraciones fueron más largas, debido al enlentecimiento de los pacientes, o se tuvieron que realizar sesiones más cortas y numerosas, debido a quejas de cansancio o fatiga.

En los pacientes, el tiempo promedio transcurrido entre la exploración neuropsicológica y la exploración neurológica, el estudio de *SPECT* y el estudio de RM, fue de 15, 46 y 90 días, respectivamente.

2.3.2. Tomografía Computarizada por Resonancia Magnética Nuclear (RM)

2.3.2.1. Adquisición de las imágenes y selección de los cortes

Las imágenes de RM se adquirieron en diferentes centros hospitalarios. Los estudios realizados formaban parte del protocolo de exploración rutinario en este tipo de pacientes, sin ajustarse a un protocolo estándar de investigación. Las RM de los controles también fueron realizadas por motivos clínicos y diagnósticos, siendo valoradas como normales.

Todas las placas de RM adquiridas fueron trasladadas al laboratorio de neuroimagen de la Facultad de Psicología (ULL), para su posterior análisis. De cada estudio, seleccionamos tres cortes sagitales y tres cortes transversales, con objeto de llevar a cabo una valoración cuantitativa de estas imágenes. Su descripción se muestra en la tabla 13.

Apartado experimental
Método

Tabla 13. RM: 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	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
Parasagital derecho	T ₁	Primer corte lateral al pedúnculo cerebeloso medio derecho	Superficie del hemisferio cerebeloso derecho	mm ² y porcentaje*
Parasagital izquierdo	T ₁	Primer corte lateral al pedúnculo cerebeloso medio izquierdo	Superficie del hemisferio cerebeloso izquierdo	mm ² y porcentaje*
Transversal supratentorial 1	T ₂	Astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales y tercer ventrículo. Septum pellucidum.	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa.	Porcentaje†
Transversal supratentorial 2	T ₂	Astas anteriores, porción central y astas posteriores de los ventrículos laterales.	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa.	Porcentaje†
Transversal supratentorial 3	T ₂	Porción central de los ventrículos laterales. Cuerpo del núcleo caudado.	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 en el mismo corte.

Los cortes sagitales se seleccionaron para poder analizar la posible atrofia del cerebelo, puente cerebral, médula espinal y cuerpo calloso. En el corte sagital medial se realizó una medida lineal del diámetro del puente (Hirono et al, 1991) y de la médula espinal cervical, y una medida del área ocupada por el vermis cerebeloso. En los dos cortes sagitales laterales (los dos primeros cortes laterales a los pedúnculos cerebelosos medios) calculamos el área ocupada por ambos hemisferios cerebelosos (Bürk et al, 1996; Wüllner et al, 1993). Por otra parte, se midió la superficie ocupada por el cuerpo calloso, en el corte sagital medial, con el objeto de obtener una medida de afectación cerebral difusa.

Con respecto a los cortes transversales, seleccionamos tres cortes supratentoriales representativos del sistema ventricular. El objetivo era realizar una estimación de la atrofia cerebral de dos maneras diferentes; por una parte, cuantificando la posible dilatación ventricular/atrofia central (Bekkelund et al, 1996; Verger, 1998) y, por otro lado, valorando la atrofia del tejido cerebral/atrofia superficial (Jernigan et al, 1990b). Ambas medidas se relativizaron con respecto al tamaño del intracráneo, para compensar diferencias individuales del mismo.

Las imágenes de los cortes seleccionados se colocaron sobre un negatoscopio y fueron grabadas, bajo una iluminación ambiental tenue, con una cámara PAL 50Hz. Las imágenes, una vez grabadas y digitalizadas, tenían unas dimensiones de 768 x 512 pixels y una paleta de colores de 255 tonos de gris. 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.

Se asignó una numeración aleatoria a los casos con objeto de que, al realizar la cuantificación, los investigadores fueran ciegos a la información clínica y neuropsicológica de los mismos. También se adquirieron y grabaron las imágenes de RM de ocho 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 consiste en una combinación de segmentación por tonos de gris y delineación manual. En el caso del puente, y de la médula espinal 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. Recurríamos a estos recursos cuando era necesario para mejorar la visualización y de las estructuras. A continuación, detallamos, paso por paso, cada uno de los procedimientos llevados a cabo.

Atrofia cerebelosa. Tal como hemos mencionado anteriormente, utilizamos tres cortes sagitales para realizar las mediciones del vermis y de los hemisferios cerebelosos, uno medial y dos laterales. En primer lugar, los tres cortes se ampliaron, a una misma escala, proporcionando una mejor resolución espacial. 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). El tamaño del pixel variaba entre $0,26 \times 0,26 \text{ mm}^2$ y $0,32 \times 0,32 \text{ mm}^2$, de unos sujetos a otros.

Una vez realizada la calibración de las unidades de pantalla, llevamos a cabo la delimitación lineal de la fosa posterior (figura 12), la binarización del área y su cálculo de superficie. Esta medida permite relativizar las medidas del cerebelo, compensando las diferencias individuales en el tamaño de la cabeza.

Delimitamos el vermis y los hemisferios cerebelosos realizando, en primer lugar, una segmentación por niveles de gris. Este método permite seleccionar una estructura, en función del rango de tonos de gris que mejor discrimina entre tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo. A continuación, realizamos una selección interactiva de trazado manual

irregular, con objeto de separar la estructura del resto de la imagen.

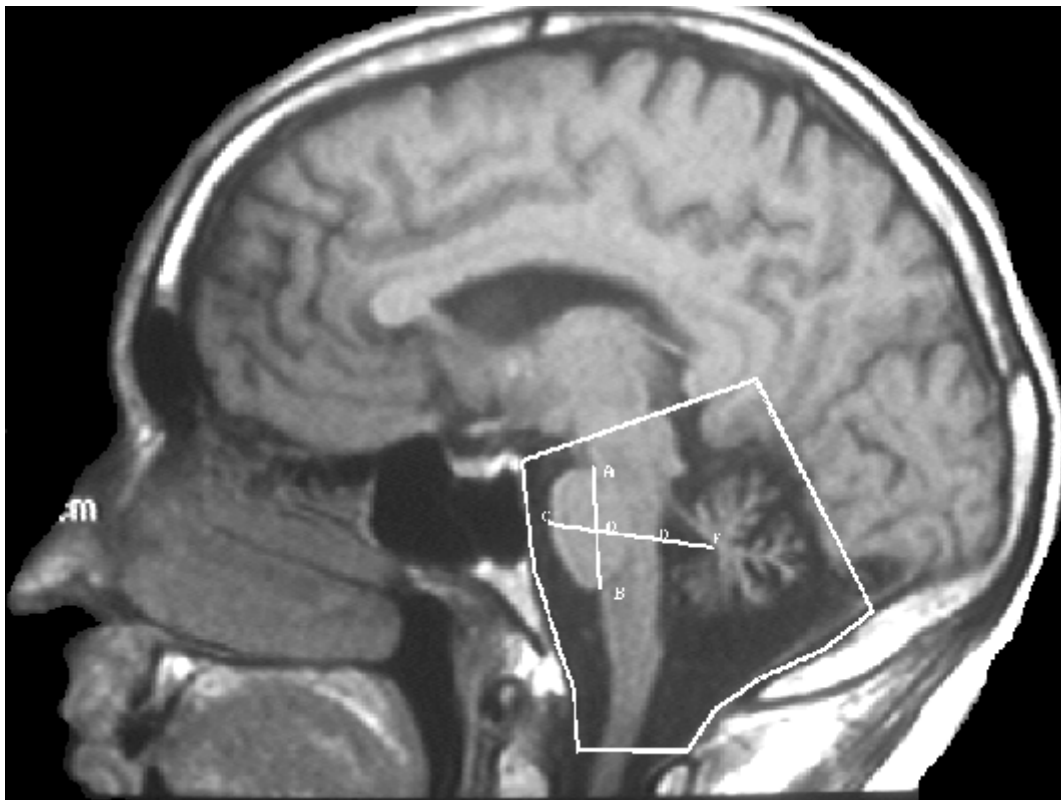


Figura 12. RM: corte sagital medial (paciente nº 5). Delimitación de la fosa posterior y medida del diámetro de la protuberancia (distancia C-D).

En la figura 13, se presentan, a modo de ejemplo, las imágenes iniciales y finales del proceso de segmentación de un hemisferio cerebeloso. Mostramos un caso con atrofia hemisférica (figura 13a y 13b) y otro sin atrofia (figura 13c y 13d).

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 14 recoge dos ejemplos de este proceso mixto de segmentación. La figura 14a muestra el vermis cerebeloso de un paciente con atrofia y la figura 14b el vermis de un

Apartado experimental
Método

paciente sin atrofia.

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

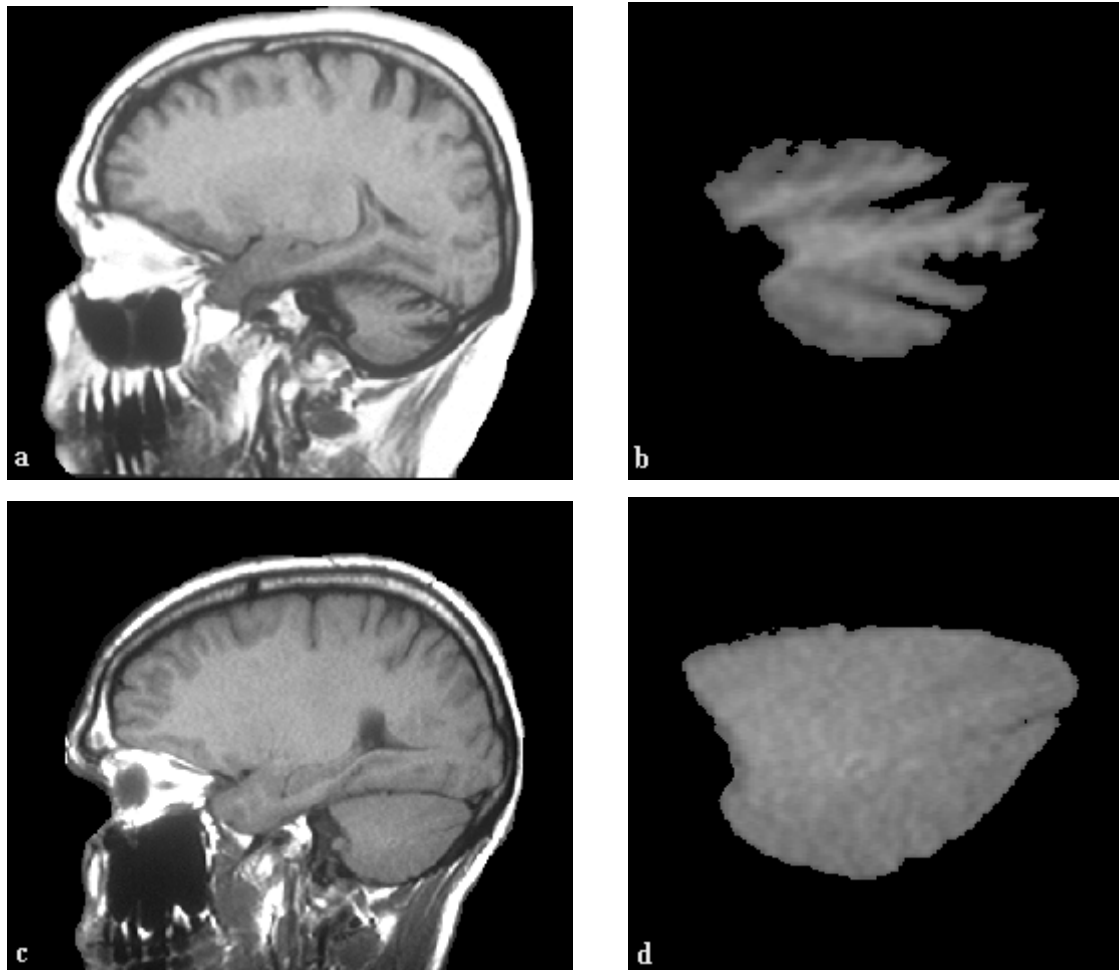


Figura 13. RM: segmentación de hemisferios cerebelosos. (a) Corte sagital lateral del paciente n° 8 (con atrofia) y (b) segmentación de hemisferio cerebeloso; (c) corte sagital lateral del paciente n° 12 (sin atrofia) y (d) segmentación del hemisferio cerebeloso.

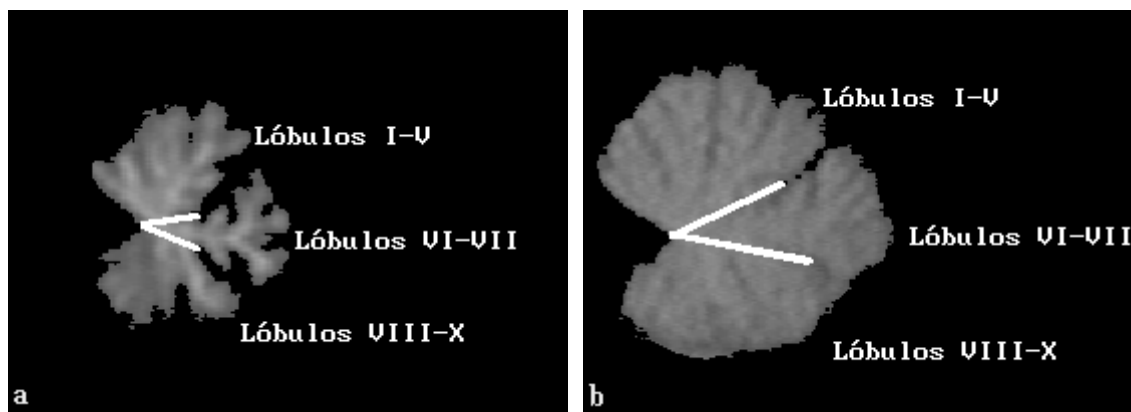


Figura 14. RM: segmentación y subdivisión del vermis cerebeloso. (a) Imagen procesada de un paciente con atrofia cerebelosa (paciente n°5); (b) imagen procesada de un paciente sin atrofia cerebelosa (paciente n°7).

Atrofia de la protuberancia. Calculamos el diámetro del puente (protuberancia) en el corte sagital medial. Tal como muestra la figura 12, 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 ántero-posterior C-D.

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 supratentorial. La atrofia supratentorial se valoró de dos maneras diferentes. Por una parte, medimos la superficie ocupada por el tejido cerebral y el sistema ventricular en tres cortes transversales y, por otra parte, valoramos el tamaño del cuerpo caloso en el corte sagital medial.

En los tres cortes transversales utilizados, procedimos de la misma manera (figura 15). En primer lugar, delimitamos el área intra-craneal, realizando una segmentación por niveles de gris y completándola con una selección interactiva de trazado manual irregular. En segundo lugar, segmentamos el sistema ventricular, seleccionando el rango de tonos de

Apartado experimental
Método

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.

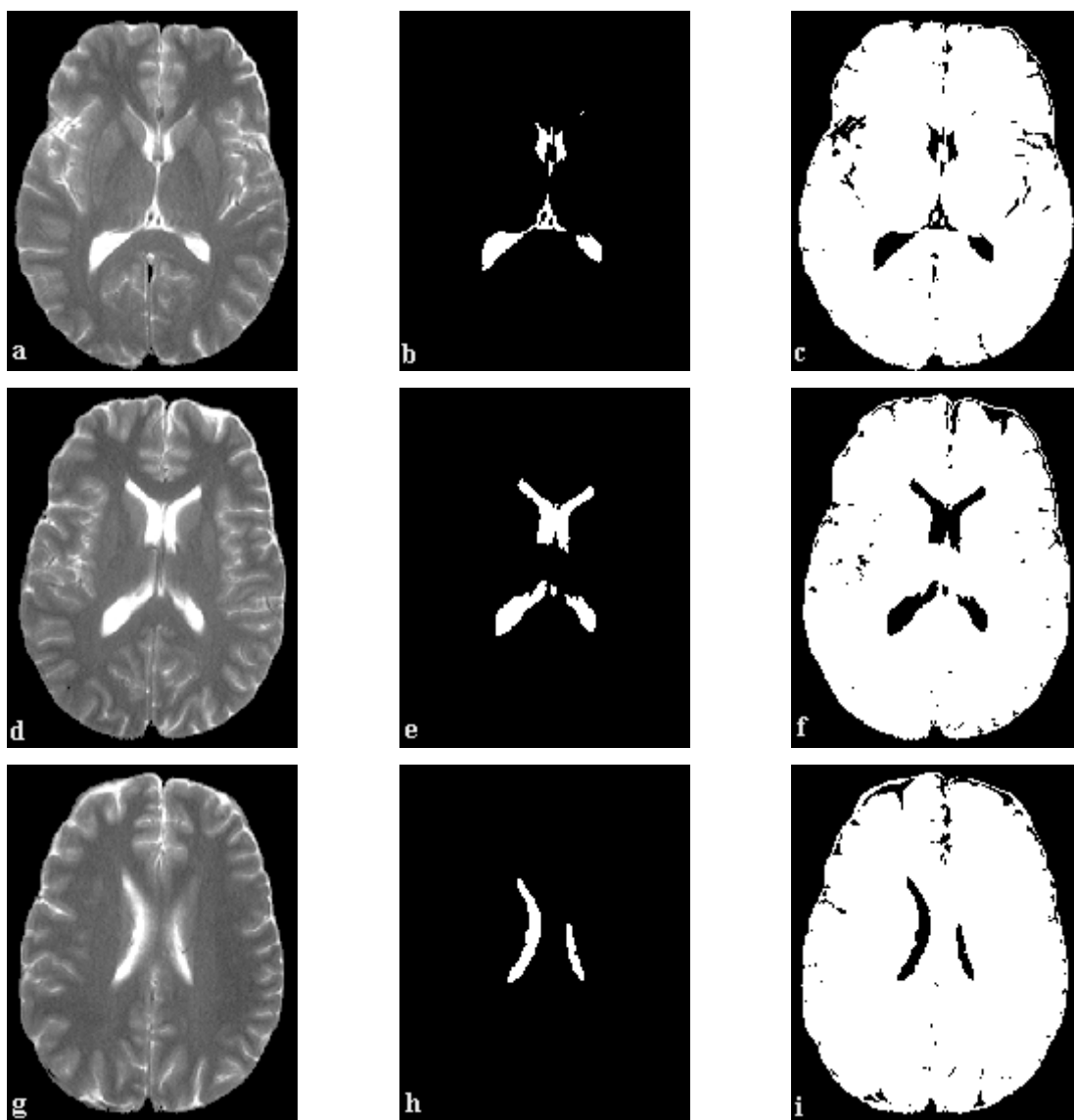


Figura 15. RM: cortes transversales supratentoriales 1 (a, b, c), 2 (d, e, f) y 3 (g, h, i) del paciente n° 7. Segmentación del intracráneo (a, d, g), ventrículos (b, e, h) y tejido cerebral (c, f, i).

En el corte sagital medial, segmentamos el cuerpo calloso, mediante una selección interactiva de trazado manual irregular (figura 16). A continuación, calculamos su superficie absoluta, que se expresa en mm².

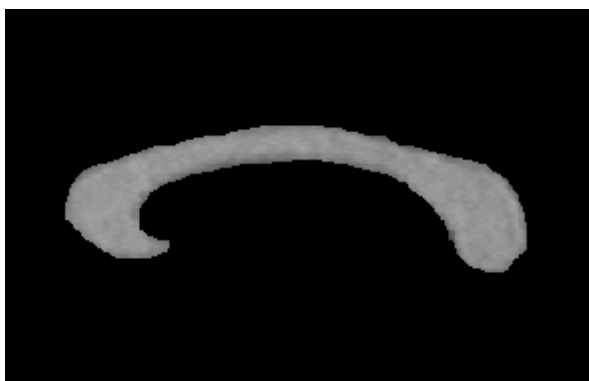


Figura 16. RM: segmentación del cuerpo calloso (paciente nº 5)

2.3.2.3. Fiabilidad de la técnica de binarización y cuantificación de imágenes de RM

Schultz y Chakraborty (1996) consideran que la fiabilidad de la morfometría cerebral en RM se puede entender como una cuestión de fiabilidad test-retest entre uno o más observadores. Estos autores, aportaron algunas recomendaciones de las cuales nos hemos hecho partícipes: 1) cada tipo de medición morfométrica concreta debe ser precedida por un amplio período de entrenamiento específico; 2) es conveniente tener por escrito las instrucciones específicas y todas las reglas operativas; 3) la estimación de la fiabilidad del procedimiento de cuantificación debe incluir la reproducción de la secuencia completa de todos los pasos dados; 4) es importante automatizar el procedimiento lo máximo posible, pero sin sacrificar la validez de la técnica; 5) la estimación de fiabilidad debe basarse en la variable que será utilizada posteriormente en las comparaciones entre grupos y/o análisis de correlaciones; 6) los análisis estadísticos que se utilicen para valorar la fiabilidad deben incluir tanto correlaciones como diferencias de medias.

Apartado experimental

Método

Un mismo examinador (T Wollmann) analizó y cuantificó las imágenes de todos los sujetos y repitió la secuencia completa del procedimiento en veinte casos, seleccionados al azar, con objeto de analizar la fiabilidad intra-evaluador de la técnica. Otra investigadora (MP Sánchez) procesó las imágenes de estos mismos veinte sujetos de cara a comprobar la fiabilidad inter-evaluadores. Se calcularon las correlaciones entre los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros valorados (tabla 14).

Tabla 14. RM: análisis de fiabilidad del método de cuantificación

	Fiabilidad intra-evaluador (r)	Fiabilidad inter-evaluadores (r)
Fosa posterior (mm ²)	0,983	0,951
Vermis (%)	0,992	0,977
Lóbulos I-V (%)	0,990	0,962
Lóbulos VI-VII (%)	0,986	0,977
Lóbulos VIII-X (%)	0,987	0,972
Hemisferio cerebeloso derecho (%)	0,992	0,989
Hemisferio cerebeloso izquierdo (%)	0,975	0,985
Protuberancia (mm)	0,966	0,949
Médula espinal cervical (mm)	0,974	0,910
Sistema ventricular (%)*	0,985	0,987
Parénquima cerebral (%)*	0,934	0,981
Cuerpo calloso (mm ²)	0,955	0,949

Nota. En las casillas se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r). Fueron significativos en todos los casos, con una $p \leq 0,000$.

* Promedio de los tres cortes transversales analizados.

Tal como puede apreciarse en la tabla 14, los índices de correlación calculados para valorar la fiabilidad intra-evaluador oscilan entre 0,934 y 0,992. Con respecto a la fiabilidad inter-evaluadores, las correlaciones de las valoraciones realizadas por uno y otro evaluador oscilan entre 0,910 y 0,989.

Por otra parte, también hallamos diferencias de medias para muestras relacionadas, cuyos resultados se pueden consultar en el Anexo 2.

2.3.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples (SPECT)

2.3.3.1. Adquisición de las imágenes y selección de los cortes

Las imágenes de *SPECT* fueron adquiridas, procesadas y cuantificadas por el Dr. Cárdenas, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Nuestra Señora de Candelaria.

El paciente acudía, a primera hora de la mañana, al Servicio de Medicina Nuclear, donde se procedía a la canulación de una vena del antebrazo, que se mantenía permeable por medio de un goteo de SSF (suero salino fisiológico). Posteriormente, se le invitaba a pasar a una habitación iluminada, donde permanecía con los ojos abiertos y aislado de la actividad normal del Servicio, durante un mínimo de diez minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaba el radiotrazador ($^{99m}\text{Tc-HMPAO}$), a través del catéter venoso.

El catéter se retiraba a los 10 minutos de la administración y la adquisición de la imagen se realizaba entre 30 y 60 minutos después. Durante la adquisición (30 minutos), el paciente debía permanecer inmóvil, acostado en posición supina. Una vez terminada la adquisición, se procedía a la reconstrucción de las imágenes.

Entre los cortes transaxiales se seleccionaron, de forma semiautomática, cinco: el primero de ellos (C1) a través del eje medio del cerebelo y los cuatro restantes (C2-C5) a intervalos irregulares, a través del cerebro. Como referencia anatómica se utilizó el atlas de cortes de cadáver de Aquilonius y Eckernas (1980). En el Anexo 3 se muestran las distintas alturas de cada uno de los cortes, de forma gráfica y numérica (distancia aproximada en mm del vértice cerebral), así como las estructuras cerebrales que se pueden visualizar en cada uno de ellos.

2.3.3.2. Trazado de las regiones de interés y cuantificación de la perfusión

Mediante un procedimiento computarizado semiautomático se proyectaron regiones de interés (*ROIs*), simétricas e idénticas para todos los estudios, sobre las imágenes

Apartado experimental
Método

seleccionadas.

En total se analizaron 30 *ROIs* en cada paciente, 14 en el hemisferio derecho, 14 en el hemisferio izquierdo y 2 en la línea media (puente y vermis cerebeloso). En la tabla 15 presentamos una descripción de las regiones de interés seleccionadas y en la figura 17 mostramos el trazado realizado en el caso concreto de un paciente.

Tabla 15. *SPECT*: regiones de interés

Corte C1: cerebelo	Corte 3: medio 1
HCD: hemisferio cerebeloso derecho HCI: hemisferio cerebeloso izquierdo PON: puente cerebral VER: vermis cerebeloso	FD: frontal derecho FI: frontal izquierdo TD: témporo-occipital derecho TI: témporo-occipital izquierdo CPD: caudado, putamen y globo pálido D CPI: caudado, putamen y globo pálido I TLD: tálamo derecho TLI: tálamo izquierdo
Corte C2: inferior	Corte 4: medio 2
FD: frontal derecho FI: frontal izquierdo TD: témporo-occipital derecho TI: témporo-occipital izquierdo CPD: núcleo caudado derecho CPI: núcleo caudado izquierdo	FD: frontal derecho FI: frontal izquierdo TD: parietal derecho TI: parietal izquierdo CPD: parieto-occipital derecho CPI: parieto-occipital izquierdo
Corte 5: superior	
FD: frontal derecho FI: frontal izquierdo TD: parietal derecho TI: parietal izquierdo CPD: parieto-occipital derecho CPI: parieto-occipital izquierdo	

Con respecto a la cuantificación del flujo sanguíneo cerebral regional (*rCBF*), en primer lugar, se dividió el número de fotones irradiados por una *ROI* entre el número de pixels de la misma. El resultado de esta operación es el promedio de fotones por pixel, dentro de cada región de interés. Este parámetro de **perfusión regional absoluta** nos

Apartado experimental

Método

permite comparar la perfusión regional intra-sujeto, pero no inter-sujetos, ya que hay diferencias individuales en la actividad basal global. Por este motivo, relativizamos el flujo sanguíneo regional con respecto a un criterio de referencia global. Concretamente, la normalización consistió en dividir el promedio de cuentas por pixel regional entre el promedio de cuentas por pixel del total de *ROIs* seleccionadas en los cortes supratentoriales, y multiplicarlo por 100. De este modo, la **perfusión regional relativa** se expresa como un porcentaje de la actividad global supratentorial. Este cálculo lo realizamos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Perfusión relativa } ROI = \frac{\text{promedio cuentas/pixel } ROI}{\text{promedio cuentas/pixel supratentorial}} \times 100$$

Este procedimiento de normalización de los valores de las regiones de interés se utiliza frecuentemente para controlar la varianza ocasionada por fluctuaciones intra- e inter-individuales en el flujo sanguíneo global. Su validez ha sido comprobada para la técnica de *SPECT* por autores como Marengo, Weinberger y colaboradores (Marengo et al, 1993).

Apartado experimental
Método

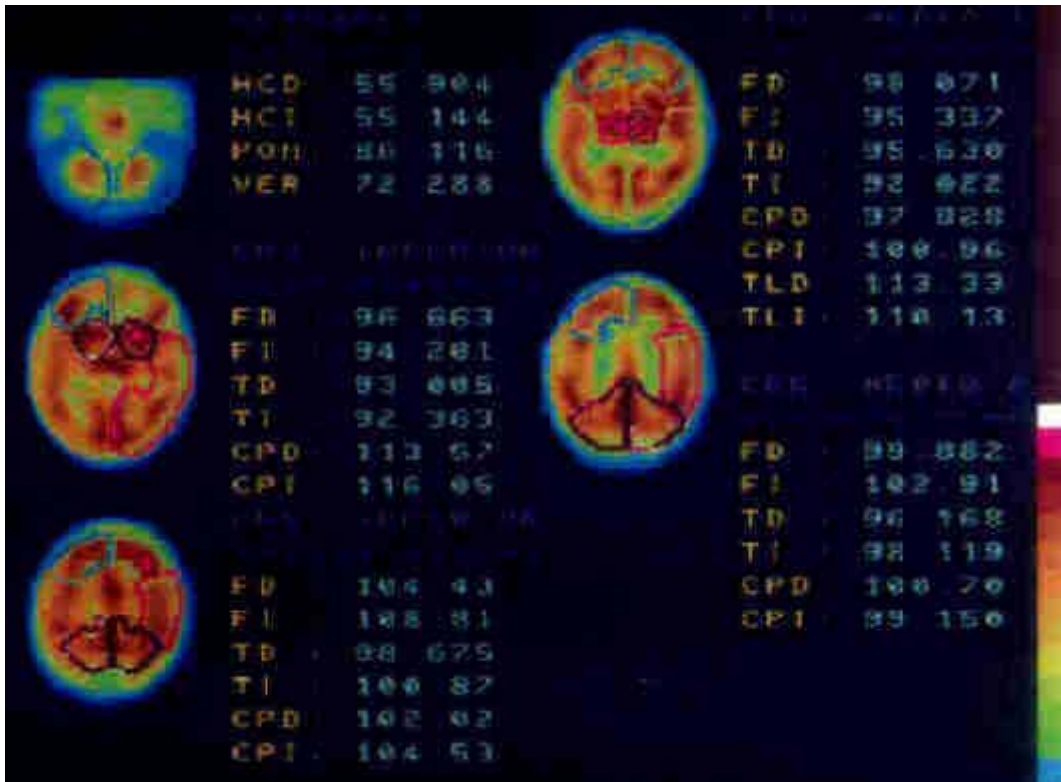


Figura 17. *SPECT*: trazado de las regiones de interés (paciente nº 4)

3. RESULTADOS

3.1. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

A continuación vamos a presentar los hallazgos obtenidos de la exploración neuropsicológica. Expondremos los resultados de los análisis de varianza (*one-way*) realizados para comparar los resultados de pacientes y controles, en cada una de las pruebas administradas. En las casillas de datos de las tablas presentamos las medias y desviaciones estándar, la F y la probabilidad de error o nivel de significación del análisis. Cuando el resultado del análisis no es significativo, omitimos la probabilidad de error específica, sustituyéndola por las siglas NS (no significativo).

En los casos en que se han realizado otros análisis adicionales se describirán los mismos en detalle. Concretamente, se han llevado a cabo análisis de correlación de Pearson y análisis de covarianza, con el objeto de precisar la naturaleza de la relación entre diferentes variables. También hemos llevado a cabo análisis de varianza de medidas repetidas, con el principal interés por inspeccionar posibles efectos de interacción entre las variables independientes. En algún caso hemos utilizado el análisis de t de Student que asume varianzas desiguales, cuando éste es el caso.

El número de pacientes que realizan cada prueba oscila, entre 9 y 12, en función de las demandas motoras y visuales de las mismas y los déficit primarios que presentan los pacientes en estas esferas. Además, dos pacientes fueron estudiados durante su ingreso en el Centro Hospitalario, por lo cual no se les pudo administrar las pruebas computarizadas del *PC-Vienna System*, al tratarse de un equipamiento informático no transportable. En estos dos casos y en los de sus correspondientes controles, se aplicaron las pruebas visoperceptivas y visoespaciales (*FRT* y *JLOT*) de forma estándar, con cuadernillos de láminas en papel, en vez del procedimiento computarizado.

Con respecto al grupo de control, en algunas de las pruebas, carecemos de datos de algunos de los sujetos, por diversos motivos.

Test de *Span Visual (WMS-R)*

No se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en ninguna de las medidas del Test de *Span Visual* (tabla 19). Los sujetos de ambos grupos fueron, por tanto, igualmente capaces de repetir secuencias de localizaciones espaciales, tanto en orden directo como inverso.

Tabla 19. Test de *Span Visual (WMS-R)*

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
<i>Span</i> directo	5,20 (1,03)	5,92 (1,08)	2,488	NS
<i>Span</i> inverso	4,50 (1,27)	5,50 (1,00)	4,278	NS

Nota. En las casillas se indica la longitud promedio de la secuencia más larga reproducida correctamente.

Prueba de *Tracking Verbal*

En la tabla 20 presentamos los resultados obtenidos, por pacientes y controles, en la Prueba de *Tracking Verbal*. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los ítems, siendo la ejecución muy semejante en ambos grupos. En general, se cometieron muy pocos errores, tanto en el seguimiento como en la alternancia de secuencias.

Tabla 20. Prueba de *Tracking Verbal*

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)	F	p
Directos: meses	11,75 (0,45)	12,00 (0,00)	NP	NP
Números	12,00 (0,00)	12,00 (0,00)	NP	NP
Alternantes	11,67 (0,65)	11,58 (1,16)	0,047	NS
Inversos: meses	11,25 (0,97)	11,50 (0,80)	0,478	NS
Números	11,92 (0,29)	11,92 (0,29)	NP	NP
Alternantes	11,17 (1,03)	11,25 (1,60)	0,023	NS

Nota. En las casillas se indica el promedio de aciertos en cada ítem.
NP = no procede.

Test de Stroop

La ejecución de los pacientes difería significativamente de los controles en el número de aciertos de cada lámina, pero no en el índice de interferencia (tabla 21). Esto

3.1.1. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión lingüística y depresión

Bajo este epígrafe resumimos los resultados obtenidos en una serie de pruebas que valoran el estado mental general, orientación, capacidad de comprender órdenes verbales y estado anímico. Superar estas pruebas constituye un prerrequisito para poder garantizar que los sujetos están en condiciones de ser objeto de una exploración neuropsicológica más exhaustiva y de que los resultados que se obtengan sean fiables.

En la tabla 16 se muestran los resultados obtenidos en estas pruebas generales y las diferencias de medias realizadas. No se objetivaron diferencias significativas en ninguna de las variables. En el caso del *MMSE*, todos los sujetos superaron la puntuación de 24, considerada como punto de corte entre normalidad y deterioro cognitivo indicativo de demencia.

Tabla 16. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión lingüística y depresión

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)	F	p
<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>	27,67 (1,83)	28,42 (1,56)	1,168	NS
Test de Información y Orientación (<i>WMS-R</i>)	11,58 (0,67)	11,83 (0,39)	1,253	NS
<i>Token Test</i>	41,60 (2,32)*	43,08 (1,16)	3,791	NS
Inventario de Depresión (<i>BDI</i>)	12,27 (7,20)†	11,57 (6,24)	0,045	NS

* n = 10; † n = 11

Dos pacientes no pudieron realizar el *Token Test* debido a que el grave déficit motor que presentan les incapacitaba para mover las fichas. No obstante, no evidenciaron ninguna dificultad en la comprensión de las instrucciones administradas a lo largo de la exploración.

3.1.2. Atención y velocidad de procesamiento

Test de la A

No se objetivaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el rendimiento en el Test de la A (tabla 17). Los errores cometidos fueron mínimos, sin que se observara ningún efecto debido a la fatigabilidad.

Tabla 17. Ejecución de pacientes y controles en el Test de la A

	Pacientes (n = 11)	Controles (n = 12)	t	p
Test de la A (errores)	0,64 (1,03)	0,08 (0,29)	1,725	NS

En un caso tuvimos que realizar una modificación en el modo de respuesta de este test, ya que el déficit motor del paciente no le permitía dar golpes con un lápiz sobre la mesa. De forma alternativa, se le solicitó que repitiera en voz alta la letra “A”, cuando la oyera.

Test de Dígitos (*WMS-R*)

El rendimiento de los pacientes en el Test de Dígitos fue inferior al de los controles. La diferencia entre los grupos sólo alcanzó significación estadística en Dígitos Directos, observándose una tendencia a la significación en Dígitos Inversos (tabla 18). Este resultado nos indica que los pacientes mostraban un *span* de retención alterado.

Tabla 18. Test de Dígitos (*WMS-R*)

	Pacientes (n = 11)	Controles (n = 12)	F	p
<i>Span</i> directo	4,91 (0,70)	5,92 (1,00)	7,731	0,011
<i>Span</i> inverso	3,82 (0,75)	4,50 (0,90)	3,828	0,064

Nota. En las casillas se indica el tamaño promedio de la secuencia más larga repetida correctamente.

quiere decir que los pacientes nombraban un menor número de ítems en cada lámina, dentro del tiempo límite de la prueba. Sin embargo, la interferencia producida en la tercera lámina, con respecto a la ejecución en las dos primeras, no era mayor que en los controles normales.

Tabla 21. Test de Stroop

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Aciertos lámina 1	57,70 (15,73)	102,67 (18,75)	36,192	0,000
Aciertos lámina 2	45,30 (10,04)	70,08 (17,03)	16,347	0,001
Aciertos lámina 3	23,10 (8,43)	42,33 (12,80)	16,528	0,001
Índice de interferencia	-2,08 (5,26)	0,86 (6,19)	1,408	NS

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

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

En la tabla 22 presentamos los resultados obtenidos al comparar los tiempos de reacción promedio de pacientes y controles, en sus componentes de decisión y de ejecución motora. El rendimiento de los pacientes fue significativamente inferior en ambas medidas y también en el tiempo de reacción total. Este enlentecimiento se objetivó tanto en la tarea simple como en la tarea con interferencia.

Tabla 22. Tareas de tiempos de reacción simple y con interferencia (*PC-Vienna System*)

Tiempo de reacción simple				
	Pacientes (n = 9)	Controles (n = 10)	F	p
Tiempo de decisión	382,44 (85,23)	251,20 (37,17)	19,660	0,000
Tiempo motor	336,67 (117,17)	167,50 (81,48)	13,589	0,002
Tiempo total	738,89 (208,41)	423,40 (97,33)	18,522	0,000
Tiempo de reacción con interferencia				
	Pacientes (n = 9)	Controles (n = 9)	F	p
Tiempo de decisión	524,78 (147,60)	387,33 (56,89)	6,794	0,019
Tiempo motor	422,33 (112,56)	174,78 (49,33)	36,518	0,000
Tiempo total	982,00 (269,97)	563,78 (87,75)	19,536	0,000

Nota. Los resultados se expresan en milisegundos.

Con objeto de valorar la existencia de diferencias en el efecto del tipo de tarea sobre la velocidad del procesamiento cognitivo, realizamos un ANOVA de medidas repetidas. 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 era el tiempo de decisión. Fueron significativos los efectos principales de grupo ($F(1,16)=11,966$; $p=0,003$) y tipo de tarea ($F(1,16)=79,246$; $p=0,000$). Sin embargo, la interacción grupo x tipo de tarea no fue significativa ($F(1,16)=0,001$; $p=0,976$). Estos resultados nos indican que los pacientes fueron más lentos que los controles, que los tiempos de decisión fueron más largos en la tarea con interferencia que en la tarea simple y que este efecto se produce por igual en ambos grupos de sujetos.

3.1.3. Funciones ejecutivas y conceptualización

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

En esta prueba el sujeto debe coger unas tarjetas de un *set* y e irlas colocando debajo de una de las cuatro tarjetas estímulo que se le presentan. En dos casos fue necesaria la colaboración de una tercera persona para ayudar al paciente en el manejo de las tarjetas, de modo que éste se limitaba a señalar dónde las quería colocar.

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, esto es, ni en el número de categorías alcanzadas ni en el índice de perseveración (tabla 23).

Tabla 23. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

	Pacientes (n = 11)	Controles (n = 12)	F	p
Número de categorías	4,27 (1,68)	4,08 (1,93)	0,063	NS
Índice de perseveración	25,10 (16,74)	20,75 (9,99)	0,583	NS

Test de Semejanzas (WAIS-R)

En la tabla 24 se reflejan los valores promedio de las puntuaciones directas y puntuaciones típicas obtenidas, por pacientes y controles, en el Test de Semejanzas. Si bien el rendimiento de los pacientes fue inferior al de los controles, esta diferencia no

alcanzó significación estadística. Por otra parte, las puntuaciones típicas que ofrece la prueba no fueron, en ningún caso, inferiores a 7, considerado como el punto de corte entre normalidad y alteración.

Tabla 24. Test de Semejanzas (*WAIS-R*)

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 10)	F	p
Puntuación directa	14,25 (5,59)	18,30 (3,37)	4,009	NS
Puntuación típica	11,67 (2,77)	13,60 (2,17)	3,209	NS

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Tal como se muestra en la tabla 25, objetivamos un rendimiento significativamente inferior de los pacientes en el número de palabras emitidas, tanto en la condición de consignas fonéticas como semánticas.

Tabla 25. Test de Fluidez Verbal ante Consignas

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)	F	p
Consignas fonéticas*	17,75 (7,50)	35,25 (10,03)	23,442	0,000
Consigna semántica	14,83 (5,81)	22,33 (4,79)	11,893	0,002

* Puntuación total: suma de las palabras emitidas para cada una de las letras F, A y S.

Las intrusiones a las normas y perseveraciones fueron mínimas, por lo cual no se analizaron por separado, aunque se eliminaron del cálculo de palabras correctas. En el caso de las intrusiones producidas, la mayoría se correspondían a errores ortográficos (p. ej., palabras que se escriben con “c” o “z” (consigna S) y palabras que se escriben con “h” (consigna A).

Dado que las tareas de fluidez verbal, tienen un tiempo límite y requieren rapidez en la respuesta, decidimos estudiar la posible relación entre los déficits observados y un enlentecimiento generalizado. Para ello, realizamos análisis correlacionales entre las medidas de fluidez verbal y el tiempo de reacción (TR) simple. Tal como se puede observar en la tabla 26, ninguno de los dos análisis realizados mostró significación estadística. Aún así, llevamos a cabo un análisis de covarianza de la producción verbal, tomando como covariable el tiempo de reacción. Sin embargo, el

influjo de esta covariable, es decir, su bondad de ajuste, no fue significativa ni en fluidez ante consignas fonéticas ($F(1,16)=0,487$; $p=0,495$) ni semánticas ($F(1,16)=0,415$; $p=0,528$). En resumen, podemos decir que las diferencias en TR no influyen significativamente en la ejecución en las tareas de fluidez verbal.

Tabla 26. Correlaciones entre las medidas de fluidez verbal ante consignas y tiempo de reacción simple en el grupo de pacientes

		FAS	Animales
Tiempo de reacción simple	Correlación de Pearson	0,235	-0,314
	Significación (bilateral)	0,543	0,411
	N	9	9

Por otra parte, estábamos interesados en analizar el efecto de la disartria que presentan los pacientes, sobre el bajo rendimiento en las tareas de fluidez verbal. Con este propósito, 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 muestran algún grado de afectación, la gravedad es muy variable. Los pacientes con una afectación leve constituyen el subgrupo que denominamos “sin disartria” y los pacientes con una disartria moderada-grave constituyen el subgrupo “con disartria”. Tal como muestra la tabla 27, se mantiene la equivalencia de ambos subgrupos en edad, educación y estado cognitivo general (*MMSE*), con respecto a los controles normales. Tampoco difieren significativamente entre sí en ninguna de estas variables, ni en la duración promedio de la enfermedad, ni en la edad de comienzo de la misma.

Tabla 27. Características clínicas y demográficas de los dos subgrupos de pacientes, formados en función de la ausencia o presencia de disartria

	Pacientes sin disartria (n = 6)	Pacientes con disartria (n = 6)	Controles normales (n = 12)	F
Edad	28,67 (7,34)	30,50 (9,44)	29,00 (6,48)	0,108
Años de estudios	6,00 (1,41)	7,17 (2,71)	8,50 (2,58)	2,289
<i>MMSE</i>	28,17 (1,47)	27,17 (2,14)	28,42 (1,56)	1,105
Edad de comienzo	13,50 (5,36)	9,00 (5,76)	NP	1,963
Duración enfermedad	15,17 (9,54)	19,83 (7,41)	NP	0,895

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).

Ninguno de los análisis de varianza realizados fue estadísticamente significativo.

NP = no procede.

Se realizaron ANOVAs de un factor con tres niveles, con el objeto de comparar la ejecución de los pacientes con disartria, pacientes sin disartria y controles normales. El efecto grupo fue estadísticamente significativo tanto en FAS ($F(2,21)=14,594$; $p=0,000$) como en Animales ($F(2,21)=14,811$; $p=0,000$). En la tabla 28 se indican los niveles de significación de los contrastes *post hoc* (HSD de Tukey).

Tabla 28. Test de Fluidez Verbal ante Consignas: pacientes con y sin disartria

	Pacientes sin disartria (n = 6)	Pacientes con disartria (n = 6)	Controles Normales (n = 12)
Consignas fonéticas	22,17 (7,28)*	13,13 (4,88)†	35,25 (10,03)
Consigna semántica	19,17 (4,22)	10,50 (3,39)†‡	22,33 (4,79)

* $p = 0,014$, con respecto a los controles normales

† $p = 0,000$, con respecto a los controles normales

‡ $p = 0,007$, con respecto a los pacientes sin disartria

Tal como refleja la tabla 28, en fluidez verbal ante consignas fonéticas, se mantuvieron las diferencias significativas de ambos subgrupos, con respecto a los controles. Este resultado nos indica que existe una alteración en fluidez fonética, independientemente del déficit motor del habla. En cambio, en fluidez verbal ante consignas semánticas, no se produjeron diferencias significativas entre el grupo sin disartria y los controles y, sin embargo, sí se objetivaron diferencias entre ambos subgrupos de pacientes. Esto quiere decir que, en principio, el déficit observado 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, reafirma que las alteraciones de este grupo en la prueba de fluidez fonética no pueden ser atribuibles a la respuesta oral, dado que ambas tareas tienen una demanda motora equivalente.

3.1.4. Memoria y aprendizaje

Test de Memoria Lógica (*WMS-R*)

Los resultados obtenidos en el Test de Memoria Lógica reflejan una peor ejecución de los pacientes en todas las variables analizadas, es decir, en el recuerdo

inmediato, el recuerdo inmediato dirigido (con ayudas contextuales) y el recuerdo tras un intervalo de demora (tabla 29).

Tabla 29. Test de Memoria Lógica (*WMS-R*)

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Recuerdo inmediato	21,50 (5,70)	30,08 (4,52)	15,533	0,001
Recuerdo inmediato dirigido	28,00 (5,91)	35,25 (5,29)	9,215	0,007
Recuerdo tras demora	29,78 (6,87)	36,50 (3,97)	8,020	0,011*

Nota. En las casillas de datos se muestran los resultados de sumar el número de elementos recordados en las dos historias que constituyen la prueba.

* La significación estadística de la diferencia, en esta variable, desaparece al controlar el efecto del recuerdo inmediato.

Quisimos analizar la posibilidad de que existieran diferencias significativas, entre los dos grupos, en el beneficio obtenido de las ayudas contextuales. Realizamos un ANOVA de medidas repetidas, en el cual el factor intrasujetos era la condición de evocación (inmediato vs inmediato dirigido), el factor intersujetos era grupo (pacientes vs controles) y la variable dependiente era el número de palabras evocadas. Fueron significativos los efectos principales de grupo ($F(1,20)=13,003$; $p=0,002$) y de condición de evocación ($F(1,20)=84,287$; $p=0,000$). El efecto de la interacción no fue significativo ($F(1,20)=1,101$; $p=0,307$). Estos resultados nos indican que los pacientes evocaron menos información que los controles, que el recuerdo mejoró tras la administración de ayudas contextuales, y que esta mejoría se produjo, por igual, en los dos grupos de sujetos.

Por otra parte, nos preguntamos si las diferencias de rendimiento observadas en el recuerdo tras un intervalo de demora guardan relación con el nivel de adquisición inicial. Realizamos un ANCOVA, con el objeto de controlar el efecto del recuerdo inmediato (covariable) sobre el recuerdo con demora (variable dependiente). El efecto de la covariable fue significativo ($F(1,18)=16,513$; $p=0,001$), desapareciendo la significación estadística de la diferencia observada en recuerdo con demora ($F(1,18)=0,131$; $p=0,722$). Este resultado nos indica que las diferencias en el nivel inicial de recuerdo (inmediato) explican las diferencias en el recuerdo posterior (tras demora).

Test de Pares Verbales Asociados (*WMS-R*)

La ejecución de pacientes y controles fue similar en todas las variables del Test de Pares Verbales Asociados, sin que se objetivaran diferencias estadísticamente significativas (tabla 30).

Tabla 30. Test de Pares Verbales Asociados (*WMS-R*)

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 10)	F	p
Puntuación total*	18,92 (2,43)	19,40 (4,58)	0,101	NS
Nº de ensayos de aprendizaje	3,92 (1,31)	3,60 (0,97)	0,400	NS
Recuerdo con demora	7,18 (0,75)	7,30 (1,06)	0,088	NS

* La puntuación total de aprendizaje se obtiene de la suma de elementos recordados en los tres primeros ensayos

Test de Aprendizaje Verbal de California (*CVLT*)

Presentamos los resultados obtenidos en esta prueba en la tabla 31 y la figura 18.

Tabla 31. Test de Aprendizaje Verbal de California (*CVLT*): aprendizaje y recuerdo espontáneo

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)	F	p
Ensayos de aprendizaje (lista A)				
Ensayo 1	7,42 (1,44)	8,42 (2,81)	1,202	NS
Ensayo 2	10,50 (2,35)	11,08 (2,91)	0,292	NS
Ensayo 3	11,42 (1,83)	12,92 (2,02)	3,629	NS
Ensayo 4	12,67 (2,10)	14,50 (1,83)	5,179	0,033
Ensayo 5	13,42 (2,07)	14,92 (1,24)	4,653	0,042
Puntuación total*	55,42 (8,52)	61,83 (9,92)	2,890	NS
Nº de ensayos aprendizaje	5,00 (0,00)	4,83 (0,39)	NP	NP
Interferencia proactiva				
Lista B	5,75 (2,05)	8,08 (1,08)	12,146	0,002
Recuerdo con demora				
Corto plazo (CP)	12,17 (2,48)	13,92 (1,98)	3,656	NS
Largo plazo (LP)	13,08 (2,35)	14,42 (1,83)	2,399	NS

* La puntuación total se obtiene de la suma de los elementos evocados en los cinco ensayos de aprendizaje.

El rendimiento de los pacientes fue inferior en todos los ensayos de aprendizaje de la lista A, sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en los dos últimos ensayos. Estas diferencias en la ejecución, no se reflejaron en la puntuación total de aprendizaje, que no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Los pacientes evocaron un número significativamente menor de palabras en la lista B. En el recuerdo con demora (a corto y largo plazo), no se objetivaron diferencias significativas entre los grupos, lo cual indica, en principio, que los pacientes no olvidaron más información que los controles. De hecho, el recuerdo promedio a largo plazo es superior que el recuerdo a corto plazo.

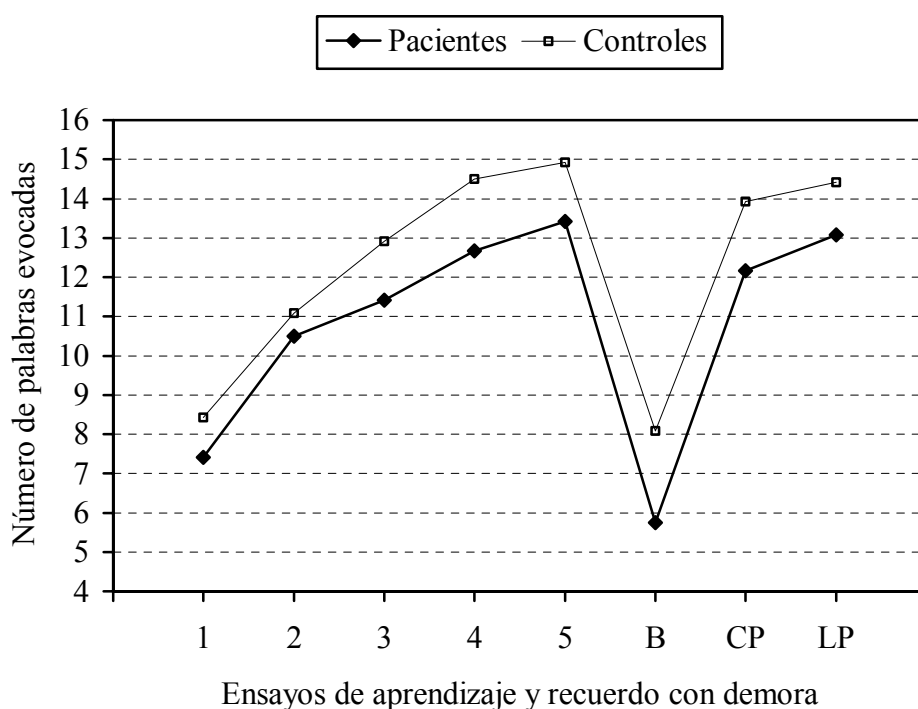


Figura 18. Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT): aprendizaje y recuerdo espontáneo.

En esta prueba, se administraron tres ensayos de recuerdo con demora dirigido. Recordemos que, en dos de estos ensayos se le ofrecían al sujeto consignas categoriales y, en el otro ensayo, se le solicitaba que identificara las palabras de la lista A, en una lista con otros elementos distractores (lista de reconocimiento). En la tabla 32 mostramos el porcentaje de beneficio/mejora del rendimiento, producido en cada uno de estos ensayos, con respecto al ensayo de evocación espontánea. Tal como se puede observar, no se produjeron diferencias entre los grupos. Esto es, los pacientes no se beneficiaron significativamente más que los controles de la administración de la consignas ofrecidas para facilitar la evocación de la información.

Tabla 32. Test de Aprendizaje Verbal de California (*CVLT*): recuerdo con demora dirigido

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)	F	p
CP con ayudas categoriales	6,20 (9,59)	4,58 (7,40)	0,213	NS
LP con ayudas categoriales	4,99 (6,70)	3,03 (5,84)	0,585	NS
LP por reconocimiento	15,80 (12,82)	8,17 (9,35)	2,770	NS

Nota. En las casillas de datos se indica el porcentaje de mejora en el recuerdo (lista A).

CP = corto plazo

LP = largo plazo

Tal como describimos en el apartado metodológico correspondiente, también calculamos unos índices de interferencia, que reflejan el porcentaje de decremento del recuerdo en la lista B con respecto al primer ensayo de la lista A (interferencia proactiva), y del recuerdo a corto plazo tras la presentación de la lista B, con respecto al quinto ensayo de A (interferencia retroactiva). Al observar la tabla 33, se puede apreciar que no hay diferencias significativas en la interferencia retroactiva, mientras que la interferencia proactiva es significativamente mayor en los pacientes que en los controles. Hay una elevada variabilidad en ambos grupos, pero sus resultados promedio son incluso de signo opuesto. Este resultado indica que, en los pacientes, se deteriora significativamente el rendimiento en la evocación de una lista alternativa de palabras (B), tras haber sido expuesto a un proceso previo de aprendizaje, de una lista de palabras diferentes (A).

Tabla 33. Test de Aprendizaje Verbal de California (*CVLT*): índices de interferencia

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 12)	F	p
Interferencia proactiva	21,81 (25,46)	-7,09 (39,34)	4,564	0,044
Interferencia retroactiva	9,80 (9,01)	6,88 (8,75)	0,649	NS

Test de Retención Visual (*VRT*)

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, entre pacientes y controles, en el rendimiento en el Test de Retención Visual (tabla 34).

Tabla 34. Test de Retención Visual (*VRT*)

	Pacientes (n = 11)	Controles (n = 12)	F	p
Número de aciertos	11,45 (2,38)	13,00 (1,60)	3,397	NS

En los análisis realizados, no tuvimos en cuenta la puntuación de uno de los pacientes, porque no corrigió sus errores en la presentación posterior de los items. Su baja puntuación se confundía, por tanto, con una alteración visoperceptiva.

Spatial Recall Test (7/24 SRT)

Ninguna de las variables del *Spatial Recall Test* reflejó diferencias significativas en la ejecución de pacientes y controles (tabla 35). El rendimiento fue normal, tanto en la curva de aprendizaje, como en la lámina de interferencia y el recuerdo tras los intervalos de demora.

Tabla 35. *Spatial Recall Test (7/24 SRT)*

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Ensayos de aprendizaje (lámina A)				
Puntuación total*	30,70 (3,65)	31,67 (4,50)	0,297	NS
Nº ensayos aprendizaje	3,80 (1,03)	3,08 (1,00)	2,731	NS
Interferencia proactiva				
Lámina B	4,30 (2,11)	4,75 (1,82)	0,289	NS
Recuerdo con demora (lámina A)				
Corto plazo	6,30 (1,16)	5,92 (1,51)	0,433	NS
Largo plazo	6,10 (1,66)	6,00 (1,21)	0,027	NS

* La puntuación total se obtiene de la suma de los elementos correctamente colocados en los cinco ensayos de aprendizaje.

Test de Pares Visuales Asociados (*WMS-R*)

En la tabla 36 presentamos los resultados obtenidos en el Test de Pares Visuales Asociados. No obtuvimos diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 36. Test de Pares Visuales Asociados (*WMS-R*)

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 9)	F	p
Puntuación total*	11,40 (2,91)	12,44 (3,81)	0,456	NS
Nº ensayos de aprendizaje	4,50 (0,85)	4,00 (1,32)	0,982	NS
Recuerdo con demora	5,50 (0,97)	5,00 (1,00)	1,220	NS

* La puntuación total de aprendizaje resulta de la suma del número de aciertos en los tres primeros ensayos.

3.1.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas

Test de Orientación de Líneas (*JLOT*)

El rendimiento de pacientes y controles en el Test de Orientación de Líneas fue estadísticamente equivalente, es decir, no se objetivaron diferencias significativas en la ejecución (tabla 37).

Tabla 37. Test de Orientación de Líneas (*JLOT*)

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 11)	F	p
Puntuación	21,40 (3,03)	23,09 (4,57)	0,977	NS

Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*)

Los pacientes mostraron un rendimiento alterado en el Test de Reconocimiento de Caras, objetivándose diferencias significativas con respecto a los controles (tabla 38).

Tabla 38. Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*)

	Pacientes (n = 11)	Controles (n = 12)	t	p
Puntuación	40,44 (5,34)	45,00 (2,95)	2,308	0,040

Con el propósito de valorar la posible influencia de los trastornos oculomotores en el rendimiento en esta prueba, correlacionamos la puntuación total en los items de trastornos oculomotores, de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, con la puntuación obtenida en el *FRT*. El resultado no fue estadísticamente significativo ($r=-0,527$; $p=0,145$), lo cual nos indica que estas variables no guardan una relación lineal relevante.

Test de Organización Visual (*HVOT*)

No se objetivaron diferencias significativas en la ejecución de pacientes y controles en el Test de Organización Visual (tabla 39).

Tabla 39. Test de Organización Visual (*HVOT*)

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Puntuación	11,80 (2,16)	13,08 (1,64)	2,512	NS

Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*)

Tal como recoge la tabla 40, se objetivaron diferencias significativas en el número de cubos colocados correctamente en el Test de Construcción de Cubos. El rendimiento de los pacientes fue inferior, tanto dentro del tiempo límite estándar de la prueba, como al considerar la ejecución en el tiempo extenso (un incremento de un minuto para cada diseño). A algunos sujetos se les permitió continuar la construcción de los diseños incompletos durante otro minuto más de tiempo (tiempo prolongado). En esta condición, se produjo una ligera mejoría en ambos grupos de sujetos, aunque persistiendo las diferencias estadísticamente significativas en la ejecución. Decidimos eliminar esta variable de posteriores análisis, debido a la reducción del número de sujetos.

Dos pacientes no pudieron realizar el Test de Construcción de Cubos debido el déficit motor que presentan. Además se interrumpió la ejecución de dos pacientes y un control tras realizar tres diseños erróneos consecutivos, de modo que estos sujetos no puntúan en los diseños de nueve cubos ni en la puntuación total.

Tabla 40. Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*): puntuación total

	Pacientes (n = 8)	Controles (n = 11)	F	p
Tiempo estándar (60-120'')	36,62 (8,93)	47,36 (8,12)	7,464	0,014
Tiempo extenso (120-180'')	41,12 (9,40)	51,45 (5,84)	8,755	0,009
Tiempo prolongado(180-240'')	43,83 (8,66)*	53,00 (5,01)†	6,276	0,028

Nota. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal. (*) n = 6; (†) n = 8

Analizamos, por separado, la ejecución en los dos tipos de diseños que constituyen el test, los de cuatro cubos y los de nueve (tabla 41). Observamos que las diferencias significativas sólo se mantuvieron en los diseños de nueve cubos.

Tabla 41. Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*): puntuación en diseños de cuatro y de nueve cubos

Puntuación en diseños de cuatro cubos				
	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Tiempo estándar (60'')	17,40 (2,46)	18,50 (2,43)	1,106	NS
Tiempo extenso (120'')	18,20 (2,74)	19,42 (1,73)	1,607	NS
Puntuación en diseños de nueve cubos				
	Pacientes (n = 8)	Controles (n = 11)	F	p
Tiempo estándar (120'')	18,38 (8,21)	28,45 (6,46)	9,002	0,008
Tiempo extenso (180'')	21,88 (8,89)	31,55 (5,63)	8,467	0,010

Nota. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal.

A continuación, presentamos los resultados obtenidos al analizar por separado los diseños considerados simples y complejos, desde la perspectiva espacial y de integración visual (tabla 42).

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

Puntuación en diseños de baja complejidad (ítems 1, 4, 6)				
	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Tiempo estándar (60-120'')	15,11 (2,47)	15,92 (3,18)	0,397	NS
Tiempo extenso(120-180'')	15,44 (2,18)	16,08 (3,18)	0,267	NS
Puntuación en diseños de alta complejidad (ítems 2, 3, 5, 7, 8, 9)				
	Pacientes (n = 8)	Controles (n = 11)	F	p
Tiempo estándar (60-120'')	21,00 (7,73)	30,73 (7,71)	7,360	0,015
Tiempo extenso(120-180'')	25,12 (8,53)	34,45 (5,84)	8,066	0,011

Nota. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal.

Tal como refleja la tabla 42, los pacientes mostraron un rendimiento equivalente a los controles en los diseños visoperceptivamente más simples. En cambio, rinden peor en los diseños más complejos, objetivándose diferencias estadísticamente significativas en esta variable.

Administramos a los sujetos dos tareas de control, que comparten con el Test de Construcción de Cubos el mismo componente manipulativo/motor, siendo mínimas, en cambio, las demandas visoperceptivas y visoespaciales. Recordemos que consisten en realizar unos diseños simples, en los cuales los cubos forman un cuadrado, con todas las caras rojas hacia arriba.

En la tabla 43 se muestran los tiempos promedio invertidos en la colocación de cada uno de los cubos de estos diseños. Los déficits en la ejecución y rapidez motora se reflejan en un significativo enlentecimiento por parte de los pacientes. En ningún caso se cometieron errores.

Tabla 43. Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*): tareas de control

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 10)	t	p
Diseño simple de 4 cubos	3,48 (1,35)	1,05 (0,32)	5,515	0,000
	Pacientes (n = 8)	Controles (n = 9)	t	p
Diseño simple de 9 cubos	3,92 (1,28)	1,38 (0,18)	5,573	0,000

Nota. Las casillas muestran el tiempo promedio invertido en la colocación de cada cubo.

A raíz de estos resultados, nos propusimos estudiar la relación del déficit en la ejecución de los diseños de nueve cubos (Test de Construcción de Cubos)^a, con el enlentecimiento motor objetivado en la tarea de control correspondiente y con el rendimiento en otras tareas visoperceptivas y visoespaciales administradas. Los resultados de los análisis correlacionales se muestran en la tabla 44.

Tabla 44. Correlaciones entre la ejecución en el Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*) y la tarea simple de control, tareas visoperceptivas y visoespaciales: grupo de pacientes.

		Tarea control	<i>JLOT</i>	<i>FRT</i>	<i>HVOT</i>
Test de Construcción de Cubos	Coefficiente de Pearson	-0,436	0,774	0,099	-0,111
	Significación (bilateral)	0,281	0,041	0,833	0,794

Nota. El Test de Construcción de Cubos y la tarea de control se refieren a la ejecución en los diseños de nueve cubos.

Se obtuvo una correlación significativa entre la ejecución en el Test de Construcción de Cubos y el rendimiento en el Test de Orientación de Líneas (*JLOT*). Esta correlación fue positiva, lo que quiere decir que a mayor puntuación en el Test de Construcción de Cubos, mayor puntuación en el Test de Orientación de Líneas. Las demás medidas visoperceptivas, así como la tarea motora de control no mostraron

^a A partir de ahora, cuando hablemos de la ejecución en el Test de Construcción de Cubos, nos referimos al rendimiento objetivado en los diseños de nueve cubos, en el tiempo extenso. Este límite temporal nos parece más representativo, teniendo en cuenta el enlentecimiento motor objetivado en la muestra de pacientes.

correlaciones estadísticamente significativas con la ejecución en el Test de Construcción de Cubos (tabla 44).

Realizamos un análisis de covarianza con cada una de estas variables motoras, visoperceptivas y visoespaciales, sin embargo, ninguna de ellas tuvo un efecto significativo en la explicación de las diferencias grupales objetivadas en el Test de Construcción de Cubos. En este sentido, la bondad de ajuste del *JLOT*, única medida que estaba significativamente correlacionada con el Test de Construcción de Cubos, tampoco fue significativa ($F(1,16)=1,308$; $p=0,270$).

3.1.6. Programación y coordinación motora

Tarea de Aprendizaje Premotor

En la tabla 45 presentamos los resultados obtenidos, por pacientes y controles, en esta tarea de alternancias motoras (puño-canto-palma). Se produjeron diferencias significativas tanto en la ejecución con la mano derecha como con la izquierda.

Tabla 45. Tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma)

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 12)	F	p
Mano derecha	9,20 (3,46)	18,50 (4,76)	24,459	0,000
Mano izquierda	9,40 (3,24)	17,75 (4,39)	24,804	0,000

Nota. en las casillas se indica el número de secuencias correctas realizadas.

Realizamos un ANOVA de medidas repetidas, en el cual el factor intra-sujetos era mano (derecha vs izquierda), el factor inter-sujetos era grupo y la variable dependiente era el número de secuencias correctas. Fue estadísticamente significativo el efecto principal de grupo ($F(1,20)=29,535$; $p=0,000$). En cambio, no lo fueron el efecto principal de mano ($F(1,20)=0,188$; $p=0,670$) ni el efecto de la interacción grupo x mano ($F(1,22)=0,560$; $p=0,463$). Esto indica que existen diferencias grupales en la ejecución de esta prueba, pero no se producen diferencias significativas entre su realización con una mano u otra, en ninguno de los grupos.

Tareas de *tapping* (PC-Vienna System)

En esta tareas también se objetivó un deterioro significativo en la ejecución de los pacientes, tanto en las tareas de *tapping* simple (golpes continuados con una mano u otra) como en la tarea de golpes alternantes. Los resultados se muestran en la tabla 46.

Tabla 46. Tareas de *tapping* (PC-Vienna System)

	Pacientes (n = 9)	Controles (n = 10)	F	p
Golpes mano derecha	95,33 (26,24)	199,20 (24,93)	78,225	0,000
Golpes mano izquierda	76,33 (29,24)	151,00 (19,65)	43,528	0,000
Alternantes*	73,33 (35,06)	203,10 (84,82)	18,181	0,000

* Suma de los golpes ejecutados con la mano derecha y con la mano izquierda en la condición de alternancia

Analizamos el efecto del tipo de tarea (simple vs alternante), mediante la realización de un ANOVA de medidas repetidas. El factor intra-sujetos era el tipo de tarea, el factor inter-sujetos era grupo y la variable dependiente el número de golpes. Para realizar este análisis promediamos los golpes realizados con la mano derecha y la mano izquierda, en la condición de *tapping* simple. El efecto principal de grupo fue significativo ($F(1,17)=32,732$; $p=0,000$), mientras que el de tipo de tarea ($F(1,17)=0,396$; $p=0,537$) y el efecto de la interacción grupo x tipo de tarea ($F(1,17)=2,706$; $p=0,118$) no lo fueron. Este resultado indica que el grupo de pacientes ejecuta peor esta prueba que los controles y que no hay diferencias significativas entre las condiciones de golpes simples y alternantes. Tampoco existe una interacción significativa entre el comportamiento de un grupo y otro con respecto al tipo de tarea, a pesar de que los promedios grupales parecen reflejar un tendencia a que la ejecución de los pacientes en la condición de alternancia muestra un leve deterioro con respecto a la ejecución en *tapping* simple, mientras que la de los controles muestra cierta mejoría.

A modo de resumen, recogemos en la tabla 47 todas las pruebas en las que hemos objetivado diferencias significativas entre pacientes y controles.

Tabla 47. Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes muestran un deterioro del rendimiento

ATENCIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO
Test de Dígitos (<i>WMS-R</i>): <i>span</i> directo
Tiempo de reacción simple (<i>PC-Vienna System</i>)
Tiempo de reacción con interferencia (<i>PC-Vienna System</i>)
FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN
Test de Fluidez Verbal ante Consignas Fonéticas
MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE
Test de Memoria Lógica (<i>WMS-R</i>): recuerdo inmediato
<i>CVLT</i> : curva de aprendizaje verbal (ensayos 4 y 5)
<i>CVLT</i> : índice de interferencia proactiva
FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS
Test de Reconocimiento de Caras (<i>FRT</i>)
Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-R</i>) (diseños de nueve cubos)
PROGRAMACIÓN Y COORDINACIÓN MOTORA
Tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma)
Tareas de <i>tapping</i> simple (<i>PC-Vienna System</i>)
Tarea de <i>tapping</i> alternante (<i>PC-Vienna System</i>)

Las variables neuropsicológicas recogidas en esta tabla son las que utilizaremos en posteriores análisis correlacionales con los datos clínicos y de neuroimagen. Para ser más operativos, hemos combinado algunas de ellas, que comparten un elevado porcentaje de varianza, consituyendo factores más generales: tiempo de reacción simple y con interferencia (92% de varianza explicada), dos últimos ensayos de la curva de aprendizaje verbal (88%), ejecución de las dos manos en el *tapping* simple (86%) y ejecución de las dos manos en aprendizaje premotor (82%) (ver Anexo 4).

3.2. NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL: RM

En este apartado analizaremos los diferentes parámetros de atrofia en los pacientes, comparándolos con los de una muestra de control. Algunas medidas mostraron desigualdad de varianzas, por lo cual realizamos comparaciones de medias con la t de Student. Este método de análisis nos ofrece dos resultados, en función de la existencia o no de homogeneidad de las varianzas. Utilizamos análisis de varianza de medidas repetidas con el objeto de detectar interacciones entre las variables. En el último epígrafe analizaremos las correlaciones (r de Pearson) entre las diferentes medidas de atrofia.

3.2.1. Fosa posterior

Se realizó una medida de superficie de la fosa posterior en el corte sagital medial, tal como se describió en el apartado de Procedimiento. Éste será el parámetro con el que relativizaremos las medidas de superficie del cerebelo, con objeto de compensar posibles diferencias individuales en el tamaño del cráneo. Tal como refleja la tabla 48, no se objetivaron diferencias significativas entre pacientes y controles en esta variable. Este resultado indica que, como grupo, los pacientes mostraban una fosa posterior de similares dimensiones que los controles.

Tabla 48. Resonancia magnética: medida de superficie de la fosa posterior

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 17)	t	p
Fosa posterior	4058,64 (441,50)	4324,71 (454,46)	1,484	NS

Nota. La medida de superficie está extraída del corte sagital medial y se expresa en mm²

3.2.2. Atrofia del cerebelo

Tal como se especificó en el apartado de Procedimiento, las medidas de superficie del cerebelo están extraídas de cortes sagitales. La medición del vermis se realizó en el corte sagital medial y la de los hemisferios cerebelosos en el primer corte lateral al pedúnculo cerebeloso medio, a ambos lados. Realizamos medidas absolutas y relativas del cerebelo (con respecto a la fosa posterior), sin embargo, los estudios de RM

de dos pacientes no aportaban una escala de calibración del tamaño de las imágenes. Por lo tanto, no pudimos realizar medidas absolutas de superficie en estos casos.

Los resultados obtenidos de las medidas de superficie del cerebelo se presentan en la tabla 49. Objetivamos diferencias significativas con respecto al grupo de control, en todas las variables. El vermis, sus tres subdivisiones lobulares y ambos hemisferios cerebelosos eran significativamente más pequeños en los pacientes que en los controles.

Tabla 49. Resonancia magnética: medidas de superficie del cerebelo

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 17)	t	p
Vermis	705,47 (282,08)	1306,46 (141,86)	6,261	0,000
Lóbulos I-V	284,32 (127,56)	488,71 (59,06)	4,775	0,001
Lóbulos VI-VII	183,08 (71,19)	337,33 (66,72)	5,662	0,000
Lóbulos VIII-X	246,72 (99,65)	492,28 (67,77)	6,863	0,000
Hemisferio derecho	1340,19 (366,86)	1711,50 (164,72)	3,016	0,011
Hemisferio izquierdo	1342,72 (350,27)	1730,52 (192,31)	3,212	0,007

Nota. Las medidas de superficie están extraídas de cortes sagitales y se expresan en mm².

Con el propósito de eliminar una posible varianza de error, ocasionada por diferencias individuales en el tamaño de la fosa posterior, relativizamos las medidas de superficie con respecto al tamaño de la misma. Las medidas de superficie relativas representan el porcentaje de la fosa posterior ocupada por la estructura en cuestión. Tal como muestra la tabla 50, todas ellas fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes.

Tabla 50. Resonancia magnética: medidas de superficie relativas del cerebelo

	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 17)	t	p
Vermis	18,62 (6,53)	30,22 (4,10)	5,446	0,000
Lóbulos I-V	7,39 (2,78)	11,24 (1,36)	4,457	0,000
Lóbulos VI-VII	4,74 (1,67)	7,76 (1,52)	5,134	0,000
Lóbulos VIII-X	6,70 (2,78)	11,37 (2,22)	5,024	0,000
Hemisferio derecho	33,66 (7,68)	39,78 (3,75)	2,553	0,022
Hemisferio izquierdo	33,85 (7,12)	40,36 (4,65)	2,776	0,013

Nota. Las medidas de superficie están extraídas de cortes sagitales y se expresan en porcentajes de ocupación, con respecto a la fosa posterior.

Realizamos 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 vs controles) y la variable dependiente la superficie relativa. Los efectos principales de grupo ($F(1,27)=34,718$; $p=0,000$) y de subdivisión del vermis ($F(2,54)=44,232$; $p=0,000$) fueron significativos. Sin embargo, el efecto de interacción no lo fue ($F(2,54)=2,448$; $p=0,096$). Por lo tanto, existen diferencias en el tamaño relativo del vermis entre ambos grupos y existen diferencias entre unas regiones y otras, sin embargo, la dirección/proporción de esas diferencias es la misma, en pacientes y controles. Por este motivo, a partir de este momento, vamos a utilizar la variable vermis en su conjunto, sin diferenciar las regiones que lo constituyen.

También 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 fue significativo ($F(1,27)=9,892$; $p=0,004$), mientras que el efecto de hemisferio cerebeloso ($F(1,27)=0,227$; $p=0,638$) y el efecto de la interacción ($F(1,27)=0,058$; $p=0,811$) no lo fueron. Por lo tanto, existen diferencias, entre pacientes 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.

A continuación, vamos a exponer la frecuencia con la que se producen cambios atróficos en el cerebelo de los pacientes (tabla 51). Consideramos que se objetivaba atrofia cuando la medida de superficie relativa se alejaba 2 desviaciones estándar (DE) ó más del promedio del grupo de control. En este análisis, no diferenciamos los dos hemisferios cerebelosos porque, en todos los casos afectados, la atrofia era bilateral.

Tabla 51. Resonancia magnética: frecuencia de la presencia de atrofia en el cerebelo

	Atrofia
Vermis	67%
Hemisferios cerebelosos	50%

Nota. La frecuencia se expresa como un porcentaje de sujetos. Se considera que existe atrofia cuando la medida de superficie relativa se aleja 2 DE ó más del promedio de la muestra de controles.

Un 67% de los pacientes mostraba atrofia vermiana y un 50% presentaba atrofia de los hemisferios cerebelosos. Teniendo en cuenta que los pacientes que mostraban atrofia de los hemisferios cerebelosos también presentaban atrofia vermiana, podemos

decir, a modo de resumen, que un 67% de los casos estudiados (8 pacientes) cursaba con atrofia cerebelosa, mientras que un 33% (4 pacientes) mostraba un cerebelo de tamaño normal, en la RM.

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, que se realizó en 10 pacientes. En los otros dos pacientes no se pudo valorar debido a la ausencia de una escala de calibración. Tal como se puede observar en la tabla 52, no hay diferencias significativas entre pacientes y controles en esta variable.

Tabla 52. Resonancia magnética: atrofia de la protuberancia

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 17)	t	p
Ancho de la protuberancia	24,17 (1,38)	24,98 (1,43)	1,395	NS

Nota. Las casillas muestran el promedio de una medida lineal del puente, extraída del corte sagital medial y expresada en mm.

Al igual que en el apartado anterior, hicimos un recuento de los casos cuyas medidas se alejaron 2 DE ó más de la media del grupo de control. En estos términos, ningún paciente presentaba indicios de atrofia en la protuberancia.

3.2.4. Atrofia de la médula espinal cervical

Los pacientes presentaron un diámetro de la médula espinal cervical significativamente más pequeño que los sujetos de control (tabla 53). Sólo pudimos valorar la presencia de atrofia cervical en diez casos, por los mismos motivos expuestos en el apartado anterior, esto es, por la ausencia de una escala de calibración en los otros dos estudios.

Tabla 53. Resonancia magnética: atrofia de la médula espinal cervical

	Pacientes (n = 10)	Controles (n = 15)	t	p
Médula espinal cervical	6,55 (0,82)	8,72 (0,83)	6,261	0,000

Nota. Medida lineal, extraída del corte sagital medial, que se expresa en mm.

Los resultados del análisis de la frecuencia de atrofia en la médula espinal cervical se presentan en la tabla 54.

Tabla 54. Resonancia magnética: frecuencia de la presencia de atrofia en la médula espinal cervical

	Atrofia
Médula espinal cervical	80%

Nota. La frecuencia se expresa como un porcentaje de sujetos. Se considera que existe atrofia cuando la medida de superficie relativa se aleja 2 DE ó más del promedio de la muestra de controles.

Teniendo en cuenta las medidas de atrofia de la médula espinal que se alejaban 2 desviaciones estándar ó más del promedio del grupo de control, podemos decir que un 80% de la muestra estudiada presentaba atrofia cervical. Este porcentaje de afectación espinal aumenta hasta el 83%, si consideramos la valoración subjetiva de grave atrofia espinal de los dos pacientes en que no se pudo realizar una valoración cuantitativa.

3.2.5. Atrofia supratentorial

Recordemos que tenemos tres medidas de atrofia supratentorial diferentes. Por una parte, realizamos medidas de superficie del sistema ventricular y del tejido cerebral, en tres cortes transversales. Estas medidas fueron relativizadas con respecto al tamaño del intracráneo en cada uno de los cortes, de modo que constituyen porcentajes de ocupación. Por otra parte, medimos la superficie ocupada por el cuerpo calloso en el corte sagital medial.

En la tabla 55 presentamos los resultados obtenidos al comparar los parámetros de dilatación ventricular y atrofia parenquimatosa. No obtuvimos diferencias significativas entre pacientes y controles.

Tal como muestra la tabla 56, tampoco obtuvimos diferencias significativas en el otro parámetro de afectación supratentorial difusa, esto es, en la medida de superficie del cuerpo calloso. No pudimos realizar esta medida en todos los pacientes, debido a las características de alineación del corte. Con respecto a los controles, seleccionamos los estudios en que mejor se visualizaba esta estructura.

Tabla 55. Resonancia magnética: atrofia cortical y dilatación ventricular

	Corte	Pacientes (n = 12)	Controles (n = 15)	t	p
Sistema ventricular	1	3,62 (1,89)	2,98 (1,17)	1,075	NS
	2	4,38 (2,15)	3,84 (1,27)	0,808	NS
	3	4,28 (2,94)	4,09 (2,10)	0,193	NS
Parénquima cerebral	1	91,16 (3,70)	93,16 (3,68)	1,401	NS
	2	89,64 (5,30)	92,54 (3,09)	1,781	NS
	3	89,68 (5,00)	91,97 (3,21)	1,443	NS

Nota. En las casillas de datos se muestra el porcentaje de área ocupada con respecto a la medida de intracráneo, en cada uno de los tres cortes transversales.

Tabla 56. Resonancia magnética: atrofia del cuerpo calloso

	Pacientes (n = 5)	Controles (n = 10)	t	p
Cuerpo calloso	671,28 (32,46)	734,87 (94,65)	1,434	NS

Nota. En las casillas se indica la medida de superficie del cuerpo calloso, en mm².

A pesar de que no existan diferencias de medias significativas en ninguna de las medidas de atrofia supratentorial, analizamos los porcentajes de pacientes cuyas medidas se alejarán 2 DE ó más del promedio de los controles. Considerando este punto de corte como indicativo de patología, observamos que, por una parte, ningún paciente presentaba atrofia del cuerpo calloso; por otra parte, un 17% de los pacientes mostraba dilatación ventricular y un 17% atrofia parenquimatosa. Teniendo en cuenta que un paciente presentaba ambos parámetros alterados, podemos decir que, en resumen, un 25% de los pacientes mostraba algún indicio de atrofia supratentorial.

3.2.6. Relaciones entre las diferentes medidas de atrofia

Analizamos las correlaciones existentes entre los diferentes parámetros de atrofia (tabla 57) y observamos que existía una elevada correlación positiva y significativa entre el vermis y cada uno de los hemisferios cerebelosos. Así mismo, correlacionaron positivamente entre sí los parámetros de dilatación ventricular, en cada uno de los cortes transversales, y los parámetros de atrofia superficial. El tamaño del cuerpo calloso correlacionaba positivamente con la medida de parénquima cerebral en el corte transversal más dorsal. A su vez obtuvimos correlaciones negativas entre las variables de dilatación ventricular y las del parénquima cerebral, es decir, a mayor dilatación, menor proporción de tejido cerebral, con respecto al intracráneo. Por otra

parte, los diámetros del puente y de la médula espinal no se relacionaron significativamente entre sí, ni con ninguna otra medida.

Es especialmente interesante señalar que ninguna medida de atrofia cerebelosa correlacionaba significativamente con los parámetros de atrofia supratentorial difusa. Según este resultado, no son los pacientes con mayor grado de atrofia cerebelosa los que, necesariamente, presentaban atrofia a nivel cerebral supratentorial.

Tabla 57. Resonancia magnética: correlaciones significativas entre los diferentes parámetros de atrofia

	Vermis	HCD	HCI	Ventr1	Tejid1	Ventr2	Tejid2	Ventr3	Tejid3
HCD	0,829 0,001								
HCI	0,896 0,000	0,901 0,000							
Ventr1	NS	NS	NS						
Tejid1	NS	NS	NS	-0,727 0,011					
Ventr2	NS	NS	NS	0,770 0,006	-0,659 0,027				
Tejid2	NS	NS	NS	-0,631 0,038	0,633 0,027	-0,780 0,005			
Ventr3	NS	NS	NS	0,914 0,000	-0,686 0,020	0,710 0,014	-0,714 0,014		
Tejid3	NS	NS	NS	-0,732 0,010	0,902 0,000	-0,736 0,010	0,793 0,002	-0,804 0,003	
Calloso	NS	NS	NS	NS	0,892 0,042	NS	NS	NS	NS

Nota. En las casillas se muestra el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error.

HCD = hemisferio cerebeloso derecho; HCI = hemisferio cerebeloso izquierdo; Ventr = medida de superficie relativa de los ventrículos (cortes 1, 2 y 3); Tejid = medida de superficie relativa del parénquima cerebral (cortes 1, 2 y 3).

A la vista de la multicolinealidad observada entre las variables, decidimos realizar análisis factoriales de componentes principales y reducir el número de variables a utilizar en posteriores análisis. Los factores extraídos y los componentes que los constituyen se muestran en la tabla 58 (detalles en Anexo 5).

Tabla 58. Resonancia magnética: descripción de los factores extraídos del análisis factorial

Factores	Componentes	% de varianza explicada
Tamaño del cerebelo	Vermis, hemisferios cerebelosos derecho e izquierdo	92%
Dilatación ventricular	Porcentaje de ocupación del sistema ventricular en cada uno de los tres cortes transversales	87%
Parénquima cerebral	Porcentaje de ocupación del tejido cerebral en cada uno de los tres cortes transversales	85%

3.3. NEUROIMAGEN FUNCIONAL: *SPECT*

En este apartado vamos a describir los resultados cuantitativos obtenidos con la técnica de *SPECT*. Debido a problemas técnicos, sólo disponemos de información de diez pacientes.

Recordemos que los valores absolutos de perfusión cerebral regional son el promedio de fotones por pixel y resultan, por tanto, de dividir el número de fotones, irradiados por una región, entre el número de pixels de la misma. Este parámetro nos permite comparar la perfusión regional intra-sujeto, pero no inter-sujetos, ya que hay diferencias individuales en la actividad basal global. Por este motivo, relativizamos el flujo sanguíneo regional con respecto a la perfusión promedio a nivel supratentorial. De este modo, la perfusión regional relativa se expresa como un porcentaje, en el cual el valor 100 corresponde al promedio supratentorial. Este parámetro relativizado nos permite realizar comparaciones inter-sujetos.

El elevado número de regiones de interés (*ROIs*) y las intercorrelaciones existentes entre la perfusión sanguínea de muchas de ellas, nos obligó a realizar análisis factoriales de componentes principales, con objeto de extraer un menor número de variables. Los componentes de los análisis factoriales son los índices de perfusión regional relativa de las *ROIs* (con respecto al promedio supratentorial). Los factores extraídos (tabla 59) se corresponden, en algunos casos, con *ROIs* bilaterales, pero en otras ocasiones representan volúmenes de interés (*VOIs*) uni- o bilaterales, dado que combinan *ROIs* de diferentes cortes (ver Anexo 6).

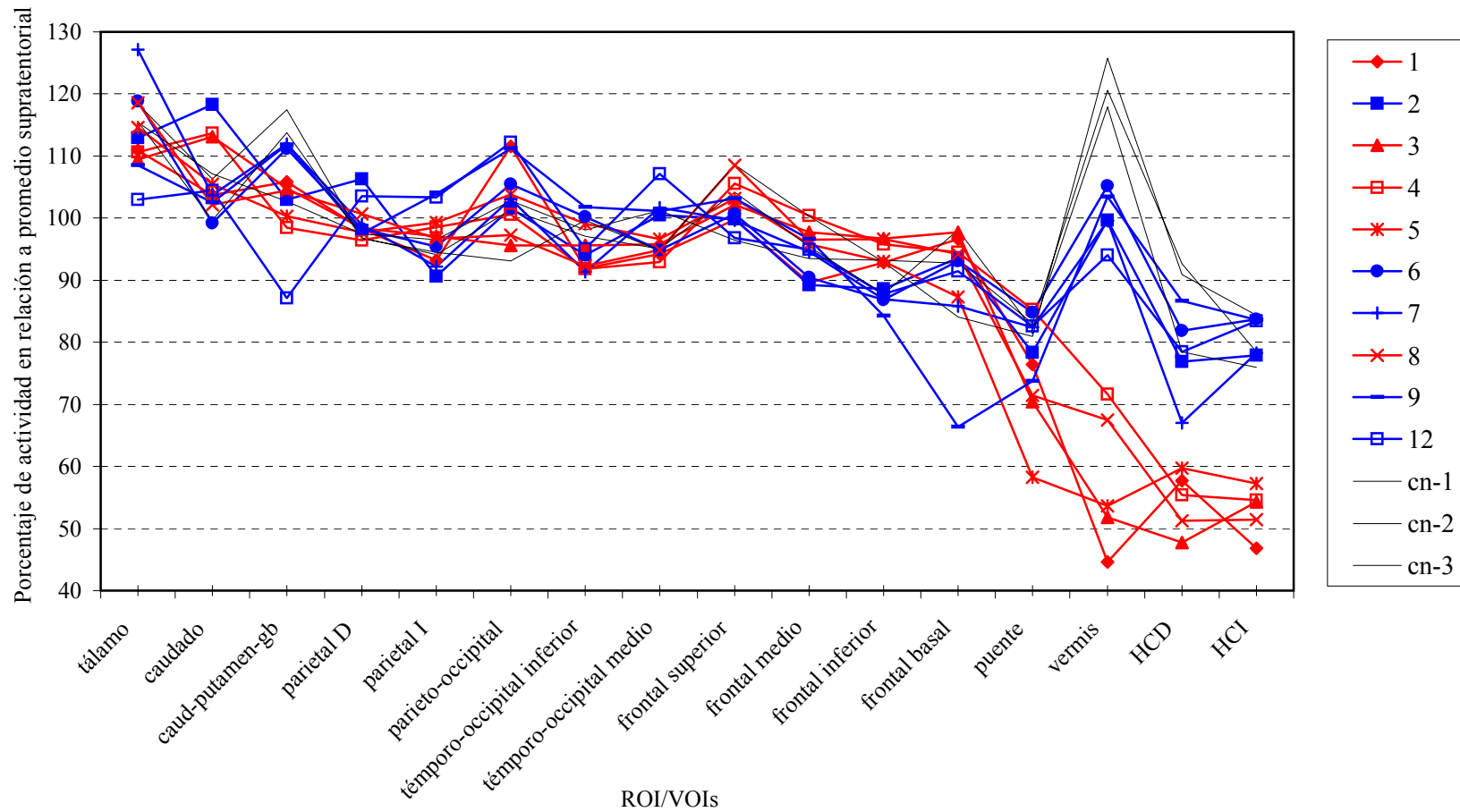
Tabla 59. *SPECT*: descripción de los factores de perfusión regional relativa extraídos del análisis factorial

Factores	Componentes	% varianza explicada
Cerebelo	C1: vermis, hemisferio cerebeloso derecho e izquierdo	94%
Núcleo caudado	C2: núcleo caudado, derecho e izquierdo	93%
Caudado, putamen y globo pálido	C3: caudado, putamen y globo pálido, dcho. e izdo.	82%
Tálamo	C3: tálamo derecho e izquierdo	79%
Témporo-occipital inferior	C2: témporo-occipital derecho e izquierdo	86%
Témporo-occipital medio	C3: témporo-occipital derecho e izquierdo	85%
Frontal basal	C2: frontal derecho e izquierdo	97%
Frontal inferior	C3: frontal derecho e izquierdo	84%
Frontal medio	C4: frontal derecho e izquierdo	86%
Frontal superior	C5: frontal derecho e izquierdo	83%
Parietal derecho	C4 y C5: parietal derecho	69%
Parietal izquierdo	C4 y C5: parietal izquierdo	89%
Parieto-occipital	C4 y C5: parieto-occipital derecho e izquierdo	79%
Supratentorial absoluta	C2-C5: todas las <i>ROIs</i> sin normalizar	91%

Nota. C1, C2, C3, C4 y C5: altura de los cortes (ver Anexo 3 y tabla 15)

En la figura 19 mostramos una representación gráfica de los valores relativos de perfusión cerebral regional de los pacientes. También hemos insertado en la gráfica la representación de tres sujetos neurológicamente normales (líneas negras), como ejemplo del patrón de perfusión que se observa en la población normal.

En el Anexo 7 se muestra una gráfica semejante a la de la figura 19, elaborada a partir de valores promediados de perfusión cerebral regional absoluta permitiendo, por tanto, observar diferencias en el nivel de flujo sanguíneo basal global.



Con respecto a la interpretación de los resultados, queremos enfatizar que, al no disponer de una muestra de controles normales, no podemos aseverar que un valor sea alto o bajo, aunque sí podemos decir que es relativamente más alto o más bajo que otros valores, en ese mismo sujeto o en otros pacientes.

En la gráfica de la figura 19 destacan dos posibles patrones con respecto a la actividad cerebelosa. Existe una serie de pacientes cuya actividad cerebelosa relativa desciende, de manera importante, con respecto al resto de la perfusión cerebral (líneas rojas), mientras que otros pacientes presentan una relativa preservación de la perfusión cerebelosa (líneas azules).

Tal como era de esperar, 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. Con respecto al puente y hemisferios cerebelosos, el patrón de perfusión es semejante al de los pacientes con relativa preservación de la perfusión cerebelosa.

Con objeto de precisar mejor las relaciones entre la perfusión regional relativa cerebelosa y la de las demás regiones de interés, realizamos un análisis correlacional, con los factores descritos al principio de este apartado. En la tabla 60 mostramos los dos únicos resultados estadísticamente significativos. Destaca, especialmente, una fuerte correlación negativa entre la perfusión cerebelosa y la perfusión regional frontal inferior. Por otra parte, se objetivó una correlación positiva, más leve, con la región témporo-occipital media.

Tabla 60. *SPECT*: relación entre la perfusión cerebelosa y la de las demás ROI/VOIs

	Perfusión en región frontal inferior	Perfusión en región témporo-occipital media
Perfusión cerebelosa	-0,930 p=0,000	0,657 p=0,039

Nota. En las casillas de datos se indica el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error asociada.

En la figura 20 mostramos una gráfica de barras, elaborada a partir de las puntuaciones típicas de cada paciente en los factores de perfusión relativa cerebelosa,

frontal inferior y témporo-occipital media. El valor 0 del eje Y representa el promedio del grupo; las barras que quedan por encima de este eje, representan una perfusión cerebral regional relativamente alta; las barras que quedan por debajo, indican que la perfusión relativa de esa región es relativamente baja.

La representación gráfica de las puntuaciones típicas en estos factores confirman, por una parte, la disociación, observada en la figura 19, entre pacientes con relativa preservación de la perfusión cerebelosa y pacientes con un mayor defecto de perfusión en esta estructura. Evidentemente, existe una correspondencia exacta entre las representaciones individuales de la gráfica de barras que estamos comentando, con las dos series de sujetos representados en la figura 19, con líneas azules y rojas. Por otra parte, refleja la existencia de una relación inversa entre la perfusión cerebelosa y frontal-inferior en, absolutamente, todos los casos. Esto es, todos los pacientes que presentan una baja perfusión cerebelosa (por debajo del promedio), muestran una alta perfusión frontal inferior (por encima del promedio). A la inversa, ocurre lo mismo; los pacientes con alta perfusión cerebelosa presentan una baja perfusión frontal inferior. Entiéndase que hablamos en términos relativos. También se puede apreciar la relación directa mayoritaria entre la perfusión cerebelosa y la de la región témporo-occipital media.

En el siguiente apartado, describiremos la relación existente entre la atrofia cerebelosa y los parámetros de perfusión sanguínea cerebral.

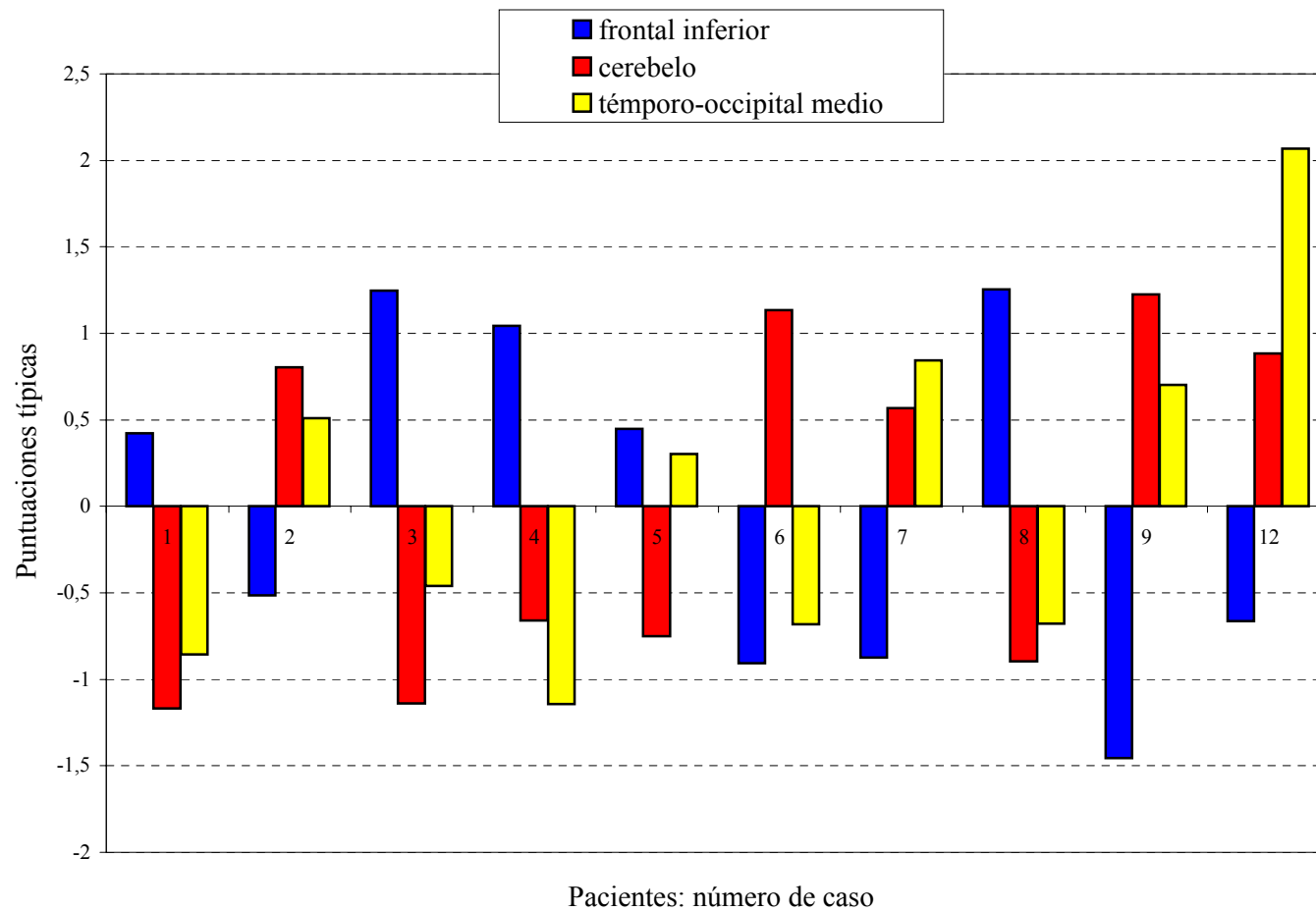


Figura 20. SPECT: perfusión regional relativa cerebelosa, frontal inferior y témporo-occipital media

3.4. RELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Obtuvimos varios resultados significativos, al correlacionar el tamaño relativo del cerebelo y los parámetros de flujo sanguíneo cerebral (ver tabla 61).

Tabla 61. RM y *SPECT*: correlaciones significativas entre el factor de atrofia cerebelosa y los parámetros de perfusión cerebral

	Parámetros de perfusión cerebral regional relativa		
	Cerebelo	Región frontal inferior	Región témporo-occipital media
Tamaño del cerebelo	0,720 p=0,019	-0,734 p=0,016	0,889 p=0,001

Nota. En las casillas de datos se indica el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error asociada.

En primer lugar y, como era de esperar, existe una correlación positiva entre el tamaño y la perfusión cerebelosa. Por otra parte, el tamaño del cerebelo correlacionó negativamente con la perfusión de la región frontal inferior y positivamente con la región témporo-occipital media. Estos resultados indican que a mayor atrofia, menor perfusión cerebelosa y menor perfusión témporo-occipital, mientras que el flujo sanguíneo en la región frontal inferior tiende a ser mayor. Esta relación paradójica entre la atrofia cerebelosa y la perfusión relativa frontal inferior es, en cierto modo, una réplica de la que existe entre la perfusión cerebelosa y la perfusión de la misma región frontal, descrita en el apartado anterior.

A la vista de los resultados obtenidos en los análisis correlacionales, quisimos poner a prueba la posibilidad de que existiera un patrón de perfusión sanguínea cerebral que discriminara entre pacientes con atrofia (67% de la muestra) y pacientes sin atrofia cerebelosa (33%).

Con este propósito y, como consecuencia de la importante relación existente entre la perfusión cerebelosa y la perfusión frontal inferior, redujimos estas dos variables a un único factor, para así poder incluirla en un análisis discriminante. La extracción de varianza explicada fue de un 96%. Los dos componentes del factor son de signo opuesto (están inversamente relacionados), por lo que se le asignó a la variable

frontal inferior un peso positivo, y a la variable cerebelo, un peso negativo. Esto quiere decir que el paciente que puntúa alto en este factor muestra una elevada perfusión relativa frontal inferior y una baja perfusión relativa cerebelosa. Le denominamos “factor de perfusión frontal-cerebeloso” (Anexo 8).

Seguidamente, realizamos un análisis discriminante, en el cual la variable de agrupación era la presencia de atrofia cerebelosa en RM y las variables discriminantes los parámetros de *SPECT* que correlacionaban significativamente con atrofia, esto es, la perfusión témporo-occipital media y el factor frontal-cerebeloso. El resultado fue significativo ($\Lambda=0,288$; $X^2= 8,702$; $p=0,013$), existiendo, por tanto, diferencias significativas entre los dos sub-grupos, constituidos a partir de la variable atrofia cerebelosa, en la función discriminante. La correlación canónica de la función con los grupos es de 0,844, por lo cual un 71 % de la varianza es común.

En la tabla 62 mostramos las variables discriminantes utilizadas en el análisis, con los correspondientes resultados obtenidos en la prueba F y los coeficientes de estructura.

Tabla 62. Patrón de perfusión cerebelo-cerebral relacionado con la atrofia cerebelosa: variables discriminantes

Variables discriminantes de <i>SPECT</i>	Lambda de Wilks	F	p	Coefficientes de estructura
Perfusión témporo-occipital (medio)	0,310	17,793	0,003	0,950
Factor de perfusión frontal-cerebeloso	0,559	6,309	0,036	-0,565

Nota. Las variables est n ordenadas en función de su correlación con la función.

Existen diferencias significativas entre los dos subgrupos en el factor de perfusión frontal-cerebeloso y en la perfusión témporo-occipital. La variable perfusión témporo-occipital tiene una correlación positiva con la función discriminante, mientras que el factor de perfusión frontal-cerebeloso correlaciona negativamente. Esto quiere decir que a mayor perfusión témporo-occipital y cerebelosa y menor perfusión de la región frontal inferior, mayor es la puntuación en la función discriminante y, por tanto, la probabilidad de pertenecer al sub-grupo “no-atrofia cerebelosa”. En cambio, cuando la perfusión témporo-occipital y cerebelosa es relativamente baja y la perfusión frontal

inferior es relativamente alta, es probable que el sujeto pertenezca al sub-grupo “atrofia cerebelosa”.

En la tabla 63 mostramos cuál es la clasificación de los sujetos que permite hacer la función discriminante, que denominamos “patrón de perfusión cerebelo-cerebral”.

Tabla 63. Función discriminante de perfusión cerebelo-cerebral regional: resultados de la clasificación

	Número De pacientes	Predicción Atrofia	Predicción No-atrofia
Atrofia cerebelosa	7	86%	14%
No-atrofia cerebelosa	3	0%	100%

La función “patrón de perfusión cerebelo-cerebral” permitió clasificar correctamente a 9 de los 10 pacientes, esto es, un 90% del total de la muestra estudiada con *SPECT*. Todos los pacientes sin atrofia y seis de los siete pacientes con atrofia fueron correctamente asignados al subgrupo al que pertenecen. Únicamente, un paciente fue incorrectamente asignado; se trata de un caso que presentaba atrofia cerebelosa, a la vez que una relativa preservación de la perfusión cerebelosa y ténporo-occipital, así como relativa hipoperfusión frontal.

3.5. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN Y LOS RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

En primer lugar, realizamos análisis correlacionales entre los parámetros de atrofia y las variables neuropsicológicas en las que se han objetivado alteraciones. Mostramos los resultados significativos en la tabla 64.

Tabla 64. Correlaciones entre los parámetros de atrofia (RM) y las variables neuropsicológicas

	Tiempo reacción	<i>Tapping</i> simple	<i>Tapping</i> alternante	Construc. cubos	Memoria Lógica	<i>CVLT</i> (4 y 5)
Tamaño cerebelo	-0,739 p=0,023	0,647 p=0,060	0,711 p=0,032	0,890 p=0,003	0,636 p=0,048	NS
Parénquima cerebral	NS	NS	NS	NS	NS	0,633 p=0,027
Cuerpo calloso	NS	NS	NS	NS	NS	0,936 p=0,019

Nota. En las casillas se indica el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error.

El tamaño del cerebelo correlacionaba de forma negativa y significativa con el tiempo de reacción (TR), es decir, a mayor tamaño del cerebelo, más cortos son los TR. La relación es positiva y significativa con las demás variables, esto es, a mayor tamaño del cerebelo, mejor ejecución en las tareas de *tapping* alternante, construcción de cubos y memoria lógica. Con respecto al *tapping* simple, se objetivó una tendencia en este mismo sentido.

El parénquima cerebral y cuerpo calloso correlacionaron positiva y significativamente con el factor extraído de los dos últimos ensayos de aprendizaje del *CVLT*. Esto es, a mayor proporción de tejido cerebral y mayor tamaño del cuerpo calloso, mejor ejecución en esta prueba de aprendizaje verbal.

No se obtuvieron correlaciones significativas con los demás parámetros de atrofia (dilatación ventricular, ancho del puente y médula espinal) ni con otras medidas neuropsicológicas (*span* verbal, fluidez verbal ante consignas, interferencia proactiva verbal, reconocimiento de caras, Tarea de Aprendizaje Premotor).

En segundo lugar, estábamos interesados en determinar si las alteraciones cognitivas y premotoras que presentaban los pacientes también guardaban relación con el patrón de perfusión cerebelo-cerebral asociado a la atrofia cerebelosa. Por ello, analizamos las correlaciones existentes entre las variables neuropsicológicas relevantes y la función discriminante. Los resultados significativos se presentan en la tabla 65.

Tabla 65. Correlaciones entre el patrón de perfusión cerebelo-cerebral y las variables neuropsicológicas

	Tiempo reacción	<i>Tapping</i> simple	<i>Tapping</i> alternante	Aprend. premotor	Construc. cubos	Memoria lógica
Patrón de perfusión	-0,777 p=0,023	0,782 p=0,022	0,869 p=0,005	0,673 p=0,047	0,839 p=0,009	0,769 p=0,015

Nota. En las casillas se indica el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error.

Tal como se puede observar en la tabla 65, el patrón de perfusión cerebelo-cerebral presenta los mismos correlatos neuropsicológicos que el factor tamaño del cerebelo (RM). Sin embargo, se añade una correlación positiva y significativa con la ejecución en la Tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma), que no se había puesto de manifiesto anteriormente, en relación con el parámetro de atrofia.

Podemos concluir que los pacientes con marcada hipoperfusión cerebelosa y tèmpero-occipital y relativa preservación de la perfusión frontal inferior, presentaban una peor ejecución en tiempo de reacción, *tapping* simple y alternante, aprendizaje premotor, construcción de cubos y memoria lógica. En cambio, los pacientes que mostraban una relativa preservación de la perfusión cerebelosa y tèmpero-occipital y un decremento relativo en la perfusión frontal inferior presentaban un mejor rendimiento en dichas pruebas neuropsicológicas.

Por otra parte, teníamos interés por estudiar otros posibles correlatos de perfusión sanguínea cerebral de los déficits neuropsicológicos presentes en la muestra de pacientes. Realizamos un análisis correlacional y, únicamente, obtuvimos algunos resultados significativos aislados y dispersos, concretamente, con respecto a las medidas del *CVLT*.

3.6. RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS CLÍNICOS

En este último apartado de Resultados vamos a exponer las relaciones halladas entre los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen, y los principales parámetros clínicos.

La gravedad neurológica la valoramos con la puntuación total obtenida por los pacientes en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa (modificada de Appollonio et al, 1993). Esta escala, indica la presencia y gravedad de siete síntomas cerebelosos y la presencia de trastornos oculomotores. Nos ofrece una valoración global de disfunción neurológica, cuya puntuación (total) utilizaremos en este apartado. Muestra un rango de puntuaciones de 0 a 32, de tal modo que, a mayor puntuación, mayor gravedad de los síntomas neurológicos. Tal como indica la tabla 66, existe una correlación negativa y significativa entre la gravedad neurológica actual y la edad de comienzo de la enfermedad. La correlación es positiva con la duración de la misma, aunque no alcanza significación estadística. Parece ser, por tanto, que ambos factores, esto es, la edad de inicio y el tiempo transcurrido hasta el momento de realizar el estudio, guardan relación con el estado de deterioro actual.

Tabla 66. Correlaciones entre los principales parámetros clínicos

	Edad de comienzo	Duración
Gravedad neurológica*	-0,802 p=0,002	0,573 p=0,052

(*) Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa (modificada de Appollonio et al, 1993)

Realizamos análisis correlacionales entre las variables neuropsicológicas en las que se objetivaron déficits y los parámetros clínicos. En la tabla 67, presentamos los resultados estadísticamente significativos. Todas las relaciones observadas 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 67. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y parámetros clínicos

	Edad de comienzo	Duración	Gravedad neurológica*
Tiempo de reacción	-0,841 p=0,004	0,758 p=0,018	0,743 p=0,022
<i>Tapping</i> simple	0,746 p=0,021	-0,820 p=0,007	-0,698 p=0,036
<i>Tapping</i> alternante	0,739 p=0,023	-0,806 p=0,009	-0,697 p=0,037
Aprendizaje premotor	0,647 p=0,043	NS	NS
Memoria lógica inmediata	0,726 p=0,017	NS	-0,745 p=0,013
Reconocimiento de caras	NS	NS	-0,730 p=0,026

(*) Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa (modificada de Appollonio et al, 1993)

La medida de tiempo de reacción (TR) se relaciona negativamente con la edad de comienzo y positivamente con la duración y gravedad neurológica. Por tanto, cuanto más temprana es la edad de inicio de los síntomas y mayor es la duración de la enfermedad, así como su gravedad actual, mayor enlentecimiento se observa en los TR.

Las tareas de *tapping*, simple y alternante, correlacionaban positivamente con la duración de la enfermedad y negativamente con la edad de comienzo y gravedad neurológica. Estos resultados nos indican que, cuanto más temprana es la edad de inicio de los síntomas y mayor es la duración de la enfermedad y su gravedad actual, peor es la ejecución en esta tarea premotora. Con respecto a la Tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma), únicamente obtuvimos una correlación positiva y significativa con la edad de comienzo. Esto es, cuanto más joven es el paciente cuando debutan los síntomas neurológicos, peor es su ejecución actual en esta tarea de alternancias motoras.

El recuerdo inmediato en el Test de Memoria Lógica, correlacionaba positivamente con la edad de comienzo y negativamente con la gravedad de los síntomas neurológicos en la actualidad. Esto es, cuanto más temprano es el inicio y peor es el estado neurológico actual, peor es la ejecución en esta prueba de memoria verbal.

La relación entre el rendimiento en el Test de Reconocimiento de Caras y la gravedad neurológica, va en el mismo sentido que las demás relaciones descritas. Es decir, a mayor gravedad, peor ejecución.

Las demás variables neuropsicológicas no mostraron una relación significativa con los parámetros clínicos analizados.

Por otra parte, analizamos las correlaciones existentes entre el factor tamaño del cerebelo, el patrón de perfusión cerebelo-cerebral y las variables clínicas. No obtuvimos ningún resultado estadísticamente significativo entre estos parámetros de neuroimagen y la edad de comienzo, duración de la enfermedad y gravedad neurológica actual.

4. DISCUSIÓN

El primer objetivo de nuestro trabajo es determinar el perfil neuropsicológico, el patrón morfológico y el patrón de distribución del flujo sanguíneo que caracteriza a la Ataxia de Friedreich. Vamos a tratar de responder a esta cuestión en los apartados 4.1. y 4.2. de la Discusión. A continuación, en los apartados 4.3. y 4.4., discutiremos los resultados obtenidos en relación con nuestro segundo objetivo, esto es, estableceremos las relaciones existentes entre las alteraciones cognitivas, la afectación neurológica, el daño estructural y los parámetros de neuroimagen funcional. Finalmente, en el apartado 4.5. reflexionaremos acerca de los posibles circuitos y mecanismos explicativos de las consecuencias neuropsicológicas de la degeneración del cerebelo y sus conexiones. De esta manera pretendemos cubrir nuestro tercer objetivo, esto es, aportar información al estudio de las funciones no motoras del cerebelo.

4.1. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

El estudio del patrón de afectación neuropsicológica de la Ataxia de Friedreich está englobado dentro del primer objetivo de la presente investigación y es, sin duda, un paso indispensable para el desarrollo de los siguientes objetivos. A continuación, describiremos el perfil que hemos observado en esta patología, relacionando nuestros resultados con los antecedentes disponibles en *FA* y con los obtenidos en el estudio de otras patologías degenerativas cerebelosas.

Todos los pacientes del estudio estaban orientados en persona, tiempo y espacio. En una primera evaluación breve, mostraban un estado cognitivo general normal, sin indicios de demencia, ni de dificultades en comprensión lingüística. Por otra parte, las puntuaciones obtenidas en la escala de depresión fueron equivalentes a las del grupo de control, lo cual indica que se puede descartar la presencia de un estado de ánimo depresivo que pudiera obscurecer la interpretación de los resultados obtenidos en la exploración neuropsicológica.

Para definir el estado de la **función atencional**, debemos diferenciar los diversos aspectos o dimensiones que hemos valorado. Estaban preservados el mantenimiento de

la atención (Test de la A), la capacidad para realizar seguimientos y alternancias (Test de Dígitos Inversos, Test de *Span* Visual Inverso, Prueba de *Tracking* Verbal), la atención selectiva, inhibición de respuestas y resistencia a la distractibilidad (índice de interferencia del Test de Stroop). Esto es, los pacientes fueron capaces de focalizar, mantener, alternar e inhibir la atención, con un rendimiento semejante al de los controles normales.

A pesar de la preservación de estas dimensiones atencionales, se observó un déficit específico en la amplitud atencional o *span* verbal (Test de Dígitos Directos); los pacientes retuvieron, de forma inmediata, un menor número de elementos de información verbal que los controles normales. Sin embargo, esta reducción del *span* se puede considerar leve, ya que no llega a afectar a la realización de operaciones mentales con la información retenida (Dígitos Inversos), siendo la diferencia entre el *span* directo y el *span* inverso semejante a la que se observó en los controles normales. Por otra parte, no objetivamos un deterioro del rendimiento en el Test de Span Visual Directo, de modo que el déficit en la capacidad atencional no es generalizable al material visual.

La preservación de la capacidad de mantenimiento de la atención es compatible con los resultados obtenidos previamente en el estudio descriptivo realizado por Hart y sus colaboradores con pacientes con *FA* (Hart et al, 1985). Del mismo modo, la ejecución normal en el Test de Stroop (índice de interferencia), que valora atención selectiva, inhibición de respuestas y resistencia a la distractibilidad es consistente con los resultados obtenidos recientemente por White, Lalonde y Botez-Marquard (White et al, 2000). En cambio, la afectación del *span* verbal contrasta con los resultados de normalidad referidos por otros autores (Fehrenbach et al, 1984; Ayuso Mateos et al, 1987; Botez-Marquard y Botez, 1993). En cualquier caso, recordemos que el déficit observado en nuestros pacientes es relativamente leve.

El *span* visual y la alternancia de secuencias verbales no han sido valorados previamente en pacientes con *FA*. Sin embargo, en otro tipo de ataxias cerebelosas, existen algunas evidencias aisladas de alteración en las pruebas que valoran estas funciones (Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998; Mielke et al, 1998). No obstante, además de ser aisladas, son difíciles de interpretar, porque no eliminan, adecuadamente, el efecto del enlentecimiento y déficit motor.

En relación a la **velocidad de procesamiento**, obtuvimos evidencias cualitativas de su afectación a lo largo de la exploración. Por otra parte, el enlentecimiento se reflejó, específicamente, en el Test de Stroop y en las tareas de tiempo de reacción. En el Test de Stroop, 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. Por tanto, el enlentecimiento es generalizado y no es atribuible a la demanda atencional específica de la prueba.

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.

La alteración de los tiempos de reacción era un resultado esperable, ya que el deterioro de la velocidad de procesamiento y de la transmisión de los estímulos y respuestas motoras es una característica común de múltiples patologías subcorticales. Sin embargo, nos interesaba, especialmente, determinar con mayor precisión la naturaleza del enlentecimiento; esto es, si se limitaba al ámbito motor o si afectaba también a la velocidad del procesamiento cognitivo. Los resultados obtenidos confirmaron esto último, ya que el enlentecimiento abarcaba ambos componentes del tiempo de reacción.

El enlentecimiento mental en la *FA* ya fue descrito por Hart y sus colaboradores en 1985, utilizando el paradigma de Sternberg y, más recientemente, por el grupo de investigación de Botez y Botez-Marquard (Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000), por medio de una técnica de valoración de TR simple similar a la nuestra. Tal como veremos más adelante, nosotros hemos relacionado además este enlentecimiento con una serie de parámetros anátomo-funcionales y clínicos.

Con respecto a las funciones atencionales y la velocidad de procesamiento, podemos extraer las siguientes conclusiones: en primer lugar, los pacientes mostraban

conservada la capacidad para focalizar la atención en determinado estímulo, durante un período relativamente prolongado de tiempo; la capacidad para realizar seguimientos, alternancias e inversión de secuencias simples; y la capacidad para atender, selectivamente, a los estímulos relevantes e inhibir la respuestas automáticas. En segundo lugar, presentaban cierta limitación en la cantidad de información verbal que pueden apresar de una vez, esto es, una disminución del *span* verbal o capacidad atencional. No obstante, esta limitación no es lo suficientemente severa como para afectar, significativamente, a la memoria operativa. Y, por último, mostraban un marcado enlentecimiento, tanto mental como motor.

Estudiamos las **funciones ejecutivas y conceptualización** mediante pruebas como el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*), el Test de Semejanzas (*WAIS-R*) y el Test de Fluidez Verbal ante Consignas.

El *WCST* valora la formación de conceptos con material visual, mientras que el Test de Semejanzas valora conceptualización de tipo verbal. Los pacientes mostraron un rendimiento semejante al de los controles, tanto en el número de categorías ejecutadas en el *WCST*, como en la puntuación obtenida en el Test de Semejanzas. Estos resultados son congruentes con los resultados obtenidos, previamente, en pacientes con *FA* (Fehrenbach et al, 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; Ayuso Mateos et al, 1997; White et al, 2000). Con respecto a otros tipos de ataxias cerebelosas, los resultados obtenidos son contradictorios. Se ha descrito un rendimiento, mayoritariamente, semejante al de los sujetos de control en el número de categorías alcanzadas (Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Akshoomoff et al, 1992; Nichelli et al, 1996; Bürk et al, 1999), aunque también existen algunos hallazgos de alteración. Sin embargo, las descripciones de déficit de categorización en el *WCST* se restringen a subgrupos de pacientes muy específicos, esto es, pacientes con *ADCA* neurológicamente muy afectados (Kish et al, 1994), pacientes con afectación combinada de cerebelo y tronco cerebral (Daum et al, 1993) y pacientes con *ADCA-SCA2* (Gambardella et al, 1999).

El *WCST* requiere, además de conceptualización, flexibilidad mental y autorregulación de la conducta. En este sentido, se considera que también valora las funciones ejecutivas, especialmente a través del índice de perseveración. No obtuvimos diferencias significativas en esta variable, por lo cual concluimos que no mostraban

dificultades de inhibición o tendencia a perseverar en conductas no reforzadas. No conocemos ningún antecedente del estudio de este parámetro en la Ataxia de Friedreich, ya que Fehrenbach, Wallesch y Claus (1984) únicamente valoraron el número de respuestas correctas y de categorías ejecutadas. En cambio, sí se ha valorado esta tendencia a la perseveración en otros tipos de ataxias cerebelosas. En algunos estudios no han objetivado alteraciones (Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Akshoomoff et al, 1992; Nichelli et al, 1996; Bürk et al, 1999) y en otros sí se ha observado una mayor tendencia a la perseveración, aunque se limita a determinados subgrupos de pacientes, coincidiendo con las dificultades en categorización (Kish et al, 1988, 1994; Daum et al, 1993a; Gambardella et al, 1998).

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.

Los pacientes de nuestro estudio mostraron una baja producción en el el Test de Fluidez Verbal ante Consignas, tanto con consignas fonéticas como semánticas. Este déficit no está relacionado con el enlentecimiento generalizado de los pacientes, tal como indica la ausencia de correlaciones significativas con el TR simple. Sin embargo, 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 fluidez ante consignas semánticas en el subgrupo con disartria. Es decir, los pacientes sin limitaciones articulatorias graves no mostraron déficits en la ejecución de la tarea de fluidez verbal con consignas semánticas. En cambio, la alteración en fluidez fonética se mantuvo en ambos subgrupos (con y sin disartria). Concluimos, por tanto, que existe un déficit en fluidez fonética, independientemente del enlentecimiento y del déficit motor del habla, mientras que el déficit en fluidez semántica está contaminado por el efecto motor.

Los hallazgos obtenidos con el Test de Fluidez Verbal ante Consignas, tienen varios puntos de interés. En primer lugar, a pesar de que el estudio de la capacidad para

evocar palabras ante consignas ha despertado un gran interés en otras patologías cerebelosas, ha sido escasamente estudiada en pacientes con *FA*. Únicamente, contamos con el antecedente del trabajo de White, Lalonde y Botez-Marquard (2000), en el cual los pacientes mostraron un rendimiento similar a los controles normales, resultado que los propios autores señalan que contrasta con los obtenidos en otros estudios clínicos y de neuroimagen funcional con activación. En segundo lugar, hemos podido determinar que, al menos, el déficit en fluidez verbal ante consignas fonéticas es independiente del enlentecimiento psicomotor y la disartria. En este sentido, nuestro resultado va en la línea de trabajos anteriores, realizados con otros tipos de pacientes con ataxia cerebelosa, que han descartado el efecto motor con otros procedimientos (Hirono et al, 1991; Appollonio et al, 1993; Leggio et al, 1995; Mielke et al, 1998; Bürk et al, 1999; Storey et al, 1999), no apoyando la propuesta de Berent et al (1990) de que el déficit se deba al componente psicomotor de la prueba. En tercer lugar, nuestro estudio confirma la idea mayoritaria que se desprende de la revisión de los estudios publicados sobre este tema. Esto es, la afectación se limita a la producción de palabras acorde a consignas fonéticas. Debemos señalar, sin embargo, que la fluidez semántica ha sido poco explorada en otros estudios, ya que algunos autores se han limitado a estudiar la fluidez fonética (Mielke et al, 1998; Storey et al, 1999). Otros investigadores han administrado a sus pacientes ambos tipos de tareas; algunos han observado alteraciones únicamente ante consignas fonéticas (Leggio et al, 1995; Bürk et al, 1999) y otros autores, como Hirono et al (1991) y Appollonio et al (1993), han obtenido hallazgos indicativos de alteración con los dos tipos de consignas. Sin embargo, en el estudio publicado por este último grupo de investigación, se utilizaron tres consignas semánticas diferentes y sólo una de ellas mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de control.

Cuando se ha profundizado en el estudio de las estrategias utilizadas por los pacientes cerebelosos en las tareas de fluidez verbal, se ha concluido que las dificultades estriban, precisamente, en la agrupación fonológica (Leggio et al, 1995).

A modo de resumen, podemos decir que los pacientes mostraron un rendimiento similar al del grupo de control en la capacidad para formar conceptos/categorías, tanto con material verbal como visual. No presentaron una mayor tendencia a la perseveración; esto es, dificultades de inhibición y adaptación de estrategias, en función

de la contingencia de reforzamiento. Sin embargo, sí objetivamos una alteración específica en otra función ejecutiva, que es la capacidad para llevar a cabo una búsqueda activa de información, siguiendo unas estrategias fonológicas y conforme a unas pautas pre-establecidas, con un objetivo de producción divergente; se trata de la fluidez verbal ante consignas fonéticas. Este déficit no se puede atribuir al enlentecimiento o a la disartria sino, posiblemente, a una dificultad en la utilización de estrategias organizativas de acceso léxico, principalmente fonológicas, tal como han sugerido otros autores. En cambio, en la tarea de fluidez verbal ante consignas semánticas, que invita a utilizar, mayoritariamente, una estrategia semántica, el bajo rendimiento sí puede ser atribuido al componente motor de la tarea.

La **funciones mnésicas** se valoraron mediante diversos instrumentos que nos suministran indicadores de los diferentes componentes de la memoria, concretamente de la curva de aprendizaje, el recuerdo inmediato y con demora, los efectos de interferencia y el aprendizaje asociativo, tanto para material verbal como visual.

El Test de Memoria Lógica es una prueba de memoria verbal, que consiste en el recuerdo de textos, es decir, de información *supraspan* contextualizada. El rendimiento de los pacientes fue inferior al de los controles, tanto en el recuerdo inmediato, como en el recuerdo inmediato dirigido y en el recuerdo con demora. Sin embargo, existen dos grupos de datos que nos hacen pensar que el déficit principal se centra en la adquisición inicial. Por una parte, al analizar la mejora que se produce en el ensayo de recuerdo inmediato dirigido, observamos que los pacientes no se beneficiaron más que los controles de la administración de consignas contextuales, lo cual sugiere que el déficit observado en la reproducción inmediata no se produce como consecuencia de dificultades en la evocación espontánea. Por otra parte, el efecto significativo de la diferencia en el recuerdo con demora desaparece al introducir en el análisis el recuerdo inmediato como covariable. Este resultado indica que la peor ejecución de los pacientes tras el intervalo de demora se explica por el bajo nivel de adquisición inicial y no por una mayor tasa de olvido.

Hasta el momento, según nuestros datos, casi no se disponía de información sobre el rendimiento de pacientes con *FA* en el Test de Memoria Lógica. El único antecedente lo encontramos en un estudio realizado con tres pacientes, en el que se

informa de un peor rendimiento en reproducción inmediata, aunque con un solapamiento considerable con respecto a los sujetos de control, y sin que se apoyara este resultado en un estudio estadístico (Hart et al, 1985).

Por lo que respecta a otras ataxias cerebelosas, la memoria para textos ha sido estudiada por Berent et al (1990), en pacientes con *OPCA* (mayoritariamente *ADCA* e *ILOCA*), sin obtener diferencias con los controles, y por Bürk et al (1999) y Kish et al (1994), en pacientes con diferentes tipos de *ADCA*. Klockgether y sus colaboradores utilizaron una versión reducida del Test de Memoria Lógica, observando diferencias con respecto a los controles, de forma inmediata y a largo plazo (Bürk et al, 1999). Estos autores no analizaron el efecto de la demora, aunque los datos indican que no fue mayor el olvido en los pacientes que en los controles. Kish y colaboradores observaron déficits en el recuerdo inmediato, en un subgrupo de pacientes con afectación neurológica moderada, mientras que los pacientes de afectación grave mostraron además déficits en el recuerdo con demora. Nuestros resultados son similares a los obtenidos en estos dos últimos trabajos y, especialmente, en el del grupo de Kish, ya que, tal como veremos posteriormente, la afectación de la memoria para textos en nuestro estudio también mostró relación con la gravedad de la afectación neurológica.

Otro instrumento utilizado para la valoración del rendimiento mnésico es el *CVLT*. Esta prueba nos da un indicador de la capacidad de aprendizaje verbal, además del recuerdo con demora y efectos de interferencia. Con respecto a la curva de aprendizaje, la evocación de los pacientes fue inferior a lo largo de los cinco ensayos, sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en los dos últimos, siendo normal la puntuación total obtenida. Los pacientes tuvieron un rendimiento significativamente inferior en el ensayo de interferencia (lista B) y en el consiguiente índice de interferencia proactiva. El efecto de interferencia retroactiva no fue significativo, como tampoco lo fue el recuerdo con demora, por evocación espontánea. Por otra parte, en el recuerdo demorado se facilitaron consignas categoriales y se aplicó una tarea de reconocimiento. Los pacientes no se beneficiaron significativamente más que los controles de este tipo de ayudas. En resumen, podemos decir que los pacientes presentaron dificultades para alcanzar el máximo nivel de aprendizaje, beneficiándose menos de la repetición de las palabras. Asimismo mostraron una elevada sensibilidad a la interferencia proactiva. En cambio, no fueron más sensibles que los controles a la

interferencia retroactiva, no mostraron un mayor olvido de la información, tras los diferentes intervalos de demora, ni dificultades específicas para la evocación espontánea.

Resulta difícil contrastar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores en la Ataxia de Friedreich, ya que los únicos datos sobre la capacidad de aprendizaje disponibles proceden de los estudios Hart et al (1985) y de Botez-Marquard y Botez (1993). En el primero, los autores utilizaron el procedimiento de recuerdo selectivo (Buschke, 1973), informando de un rendimiento normal en la prueba, aunque sin realizar una comparación estadística, debido al reducido número de sujetos (Hart et al, 1985). En el segundo, simplemente, no se aportaron datos cuantitativos ni estadísticos. Sin embargo, Botez-Marquard y Botez indican que la ejecución en la curva de aprendizaje verbal (*AVLT-Rey*) fue normal. Si esta afirmación la hacen a partir de la puntuación total, sus resultados coinciden con los nuestros. No aportan ninguna información acerca del efecto de interferencia, efecto de las demoras u olvido.

En relación a otros tipos de ataxias cerebelosas, existen informes de déficits en el aprendizaje verbal (Hirono et al, 1991; Akshoomoff et al, 1992; Appollonio et al, 1993; Daum et al, 1993; Botez-Marquard et al, 1996; Bürk et al, 1999), enfatizando algunos autores las dificultades en evocación espontánea *vs* reconocimiento (Hirono et al, 1991; Akshoomoff et al, 1992; Appollonio et al, 1993). Nuestros datos no apoyan este segundo aspecto, ya que en los ensayos con demora por evocación espontánea, el rendimiento de los pacientes no se diferenció del de los controles y tampoco mostraron un mayor beneficio de las ayudas semánticas/categoriales, ni de la tarea de reconocimiento. En este sentido, tampoco corroboran la hipótesis, planteada por otros autores, de una escasa o ineficaz utilización de la categorización en el recuerdo (Daum et al, 1993; Bürk et al, 1999).

Con objeto de estudiar los posibles déficits en aprendizaje asociativo, utilizamos los subtests de Pares Verbales Asociados y Pares Visuales Asociados, de la *WMS-R*. La primera prueba contiene material verbal y la segunda consta de estímulos visuales. El rendimiento fue similar al de los controles normales en ambos tests. No tenemos conocimiento de antecedentes del uso de estas tareas en pacientes con *FA*. Sin embargo, sí existen algunos hallazgos de déficits en aprendizaje asociativo, en pacientes con

ADCA e *IDCA*, habiéndose descrito también resultados negativos (Daum et al, 1993). Los resultados indicativos de alteración en la prueba de Pares Verbales Asociados son poco generalizables. Proceden del estudio de un caso único que, además de degeneración cerebelosa, presentaba atrofia cortical posterior (Akshoomoff et al, 1992), de una muestra de pacientes reducida y heterogénea (Bracke-Tolkmitt et al, 1989) y del subgrupo de pacientes con afectación neurológica grave, de un estudio de Kish et al (1994).

Por lo que respecta al aprendizaje asociativo visual, independientemente de la influencia del tipo de muestras utilizadas, el tipo de tarea empleada puede explicar las discrepancias entre los resultados. Los únicos trabajos en los que se ha estudiado el aprendizaje asociativo visual utilizan una compleja tarea experimental (Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Drepper et al, 1999). Se trata de una tarea computarizada, con una duración aproximada de una hora, y de dificultad elevada, dados los niveles de rendimiento referidos por los autores. En cambio, las pruebas aplicadas por nosotros no eran especialmente difíciles, ni para pacientes ni para controles, lo cual puede haber obscurecido algún efecto.

La memoria visual no ha sido estudiada anteriormente en pacientes con *FA* y ha recibido escasa atención en otras ataxias cerebelosas. El motivo reside, principalmente, en el componente motor de la mayoría de los tests que existen en el mercado. Sin embargo, nosotros hemos utilizado pruebas con una nula o mínima demanda motora, como son el Test de Pares Visuales Asociados, comentado en los párrafos anteriores, el *7/24 SRT* y la versión de elección múltiple del Test de Retención Visual de Benton (*VRT*). En su conjunto, la normal ejecución en estos tests, así como en el Test de *Span* Visual (*WMS-R*), indica la preservación de la memoria visual inmediata, recuerdo con demora y curva de aprendizaje visoespacial. Existen algunos estudios previos que han utilizado el *VRT* en otros tipos de ataxias cerebelosas, mostrando una ejecución alterada (Bracke-Tolkmitt et al, 1989; Daum et al, 1993). Sin embargo, en contraposición a la versión de elección múltiple que administramos nosotros, estos trabajos hacen referencia a una versión de la prueba que requiere ejecución grafomotora, por lo cual los resultados se confunden con un posible déficit constructivo y/o motor.

Resumiendo el estado de las funciones mnésicas, señalamos, en primer lugar, que los resultados indican la existencia de déficits, exclusivamente, en las tareas con material verbal. En segundo lugar, la alteración reside en los parámetros de memoria inmediata y capacidad de aprendizaje. Los pacientes retenían un menor número de elementos de información, tanto aislados como contextualizados, el nivel de mejora con la repetición era inferior y mostraban una elevada sensibilidad a la interferencia proactiva. No se objetivó un mayor olvido de la información ni un déficit específico en evocación espontánea. En tercer lugar, no mostraron dificultades en el aprendizaje asociativo. En su conjunto, este cuadro de alteraciones puede apuntar hacia una afectación del sistema mnésico temporomedial aunque, también, hacia una disfunción de tipo frontal. Sin embargo, al no producirse un deterioro del recuerdo con la demora, ni dificultades en la evocación espontánea, este cuadro carece de algunos de los componentes clásicos asociados a la afectación temporomedial y frontal, respectivamente.

Con respecto a la evaluación de **funciones visoperceptivas y visoespaciales**, independientes de demandas mnésicas y constructivas, administramos tareas como el Test de Orientación de Líneas (*JLOT*), el Test de Organización Visual (*HVOT*) y el Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*). Únicamente obtuvimos diferencias significativas en esta última prueba, lo cual refleja dificultades, fundamentalmente de índole visoperceptiva. Esta tarea requiere un procesamiento visual muy complejo, tanto por la propia demanda de reconocimiento de rasgos faciales, como por determinadas características de los estímulos. Se trata de fotografías en blanco y negro, de escasa nitidez, en algunos casos, y con determinados efectos ópticos, logrados a través de las condiciones de iluminación y ángulos de visión en las que se adquirieron. Es posible que el bajo rendimiento de los pacientes en este test responda al nivel de complejidad del procesamiento visual que requiere, más que al reconocimiento facial de manera específica. La ejecución en la prueba no correlacionó significativamente con la puntuación parcial obtenida en los ítems de trastornos oculomotores de la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa, lo cual indica que la mala ejecución no se puede atribuir a un déficit oculomotor.

El estudio del reconocimiento de caras (*FRT*) no cuenta con ningún antecedente en la literatura científica, en pacientes con ataxia cerebelosa. En cambio, con respecto al

estudio de la integración visoperceptiva, sí existen antecedentes en la utilización del *HVOT*, tanto en pacientes con *FA* (Botez-Marquard y Botez, 1993) como con otras patologías cerebelosas (Kish et al, 1994; Botez-Marquard y Botez, 1993; Arroyo-Anllo y Botez-Marquard, 1998), habiéndose obtenido resultados negativos, similares a los nuestros. Únicamente los pacientes (*ADCA*) neurológicamente más afectados, del estudio de Kish et al (1994), mostraron alteración en esta capacidad. En lo que se refiere al estudio de la orientación de líneas, no conocemos antecedentes de la utilización del *JLOT* en pacientes con *FA*, aunque sí se ha descrito un rendimiento muy alterado en un paciente con *IDCA*, estudiado por Akshoomoff et al (1992).

A pesar de la preservación de las habilidades visoperceptivas y visoespaciales más elementales, hemos objetivado, por tanto, déficits en el procesamiento visoperceptivo complejo. Este déficit se manifiesta en una tarea de reconocimiento facial, que no ha sido utilizado anteriormente en pacientes con ataxia cerebelosa, en general, ni en la Ataxia de Friedreich, en particular.

El Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*) es una tarea que, además de valorar las funciones visoespaciales y visoperceptivas, implica **habilidad constructiva y planificación**. La versión original de la prueba tiene un fuerte componente psicomotor, ya que limita considerablemente el tiempo permitido para realizar cada diseño y puntúa la rapidez de la ejecución. En nuestro estudio, ampliamos el tiempo estándar en un minuto extra para cada diseño (tiempo extenso) e, incluso, a algunos pacientes se les permitió seguir trabajando en los diseños durante otro minuto más (tiempo prolongado). Además, no se otorgaron bonificaciones temporales al puntuar la ejecución. El objetivo de estos cambios fue minimizar un posible efecto del déficit motor.

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 y el prolongado. Por tanto, las alteraciones observadas en la ejecución no se desvanecieron a pesar de eliminar las demandas de rapidez de la prueba. Al analizar, por separado, los diseños de cuatro y de nueve cubos, la significación estadística sólo se mantuvo en los diseños de mayor número de cubos. Este resultado podía deberse a la mayor complejidad visoperceptiva de los diseños de nueve cubos, por lo cual, también analizamos por separado los diseños considerados

visoperceptivamente más simples y más complejos (Lezak, 1995). Tal como predecíamos, desapareció la significación estadística en la comparación de los diseños más simples y se mantuvo en los más complejos. Sin embargo, estos resultados no eliminaban completamente un posible efecto de la demanda motora, ya que los diseños de mayor complejidad visoperceptiva están, mayoritariamente, formados por nueve cubos.

Para continuar profundizando en el estudio del componente motor de la tarea y, además, valorar otras variables que pudieran estar influyendo en el resultado obtenido, estudiamos, mediante análisis correlacionales, la relación de la ejecución en los diseños de nueve cubos con la tarea motora/manipulativa de control que habíamos diseñado, así como con el rendimiento en las tareas visoperceptivas y visoespaciales (*JLOT*, *FRT*, *HVOT*). La tarea de control, que exige manipulación de los cubos, aunque con mínimas demandas visoperceptivas y visoespaciales, no correlacionó con la ejecución en Cubos. La única correlación significativa se produjo entre Construcción de Cubos y *JLOT*. Cuanto mejor era el rendimiento en Orientación de Líneas, mejor era el rendimiento en Construcción de Cubos. A pesar de la existencia de esta relación, las diferencias en el *JLOT* no explicaban, por sí solas, la alteración en construcción de cubos, tal como se desprende del resultado del análisis de covarianza realizado.

En tres estudios anteriores de la Ataxia de Friedreich se ha objetivado también un rendimiento alterado al analizar la puntuaciones estándar de la prueba. Sin embargo, al utilizar puntuaciones sin bonificaciones temporales o sin límite de tiempo, desapareció la significación estadística de las diferencias con respecto a los controles normales (Fehrenbach et al, 1984; Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000). Según los autores, el déficit observado se podía atribuir al componente motor del test, aunque no pusieron realmente a prueba esta interpretación, ya que no relacionaron el rendimiento de los sujetos con otras tareas motoras, manipulativas o visoperceptivas/visoespaciales. Además, en estos mismos estudios, se informaba de un peor rendimiento de los pacientes, con respecto a los controles, en pruebas como el Test de Matrices Progresivas, la copia de la Figura Compleja de Rey (*CFT-Rey*) y el *Three-Dimensional Mental Folding Test*.

En resumen, los pacientes evidenciaron un bajo rendimiento en el Test de Construcción de Cubos, lo cual es indicativo de alteraciones en las habilidades visoconstructivas. El déficit no se puede explicar en términos de enlentecimiento o torpeza motora, por varios motivos. En primer lugar, los pacientes con mayor afectación motora no realizaron este test. En segundo lugar, no se tuvieron en cuenta las bonificaciones temporales de la prueba al valorar la ejecución. En tercer lugar, el hecho de permitir a los sujetos trabajar en los diseños durante un tiempo extra, no mejoró la ejecución de los pacientes hasta el punto de igualarla a la de los controles. En cuarto lugar, el tiempo invertido en la tarea motora de control no correlacionó significativamente con la ejecución en el test, ni eliminó su significación estadística al introducirla en el análisis como covariable.

El Test de Construcción de Cubos implica, además de las habilidades visoespaciales, la capacidad de autogenerar respuestas y de adaptar activamente unas estrategias utilizadas en los diseños más simples a los diseños más complejos (Botez-Marquard y Botez, 1993). Por una parte, la relación lineal objetivada entre la ejecución en el Test de Construcción de Cubos y el rendimiento en el Test de Orientación de Líneas (JLOT) muestra el componente visoespacial del déficit, apuntando hacia un síndrome de tipo parietal. Por otra parte, el hecho de que la alteración se restringiera a los diseños visoperceptivamente más complejos sugiere además la existencia de una alteración en la utilización adecuada de estrategias aprendidas, en la capacidad para programar y secuenciar una tarea visoconstructiva, flexibilidad para percibir los componentes aislados de una gestalt, así como para integrarlos de nuevo, de forma constructiva. Todas estas funciones se consideran, primordialmente, prefrontales.

Las **funciones premotoras** fueron evaluadas mediante dos procedimientos. En primer lugar, mediante la tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma), en la que los pacientes, tal y como cabe esperar en una prueba que requiere coordinación y programación motora, mostraron una ejecución alterada. En un mismo período de tiempo, los controles prácticamente duplicaron el número de secuencias alternantes correctas realizadas por los pacientes. La ejecución de ambas manos fue similar, sin que se observaran diferencias significativas entre ellas. En segundo lugar, en la tarea de *tapping* (*PC-Vienna System*) también objetivamos una peor ejecución de los pacientes, tanto en la realización de golpes simples como alternantes. El efecto del tipo de tarea no

fue significativo, de modo que la demanda de alternar los golpes de una mano y otra vs dar golpes con una misma mano, no supone un mayor deterioro en los pacientes que en los controles. Los resultados de ambas pruebas confirman la existencia de dificultades en regulación motora (programación y coordinación), características de la Ataxia de Friedreich.

En resumen, podemos decir que el perfil neuropsicológico de nuestra muestra de pacientes se caracteriza por un enlentecimiento generalizado, una reducción del *span* verbal o capacidad atencional, una disminución de la producción verbal divergente acorde a unas estrategias fonológicas de búsqueda activa de información almacenada, déficits en la adquisición y consolidación de la información verbal, que impide que los pacientes alcancen un nivel de rendimiento óptimo en la curva de aprendizaje, elevada sensibilidad a la interferencia verbal proactiva, alteraciones en el procesamiento visoperceptivo complejo, en las habilidades visoconstructivas y funciones premotoras. Si bien, el deterioro cognitivo es leve, afecta a diversos sistemas de funcionamiento intelectual, ampliamente distribuidos en el cerebro. En líneas generales, el perfil de afectación descrito es indicativo de un leve síndrome de tipo fronto-témporo-parietal.

Por una parte, nuestra propuesta está parcialmente recogida por Fehrenbach, Wallesch y Claus (1984) cuando apuntan la posibilidad de una relación entre los déficits neuropsicológicos observados y los lóbulos frontal y parietal. Sin embargo, estos autores no estudiaron los posibles déficits de memoria que pudieran implicar al lóbulo temporal, por lo cual no obtuvieron resultados en este sentido. Por otra parte, coincidimos también con los trabajos que informan de enlentecimiento en la velocidad del procesamiento de la información, aunque discrepamos con respecto a la conclusión, extraída por algunos autores, de que los pacientes con *FA* no muestran deterioro cognitivo en otras esferas (Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000). Consideramos que Botez-Marquard y Botez (1993) despreciaron algunos datos, que podrían ser indicativos de un síndrome fronto-témporo-parietal. De hecho, observaron un rendimiento significativamente inferior al de los controles normales en el Test de Matrices Progresivas de Raven (puntuación y tiempo de ejecución), en la copia de la Figura Compleja de Rey (precisión y tipo de copia) y, un deterioro de la ejecución en el Test de Construcción de Cubos, si bien este último resultado no se podía atribuir plenamente a una alteración visoconstructiva, al no descartarse el efecto del déficit en

coordinación motora. Por otro lado, si bien informaron de un rendimiento normal en la curva de aprendizaje verbal, no aportaron datos cuantitativos que justificaran y explicaran esta aseveración. En cualquier caso, los propios autores reconocen que su protocolo de exploración neuropsicológica estaba dirigido, especialmente, a estudiar el enlentecimiento mental y las funciones relacionadas con los lóbulos frontal y parietal. Tomaron en poca consideración las funciones temporales, con la consiguiente posibilidad de que determinados déficits se les hayan pasado desapercibidos. En un trabajo más reciente, White, Lalonde y Botez-Marquard (2000) pusieron un especial énfasis en el análisis de las funciones prefrontales, aunque omitiendo, de nuevo, el estudio de la memoria. Obtuvieron hallazgos de enlentecimiento, que no se acompañaba de una disfunción prefrontal importante. No obstante, debemos señalar que informan de un peor rendimiento en la condición de cambio de foco atencional, introducida en el Test de Stroop, y enlentecimiento en la resolución de los problemas de la Torre de Hanoi.

4.2. HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN

El estudio del *patrón de afectación morfológico*, a nivel de SNC, es un objetivo fundamental en este trabajo de investigación. Por una parte, porque nos acerca a una descripción más completa de la enfermedad. Por otro lado, la valoración cuantitativa de la atrofia cerebelosa y análisis de su relación con las alteraciones neuropsicológicas descritas, nos permitirá abordar el análisis de las consecuencias neuropsicológicas de la degeneración del cerebelo y sus conexiones, en la Ataxia de Friedreich.

El análisis de la afectación morfológica en la *FA* ya ha sido planteado en otros estudios, aunque son muy escasos los que utilizan la técnica de RM y sólo conocemos un trabajo en el que se realiza una valoración cuantitativa de la atrofia de las estructuras de la fosa posterior (Wüllner et al, 1993), mientras que la atrofia supratentorial siempre se ha valorado cualitativamente. En cambio, el estudio de la relación entre la atrofia cerebelosa/cerebral y las alteraciones neuropsicológicas, cuyos resultados expondremos más adelante, no ha sido abordado con anterioridad.

El análisis de los parámetros de atrofia en RM, reflejó diferencias significativas con respecto al grupo de control en las medidas de superficie del vermis, hemisferios cerebelosos y médula espinal. Las medidas de la protuberancia y parámetros de atrofia supratentorial no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados nos indican que, como grupo, los pacientes de nuestro estudio presentan degeneración cerebelosa y espinal, sin indicios de afectación del puente cerebral, cuerpo calloso y hemisferios cerebrales.

Únicamente un grupo de investigación ha realizado con anterioridad un análisis estadístico, contrastando las medidas de atrofia de los pacientes con las de un grupo de control neurológicamente normal. Las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística, aunque se informó de tendencias en el sentido esperado, esto es, a la atrofia del cerebelo y tronco cerebral, y a la dilatación del IV ventrículo (Wüllner et al, 1993). Es posible que el reducido número de pacientes de su estudio (N=7), así como haber incluido en el grupo de control sujetos de edad muy avanzada, haya podido contribuir a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas. En este sentido, diversos estudios de RM han puesto de manifiesto la existencia de

correlaciones negativas entre la edad y el tamaño del cerebelo, en sujetos neurológicamente normales (Raz, 1996).

Por otra parte, se han utilizado procedimientos cualitativos para valorar la **atrofia cerebelosa** en RM. El método más frecuente es la valoración subjetiva, aunque también se ha recurrido a una discretización de las medidas cuantitativas, estableciendo puntos de corte que discriminan entre la presencia y la ausencia de atrofia. Este tipo de análisis permite, principalmente, determinar la frecuencia con la que se observa afectación cerebelosa *in vivo* en este tipo de pacientes. En este sentido, nosotros analizamos el porcentaje de pacientes con atrofia en las medidas de superficie cerebelosas, tomando como criterio de alteración el valor que se alejaba en dos desviaciones estándar ó más de la media del grupo de control. De este modo, identificamos atrofia vermiana en un 67% de los casos y afectación de los hemisferios cerebelosos en un 50%. La atrofia de los hemisferios cerebelosos siempre se producía en combinación con atrofia vermiana, mientras que un 17% de los pacientes mostraba atrofia del vermis, sin indicios de afectación hemisférica cerebelosa. En conjunto, podemos concluir que, en nuestra muestra de pacientes con *FA*, hemos identificado a un subgrupo mayoritario de pacientes con atrofia cerebelosa (67%) y un subgrupo minoritario sin atrofia cerebelosa (33%).

El hallazgo de una elevada proporción de pacientes con atrofia cerebelosa es congruente con la mayoría de las publicaciones recientes en este campo de estudio (Giroud et al, 1994; De Michele et al, 1995, 1998; Riva y Bradac, 1995), aunque contrasta con los resultados negativos informados por Klockgether y sus colaboradores (Wüllner et al, 1993). Ninguna de las medidas cerebelosas de los pacientes con *FA* estudiados por este grupo de investigación cumplía con el criterio de alteración que, por otra parte, es similar al nuestro.

La degeneración de la médula espinal es una de las principales características anátomo-patológicas del SNC en la Ataxia de Friedreich. Nosotros objetivamos **atrofia de la médula espinal cervical** en ocho pacientes, lo cual supone el 80% de los pacientes en que se pudo valorar este parámetro. Este resultado es compatible con la afectación mayoritaria de médula espinal informada en otros estudios de RM (Wüllner et al, 1993; De Michele et al, 1995; Riva y Bradac, 1995). Queremos destacar que los

dos pacientes en los que no se pudo realizar una valoración cuantitativa, debido a consideraciones técnicas, mostraban una atrofia espinal muy llamativa bajo una inspección visual/subjetiva.

Como grupo, los pacientes de nuestra muestra de estudio no mostraron indicios de atrofia del puente, del cuerpo caloso ni de los hemisferios cerebrales, aunque algunos pacientes aislados presentaban atrofia en esta última variable (25%). No podemos descartar que pudieran apreciarse cambios estructurales menores, con el uso de otras metodologías de valoración de neuroimagen. En el caso de la valoración del diámetro del puente, hemos utilizado el mismo método lineal que usaron Hirono et al (1991). Descartamos una valoración planimétrica como la que utilizara el grupo de Klockgether y sus colaboradores (Wüllner et al, 1993; Fetter et al, 1994; Bürk et al, 1996), debido a su menor fiabilidad inter-evaluadores.

Con respecto a la atrofia supratentorial, optamos por realizar una valoración planimétrica, en vez de volumétrica, debido a las características técnicas de las placas de neuroimagen, así como del sistema de procesamiento de imagen del cual disponemos. La proporción de tejido y de líquido cefalorraquídeo en cada uno de los tres cortes seleccionados, compartía un 85% y un 87% de varianza común, respectivamente. Con ello queremos decir que en la valoración de la atrofia supratentorial generalizada, los resultados obtenidos en los diferentes cortes transversales constituyeron un único factor, esto es, los tres cortes son equivalentes en las mediciones realizadas. Los estudios anteriores de RM en *FA*, han utilizado valoraciones exclusivamente subjetivas de atrofia supratentorial (Ormerod et al, 1994; De Michele et al, 1995, 1998). Este tipo de acercamiento se puede considerar inadecuado o, al menos, poco sensible en la investigación neuropsicológica, a pesar de ser muy útil para otro tipo de aplicaciones clínicas (Schultz y Chakraborty, 1996). A pesar de los sistemas de valoración empleados en los estudios previos, los resultados obtenidos son equiparables a los nuestros, en el sentido de que también han mostrado resultados indicativos de preservación estructural supratentorial o, en todo caso, evidencias de atrofia en una minoría de pacientes con *FA*.

A partir del conjunto de datos de RM podemos establecer los patrones de afectación morfológica de nuestros pacientes, tal como lo hicieran Klockgether y sus

colaboradores (Wüllner et al, 1993). Teniendo en cuenta los dos casos con atrofia espinal en los que la valoración fue cualitativa, podemos decir que un 50% de los pacientes presentaba atrofia espinocerebelosa, un 33% atrofia espinal y un 17% atrofia cerebelosa pura. Por tanto, la característica morfológica más frecuente es la afectación conjunta de la médula espinal y el cerebelo, seguida de la atrofia espinal y, finalmente, de la atrofia cerebelosa pura.

Realizamos un estudio correlacional con objeto de establecer posibles relaciones entre las medidas de atrofia. En este sentido, observamos que existe una correlación positiva y significativa entre la atrofia del vermis y la de los hemisferios cerebelosos, así como entre los diferentes parámetros de afectación supratentorial. Sin embargo, no existía ninguna relación significativa entre la atrofia cerebelosa y la atrofia supratentorial. Este hallazgo, junto con la ausencia de diferencias significativas en los parámetros de atrofia supratentorial implica que, en nuestra muestra de pacientes, la degeneración del cerebelo no se acompaña de afectación difusa supratentorial. Por otra parte, las medidas del puente y de la médula espinal tampoco correlacionaron significativamente con ninguna otra medida, incluida la atrofia cerebelosa. La ausencia de relación entre la degeneración de unas estructuras y otras tiene implicaciones para determinar cuáles son los mecanismos por los que se producen los cambios patológicos. Los resultados sugieren que el daño del cerebelo y de la médula espinal son independientes, esto es, que no es la pérdida de aferencias espinales lo que produce degeneración cerebelosa. Tal como señalan Wallesch y Bartels en un estudio de revisión, aún no se ha podido establecer si existe una relación causa-efecto entre estos dos fenómenos anátomo-patológicos (Wallesch y Bartels, 1997). Nuestros resultados no apoyan la hipótesis de una relación causal, aunque tampoco pueden dar una respuesta definitiva a esta polémica.

Los trabajos de *neuroimagen funcional* en la Ataxia de Friedreich se han centrado, mayoritariamente, en estudiar posibles defectos de perfusión cerebelosa y/o cerebral. Sin embargo, no se ha abordado, anteriormente, el estudio de las relaciones entre la perfusión de las diferentes regiones cerebrales y la perfusión y atrofia cerebelosas. Nosotros hemos realizado este tipo de análisis, el cual nos permite ahondar en los cambios cerebrales distales que se dan conjuntamente con la afectación

cerebelosa que, por tanto, nos pueden ayudar a explicar las alteraciones neuropsicológicas que ésta conlleva.

Una observación inicial de los resultados cuantitativos obtenidos con la técnica de *SPECT* y su correspondiente representación gráfica, indica que ninguno de los pacientes muestra el patrón de perfusión que caracteriza a la población neurológicamente normal, con una región de máxima adquisición en el cerebelo. Además, sugiere la presencia de dos comportamientos distintos, dentro del grupo de pacientes. En algunos sujetos la **perfusión del cerebelo** es considerablemente inferior a la del resto de regiones de interés, mientras que en otros, la perfusión de esta estructura está relativamente preservada.

Los estudios de neuroimagen funcional, realizados por otros autores, han mostrado hipoactividad cerebelosa en un número variable de casos con *FA* (Botez et al, 1991a; De Michele et al, 1998; Giroud et al, 1994; Junck et al, 1994). Nosotros no podemos aportar datos directos respecto a este tipo de análisis, ya que no disponemos de un grupo de control, como referencia de normalidad. Sin embargo, si nos atenemos a la acumulación de datos existentes en la literatura científica, unánimes en cuanto al registro de un elevado flujo sanguíneo en el vermis cerebeloso de los sujetos normales, así como a los datos de los tres casos normales estudiados, podemos concluir que los pacientes de nuestro estudio presentaban evidencias de hipoactividad cerebelosa. Sin embargo, esta hipoactividad se encontraba en los límites de la normalidad en unos casos y era, en cambio, muy marcada en otros. En este sentido, nuestros resultados confirman la variabilidad descrita por otros autores.

La perfusión cerebelosa en nuestros pacientes estaba íntimamente asociada a la atrofia de esta estructura, tal como indican las correlaciones existentes 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. Sin embargo, es un fenómeno que ha recibido poca atención por parte de otros investigadores. En algunos trabajos no se ha analizado explícitamente, debido al reducido número de sujetos estudiados, mostrando los datos individuales una relación poco consistente (Botez et al, 1991a; Giroud et al, 1994). Otros investigadores han obtenido evidencias de correlaciones positivas entre el grado de atrofia cerebelosa

en RM y la hipoperfusión cerebelosa en *SPECT*, sin embargo se trataba de un 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). Por último, Gilman, Junck y colaboradores son los únicos que han abordado directamente esta cuestión en pacientes con *FA*, mediante procedimientos cuantitativos de valoración de la neuroimagen funcional y estructural. También aportaron evidencias de correlaciones positivas entre el grado de atrofia cerebelosa en TAC y el hipometabolismo, registrado con *PET* (Junck et al, 1994). Si bien sus técnicas son diferentes a las nuestras, obtuvieron resultados similares.

Con respecto a las **otras regiones de interés** analizadas, no podemos extraer conclusiones acerca del nivel de actividad neuronal, ya que existe una gran variabilidad metodológica en los estudios existentes con sujetos normales, en relación a la delimitación de las diferentes regiones de interés, selección de los cortes, métodos de cuantificación y normalización, etc. Por ello, nos limitaremos a describir las relaciones existentes entre la perfusión y atrofia cerebelosas y los parámetros de perfusión regional relativa extra-cerebelosos. Esto es, valoraremos la posible existencia de un concomitante de afectación distal de la degeneración cerebelosa.

Objetivamos una fuerte correlación negativa y significativa entre la perfusión cerebelosa y la de la región frontal inferior, así como una correlación positiva con la región tétoro-occipital media. Por tanto, una baja perfusión cerebelosa se asocia a una relativamente alta perfusión frontal y una relativamente baja perfusión tétoro-occipital, mientras que una alta perfusión cerebelosa se acompaña de una baja perfusión frontal y una alta perfusión tétoro-occipital relativas. Existen, por tanto, dos patrones diferenciados de distribución del flujo sanguíneo, que no se limitan al cerebelo, sino que abarcan a un mayor número de regiones cerebrales.

Realizamos también análisis correlacionales para poder determinar la existencia de una relación lineal entre los parámetros de perfusión supratentorial y la atrofia cerebelosa. Observamos que el tamaño del cerebelo correlacionaba positivamente con la perfusión de la región frontal inferior y negativamente con la región tétoro-occipital media. Esto es, cuanto mayor es la atrofia cerebelosa, mayor es la perfusión frontal

relativa y menor la perfusión témporo-occipital relativa. Esta relación es la misma que la que obtuvimos con respecto a la perfusión cerebelosa, descrita en el párrafo anterior.

Las dos regiones supratentoriales cuya perfusión relativa est  relacionada con la del cerebelo, se encuentran localizadas en el mismo corte transaxial (C3). Este corte está realizado a la altura de la rodilla del cuerpo caloso, ganglios basales, cápsula interna, tálamo y astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales (Anexo 3). La región frontal abarca lateralmente el opérculo frontal, circunvoluciones frontales media y superior; medialmente los *giros* cingulado anterior y frontal superior. En definitiva, las primeras se corresponden con el área de Broca y con áreas de asociación prefrontales, mientras que el *giro* cingulado forma parte del córtex frontal paral mbico. La región témporo-occipital es mucho más extensa; lateralmente abarca las circunvoluciones temporales superior y media, y el polo occipital; medialmente, abarca el *giro* cingulado posterior, cisura calcarina, hipocampo e  nsula. Estas regiones constituyen la corteza auditiva, área de Wenicke, áreas de asociación polimodales, corteza visual y sistema límbico temporomedial.

Ninguna de las *ROIs* de la *SPECT* relacionadas con el cerebelo, constituyen áreas del córtex sensitivomotor fronto-parietal, tal como hubiera sido de esperar, teniendo en cuenta las conexiones tradicionalmente establecidas con dichas regiones. Sin embargo, nuestros resultados son compatibles con los hallazgos anatómicos recientes que sugieren la existencia de conexiones bidireccionales entre el cerebelo y áreas de asociación del córtex prefrontal dorsolateral y dorsomedial, región temporal superior, córtex parahipocampal posterior y *giro* cingulado (Middleton y Strick, 1994; Schmahmann, 1991, 1996; Schmahmann y Pandya, 1993, 1995, 1997; Schmahmann y Sherman, 1998). En su conjunto, estos hallazgos constituyen evidencias del sustrato anatómico subyacente a la intervención del cerebelo en las funciones cognitivas superiores. Estas relaciones, directas e inversas, entre la afectación metabólica y estructural del cerebelo y la perfusión regional supratentorial dan apoyo a la hipótesis de la intervención del cerebelo en funciones asociadas al lóbulo frontal y temporal, tal como sugirieron los resultados neuropsicológicos obtenidos.

El hallazgo de que la atrofia e hipoperfusión cerebelosas se acompañan de una **reducción del flujo sanguíneo** en determinadas regiones cerebrales, concretamente

témporo-occipitales, se puede explicar por un fenómeno de diasquisis. Se han hipotetizado diferentes vías anátomo-funcionales explicativas de este fenómeno, tales como la vía dentado-tálamo-cortical o una vía dopaminérgica dentado-nigro-estriada, pudiendo ser la diasquisis cerebelo-cerebral consecuencia de una depresión metabólica transneuronal (Botez et al, 1991a). 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).

Se ha puesto de manifiesto, en estudios anteriores, la hipoperfusión de diferentes regiones cerebrales corticales, principalmente parietales y temporales (Botez et al, 1991; De Michele et al, 1998). Es especialmente interesante el trabajo de De Michele y colaboradores ya que, además de comparar la perfusión cerebral de un grupo de pacientes con *FA* con una muestra de control, es el único en el que se han estudiado explícitamente las relaciones entre la perfusión cerebelosa y cerebral. No obstante, debemos señalar que al realizar este segundo análisis, no estudiaron de forma aislada al grupo de pacientes con *FA*, sino que hacían referencia a una muestra de pacientes heterogénea, que incluía a otros tipos de ataxia.

Analizaron la diasquisis cerebelo-cerebral mediante el análisis de correlaciones entre el resultado de sustraer el flujo cerebeloso derecho del flujo sanguíneo del hemiserebelo izquierdo y el resultado de la sustracción del flujo cerebral izquierdo del derecho. No obtuvieron resultados significativos, por lo cual concluyen que los pacientes no presentaban indicios de diasquisis cerebelo-cerebral cruzada (De Michele et al, 1998). Considerando la complejidad de las conexiones ipsi- y contralaterales, de tipo aferente y eferente, así como la bilateralización de la atrofia cerebelosa, nosotros optamos por no analizar la diasquisis cerebelo-cerebral, mediante un análisis de relaciones cruzadas. Por otra parte, no promediamos las diferentes regiones cerebrales de cada hemisferio cerebral debido a la posibilidad de que existan relaciones funcionales recíprocas entre unas regiones y otras.

En resumen, hemos demostrado que existe una relación directa entre el tamaño y la perfusión del cerebelo y la perfusión bilateral de una región cerebral específica y distante, concretamente la región témporo-occipital media. Si bien existen antecedentes

de hipoperfusión cerebral regional en la *FA*, no se ha objetivado anteriormente su vinculación con el deterioro cerebeloso.

Por otra parte, el hecho de que una mayor atrofia e hipoperfusión cerebelosas concurren con un relativo **incremento del flujo sanguíneo** en la región **frontal inferior**, no se puede explicar por los mecanismos clásicos de diasquisis. Sin embargo, tal como veremos a continuación, la revisión de la literatura muestra algunos antecedentes de relaciones inversas entre regiones cerebelosas y cerebrales anatómicamente distantes.

El grupo de investigación de Gilman obtuvo hallazgos de hipermetabolismo cortical y de ganglios basales en los pacientes con *FA*. Observaron, sin embargo, que el patrón de afectación variaba en función de la gravedad neurológica y discapacidad del paciente. Mientras que los pacientes con un deterioro físico leve mostraban hipermetabolismo generalizado, tanto cerebeloso como cerebral, los pacientes más incapacitados, a pesar de que presentaban hipermetabolismo en ganglios basales y corteza cerebral, mostraban niveles metabólicos inferiores a los controles en el cerebelo, tálamo, mesencéfalo y puente (Gilman et al, 1990; Junck et al, 1994). El patrón funcional de este último subgrupo de pacientes indica, por tanto, la existencia de una relación inversa entre el índice metabólico de la glucosa en el cerebelo y el de los ganglios basales y corteza cerebral. En cambio, en el subgrupo de afectación leve, la relación entre la perfusión de unas regiones y otras es positiva. Este grupo de investigación no aportó información acerca de la relación con la afectación estructural del cerebelo, ni tampoco parcelaron la perfusión de la corteza cerebral, sino que valoraron la actividad cortical cerebral, en su conjunto. Probablemente este tipo de análisis no tenga mucho sentido, si tenemos en cuenta las relaciones directas e inversas objetivadas por nosotros. Es decir, el promedio cortical, puede ser el mismo para un sujeto con elevada perfusión frontal y baja perfusión tèmpero-occipital, como para un sujeto con baja perfusión frontal y elevada perfusion tèmpero-occipital.

Según el grupo de Gilman es posible que los pacientes con *FA* que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad muestren un incremento generalizado de la velocidad del metabolismo de la glucosa en el SNC, y que ésta disminuya, de forma no-uniforme, a medida que progresa el trastorno. Hipotetizaron que 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. Tal como veremos más adelante, nosotros no obtuvimos evidencias de que el patrón de perfusión cerebelo-cerebral se relacione con la progresión clínica de la enfermedad.

La relación entre la hiperactividad metabólica y un defecto bioquímico intrínseco a la enfermedad está pendiente de recibir una confirmación experimental. Gilman, Junck y colaboradores sugirieron la posibilidad de que las anomalías mitocondriales pudieran explicar, de alguna manera, sus hallazgos. Desde que se descubriera el defecto genético subyacente a la Ataxia de Friedreich, se ha recurrido, en varias ocasiones, a la hipótesis mitocondrial para explicar las alteraciones patofisiológicas que le son propias. El gen X25, del cromosoma 9, es el responsable de la codificación de la frataxina, una proteína que podría ser la encargada de regular el transporte mitocondrial del hierro (Forrest et al, 1998). Se ha hipotetizado que la Ataxia de Friedreich es el resultado de la acumulación de hierro en la mitocondria, lo cual conlleva un exceso en la producción de radicales libres, ocasionando el daño y la muerte celular (Beal, 1999; Delatycki et al, 2000). Existen, incluso, algunas evidencias *in vivo* de acumulación de hierro en el núcleo dentado (Waldvogel et al, 1999).

En resumen, existen antecedentes tanto de hipoactividad como de hiperactividad cerebral regional en pacientes con *FA*. Sin embargo, las relaciones con la afectación cerebelosa han sido escasamente estudiadas, a pesar de que el cerebelo y sus conexiones tienen un papel primordial en este trastorno. Existen algunas evidencias de relaciones directas e inversas, aunque en ninguno de los trabajos revisados se ha obtenido un resultado como el nuestro, que sugiere hiperactividad relativa de unas regiones cerebrales e hipoactividad de otras, en relación con la afectación del cerebelo. El principal motivo podría residir en que se ha analizado como un todo, bien la corteza o bien un hemisferio cerebral (Junck et al, 1994; De Michele et al, 1998).

En el estado de conocimiento actual, no podemos darle una explicación a la existencia de relaciones directas del cerebelo con unas regiones e inversas con otras. Sin embargo, existen algunas hipótesis explicativas planteadas a partir de los resultados obtenidos en estudios basales de pacientes con lesiones cerebelosas focales, así como en

estudios de neuroimagen funcional con activación en sujetos neurológicamente normales.

Con respecto al estudio de la actividad cerebral basal en pacientes con lesiones cerebelosas focales, se han descrito hallazgos de amplias regiones de hipoperfusión cerebral bilateral, a la vez que hiperperfusión de regiones pertenecientes al circuito ganglios basales-tálamo-córtex frontal (Sönmezoglu et al, 1993; Mariën et al, 1996). Se ha hipotetizado que la hiperperfusión cerebral regional podría ser el resultado de una desinhibición ocasionada por la reducción del *input* cerebeloso procedente de la vía dopaminérgica nigroestriatal, que se acepta, generalmente, que es de carácter inhibitorio (Snider et al, 1976; Sönmezoglu et al, 1993). Sin embargo, tanto el análisis de esta hipótesis neuroquímica así como otras que se encuentran en fase de estudio, han mostrado, por el momento, resultados poco concluyentes (Barbeau, 1978; Botez et al, 1989c, 1991b, 1996, 1998). Posiblemente, concurren múltiples alteraciones neuroquímicas en la *FA*, que dificultan considerablemente la interpretación de cualquier resultado (Botez et al, 1998).

También se ha descrito una relación inversa en el patrón de activación de diferentes áreas cerebrales en relación con determinadas tareas cognitivas de componente ejecutivo (Frith et al, 1991; Berman et al, 1995; Schlösser et al, 1998). Existen hallazgos de un incremento de actividad en la región prefrontal y cerebelo, a la vez que un decremento en regiones cerebrales posteriores, aunque las *ROIs* implicadas varían, considerablemente, en función de las demandas específicas de la tarea. En cualquier caso, este tipo de resultados ha llevado a algunos autores a sugerir la existencia de relaciones funcionales recíprocas entre unas áreas y otras.

Las posibles explicaciones fisiológicas de la supresión o desactivación de determinadas regiones cerebrales durante la realización de tareas en las que, teóricamente, intervienen se encuentran en fase de estudio (Schlösser et al, 1998). No obstante, algunas limitaciones de los actuales procedimientos de neuroimagen funcional frenan los avances en este campo. Por un lado, las técnicas existentes no detectan la polaridad de la actividad neural (excitación o inhibición) y, por otro, carecen de especificidad química (Sergent, 1994).

Llegados al punto en que nos encontramos, los datos de neuroimagen han revelado la existencia de dos grupos de pacientes en función de la presencia de atrofia cerebelosa, dos patrones diferentes de perfusión sanguínea cerebral y una relación entre ambos grupos de factores. Como consecuencia de esta cadena de acontecimientos, nos planteamos la pregunta de si los diferentes parámetros que constituyen los patrones de flujo sanguíneo permitían discriminar entre pacientes con atrofia cerebelosa y pacientes sin atrofia. La respuesta fue afirmativa: las variables de perfusión sanguínea del cerebelo, de la región frontal inferior y de la región tèmpero-occipital media constituyeron una función que discriminaba el subgrupo estructural/anatómico de pertenencia, clasificando correctamente al 90% de los pacientes. Una perfusión tèmpero-occipital y cerebelosa relativamente alta y una perfusión de la región frontal inferior baja, predice la pertenencia al sub-grupo de “no-atrofia cerebelosa”. En cambio, la perfusión tèmpero-occipital y cerebelosa relativamente baja y la perfusión frontal inferior alta, predice que el sujeto pertenece al sub-grupo “atrofia cerebelosa”.

Existe, por tanto, una correspondencia anatómica y funcional, que nos permite hablar de **dos perfiles de afectación cerebelo-cerebral** en los pacientes con Ataxia de Friedreich estudiados. Esta correspondencia se cumple en el 90% de los casos en que disponemos de ambos tipos de datos. Este porcentaje se reduce al 75% de la muestra total, al incluir en el conteo a los dos pacientes de los cuales no disponemos de los resultados de *SPECT*.

4.3. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN Y LOS RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

La integración de los datos de neuroimagen con los resultados neuropsicológicos es un punto clave de nuestra investigación, porque nos permitirá aportar algo al controvertido estudio de las funciones no motoras asociadas al cerebelo. No conocemos ningún trabajo previo, con ataxias cerebelosas, en el que se hayan relacionado las variables neuropsicológicas con el estudio planimétrico en RM, ni con parámetros de actividad cerebral.

Al analizar la relación entre los parámetros de atrofia en RM y los resultados neuropsicológicos, obtuvimos correlaciones significativas y positivas entre el tamaño del cerebelo y la ejecución en el Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*, diseños de nueve cubos), Test de Memoria Lógica (*WMS-R*, recuerdo inmediato) y tarea de *tapping* alternante, así como una tendencia a la significación con la tarea de *tapping* simple (*PC-Vienna System*). También se puso de manifiesto una correlación significativa y negativa con el tiempo de reacción (*PC-Vienna System*). Estos resultados evidencian que la atrofia del cerebelo está relacionada con las alteraciones objetivadas en habilidades visoconstructivas, memoria verbal inmediata, funciones premotoras y enlentecimiento. No obtuvimos evidencias de que estas funciones estuvieran relacionadas con otros parámetros de alteración estructural.

El rendimiento en los últimos ensayos de la curva de aprendizaje verbal (*CVLT*) correlacionaba positiva y significativamente con la proporción parénquima cerebral/intracráneo y con el tamaño del cuerpo caloso. Cuanto mayor es la proporción de tejido cerebral en los cortes transversales y mayor es el tamaño del cuerpo caloso, mejor es la ejecución en la prueba. Por lo tanto, el bajo rendimiento de los pacientes en los últimos ensayos de la curva de aprendizaje verbal está relacionado con las variaciones individuales en estas medidas de afectación cerebral difusa. Recordemos que, a pesar de que como grupo no se objetivó atrofia supratentorial, un 25% de los pacientes mostraba alteraciones en alguno de los parámetros que la valoran.

No se objetivaron correlatos anatómicos para las demás alteraciones cognitivas. Esto es, las alteraciones en fluidez verbal ante consignas fonéticas, *span* verbal (Test de

Dígitos), interferencia proactiva verbal (*CVLT*) y reconocimiento de caras (*FRT*) no se relacionaron significativamente con ninguno de los parámetros de atrofia valorados.

La valoración conjunta de la afectación estructural y neuropsicológica, así como el análisis de la relación entre ambas, es pionero en el campo de estudio de la Ataxia de Friedreich. Los únicos trabajos que han tratado, con anterioridad, ambos aspectos de la enfermedad son los realizados por Botez-Marquard, Botez y otros miembros de su grupo de investigación (Botez-Marquard y Botez, 1993; White et al, 2000). Sin embargo, tienen pocos puntos en común con el nuestro. En primer lugar, utilizaron la TAC como técnica de valoración radiológica de la atrofia de estructuras de la fosa posterior. En segundo lugar, el método de valoración de la atrofia era subjetivo. En tercer lugar, no establecieron ningún tipo de relación empírica entre la alteración estructural y cognitiva, aunque sí especularon acerca de una posible relación entre la gravedad de la atrofia cerebelosa y el grado de deterioro neuropsicológico, al comparar a los pacientes con *FA* con los pacientes con *OPCA*. Las limitaciones descritas con respecto al método de valoración de la neuroimagen y el hecho de no analizar las relaciones entre los resultados, las superan en otros estudios, realizados con pacientes con *OPCA*. El método de valoración del cerebelo seguía siendo subjetivo, aunque realizaron medidas lineales de otros parámetros. Algunos de los resultados más consistentes que obtuvieron con estos pacientes fueron la relación entre la atrofia del mesencéfalo y el enlentecimiento de los TR (Botez et al, 1993), así como entre la dilatación del IV ventrículo y una serie de alteraciones cognitivas en memoria verbal, conceptualización, organización secuencial, funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, que los autores consideran compatibles con un síndrome frontoparietal (Botez-Marquard et al, 1996). No obstante, también podría considerarse que conllevan un componente de disfunción temporal. En este sentido, sus resultados son, parcialmente, acordes a los nuestros.

El interés de otros autores ha estado centrado en diferenciar las alteraciones neuropsicológicas que se relacionan con la atrofia del cerebelo de las que acompañan a la atrofia del tronco cerebral (Hirono et al, 1991; Daum et al, 1993a). Esta polémica tiene sentido si tenemos en cuenta el gran solapamiento que se produce en la afectación de estas estructuras, principalmente en las *ADCA* e *IDCAs*. Por el momento, no se ha llegado a un consenso, porque mientras que unos autores concluyen que la afectación

del tronco cerebral no tiene repercusión en las alteraciones neuropsicológicas (Hirono et al, 1991), otros autores afirman que si la atrofia cerebelosa no se acompaña de atrofia del tronco, no se objetivan alteraciones neuropsicológicas, al menos en memoria, aprendizaje, funciones ejecutivas y habilidades visoconstructivas (Daum et al, 1993a). En nuestro estudio, no hemos objetivado alteraciones del tronco cerebral, al menos a nivel del puente. A pesar de ello, sí hemos observado que los pacientes presentan alteraciones cognitivas, relacionadas con el cerebelo e independientes de variaciones en los parámetros supratentoriales y del puente. En este sentido, podemos decir que nuestros resultados contradicen las conclusiones extraídas por Daum y sus colaboradores.

En definitiva, nuestros resultados indican que las alteraciones neuropsicológicas en memoria verbal inmediata, funciones visoconstructivas, funciones premotoras y enlentecimiento son mayores cuanto mayor es el grado de atrofia cerebelosa. En cambio, las dificultades en la curva de aprendizaje verbal están relacionadas con los parámetros de atrofia cortical y dilatación ventricular supratentorial.

Teniendo en cuenta la estrecha relación existente entre la atrofia cerebelosa y el patrón de perfusión correspondiente (hipoperfusión cerebelosa y tèmoro-occipital e hiperperfusión frontal), era de esperar que las alteraciones neuropsicológicas asociadas a la alteración estructural también lo estuvieran con respecto a esta distribución del flujo sanguíneo. Lo comprobamos mediante análisis correlacionales y obtuvimos correlaciones significativas con las mismas variables neuropsicológicas relacionadas con la atrofia cerebelosa y en el mismo sentido. Esto es, cuanto mayor es el ajuste con el patrón de perfusión discriminante indicativo de atrofia cerebelosa, peor rendimiento en la tarea de Construcción de Cubos, Test de Memoria Lógica, tiempo de reacción, tareas de *tapping* y Tarea de Aprendizaje Premotor. Esta última relación con el aprendizaje premotor no se pudo objetivar en relación con la atrofia cerebelosa, aunque va en la misma línea que las demás pruebas premotoras.

No obtuvimos otros correlatos de interés entre la afectación neuropsicológica y los parámetros de perfusión sanguínea. Únicamente, observamos algunas relaciones dispersas con respecto a las medidas del *CVLT*, aunque no aportaban nada con respecto a la relación, descrita anteriormente, entre esta prueba y la afectación estructural difusa.

Podemos concluir que la degeneración cerebelosa y el patrón de perfusión cerebelo-cerebral indicativo de hipoperfusión cerebelosa y témporo-occipital e hiperperfusión frontal inferior están relacionados con un mayor déficit en funciones visoconstructivas, mnésicas, premotoras y un enlentecimiento más marcado.

4.4. CORRELATOS CLÍNICOS

Evidentemente, la siguiente pregunta que nos planteamos fue la de si los dos patrones de afectación cerebelo-cerebral y sus correlatos neuropsicológicos se corresponden a diferentes momentos de la progresión de la enfermedad. ¿Existe alguna relación entre la gravedad del cuadro neurológico y el deterioro cerebelo-cerebral y neuropsicológico?

Por una parte, objetivamos una correspondencia entre las variables clínicas y algunas de las funciones neuropsicológicas alteradas, concretamente el tiempo de reacción, funciones premotoras, memoria verbal inmediata y reconocimiento de caras. En general, esta relación va en el sentido esperable, es decir, el comienzo precoz de los síntomas neurológicos, una larga duración de los mismos y una mayor gravedad neurológica actual van asociados a un mayor déficit neuropsicológico.

También es llamativo el hecho de que las alteraciones en el *span* verbal, aprendizaje verbal, interferencia proactiva, fluidez verbal y habilidades visoconstructivas sean independientes de estos factores clínicos. Este resultado sugiere que están presentes desde el comienzo de la enfermedad, independientemente del deterioro físico y neurológico. Nuestra muestra no cuenta con pacientes asintomáticos, por lo cual no podemos comprobar si la aparición de estos déficits cognitivos es previa a la manifestación neurológica. No cabe duda de que sería interesante poder evaluar a los pacientes desde antes de la aparición de los síntomas, así como poder realizar un estudio de seguimiento neuropsicológico. De esta manera se podrían extraer conclusiones más precisas acerca de la evolución y progresión del deterioro que sufren estos pacientes. A pesar del interés del tema, no existen estudios longitudinales en este campo de estudio.

Además de la inexistencia de estudios longitudinales, tampoco se ha analizado, con anterioridad, la relación entre los parámetros clínicos y neuropsicológicos en la *FA*. Por tanto, no disponemos de referentes directos para poder comparar nuestros resultados. Al igual que hemos hecho en ocasiones anteriores, comentaremos los resultados obtenidos en el estudio de otros tipos de ataxias cerebelosas heredodegenerativas. En este sentido, algunos autores informan de una ausencia de relación entre las variables neuropsicológicas y la duración y gravedad clínica de la

enfermedad (Grafman et al, 1992; Appollonio et al, 1993) o de una relación circunscrita a aspectos muy concretos de determinadas tareas de recuerdo y fluidez verbales (Bürk et al, 1999). Otros autores, en cambio, informan de una relación significativa y positiva del deterioro cognitivo, en general, y de las funciones del sistema de control ejecutivo, en particular, con la gravedad neurológica actual del paciente (Kish et al, 1988, 1994).

Si nos centramos en las medidas en que nosotros hemos objetivado concomitantes clínicos, no existen datos previos disponibles acerca de los tiempos de reacción, funciones premotoras y reconocimiento de caras, puesto que ninguno de los trabajos citados han abordado su estudio. Únicamente, conocemos antecedentes del estudio de la memoria de textos. Mientras que Klockgether y sus colaboradores no observaron una relación significativa entre esta medida y la gravedad de los síntomas cerebelosos y la duración de los mismos (Bürk et al, 1999), los trabajos publicados por el grupo de Kish sí han mostrado una relación significativa con respecto a la gravedad neurológica, coincidiendo estos resultados con los nuestros (Kish et al, 1988, 1994).

En lo que se refiere a la ausencia de relación entre el deterioro clínico y el *span* verbal, aprendizaje verbal, fluidez verbal ante consignas fonéticas y habilidades visoconstructivas los escasos resultados obtenidos en trabajos previos apuntan en la misma dirección que los nuestros (Appollonio et al, 1993; Kish et al, 1988, 1994; Bürk et al, 1999).

Por otra parte, no objetivamos ninguna relación significativa entre los principales parámetros clínicos y la atrofia cerebelosa y patrón de perfusión cerebelo-cerebral. Esto quiere decir que la edad de inicio de la enfermedad, duración y estado neurológico actual no predicen el deterioro cerebelo-cerebral, objetivado en RM y *SPECT*.

Existen algunos antecedentes en el estudio de los correlatos clínicos de la atrofia cerebelosa en *FA*. Los resultados obtenidos, por otros autores, van en la misma línea que los nuestros. Es decir, no se han objetivado correlaciones significativas entre la atrofia cerebelosa y la duración de la enfermedad/gravedad clínica del trastorno (De Michele et al, 1995; Spieker et al, 1995). A grandes rasgos, se han obtenido resultados

negativos similares con respecto a otros tipos de ataxia (De Michele et al, 1995; Bürk et al, 1999; Giuffrida et al, 1999).

Sin embargo, no podemos descartar que cambios más sutiles en determinados sistemas o estructuras neurales puedan responder de las características del cuadro neurológico. De hecho, algunos investigadores han tratado de relacionar la atrofia del flóculo y de la parte dorsal del vermis, específicamente, con los trastornos oculomotores (Fetter et al, 1994; Spieker et al, 1995). Los resultados fueron positivos en pacientes con *IDCA*, sin embargo, en los pacientes con *FA*, no se confirmó la sospecha de los autores.

Con respecto al estudio de los correlatos clínicos de los cambios metabólicos, existen algunos hallazgos significativos. Los estudios metabólicos realizados en la Ataxia de Fredreich, en los cuales se ha analizado la relación con la gravedad clínica, son los del grupo de Gilman, Junck y colaboradores. Estos autores observaron que el hipermetabolismo regional de la glucosa mostraba un decremento significativo en el tálamo, cerebelo y tronco cerebral, en relación a un incremento del deterioro clínico (Gilman et al, 1990; Junck et al, 1994). En los pacientes con *OPCA*, la dirección de la relación se manifiesta también en el sentido de que el decremento metabólico regional va asociado a un mayor deterioro clínico. En algunos casos, el hipometabolismo se refiere exclusivamente al cerebelo y tronco cerebral (Rosenthal et al, 1988; Kluin et al, 1988) y en otros casos, se extiende a las regiones supratentoriales (Botez et al, 1991; Matthew et al, 1993). Nuestros resultados no corroboran la existencia de relaciones de este tipo, apoyando la hipótesis de que nuestra muestra de estudio está constituida por dos patrones de afectación cerebelo cerebral diferentes. Estos patrones no serían el resultado de una continuidad clínica y neuropatológica, sino que contienen elementos cualitativamente diferentes.

En definitiva, podemos concluir que un inicio más temprano de la enfermedad, una más larga progresión de la misma y un mayor deterioro clínico actual no van, necesariamente, asociados a una mayor atrofia cerebelosa y el patrón de distribución del flujo sanguíneo que le caracteriza. Esto es, la afectación cerebelo-cerebral descrita no se corresponde, necesariamente, con las fases más avanzadas de la enfermedad, ni tampoco con las formas más precoces. Existen pacientes que muestran este patrón y otros que no, independientemente de su estado de deterioro clínico actual. No obstante, no podemos

descartar la posibilidad de que existan aspectos neurológicos menores que estén relacionados con la afectación cerebelosa y que se nos hayan pasado inadvertidos, debido a la utilización de parámetros clínicos relativamente groseros, tales como la puntuación global en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa. Del mismo modo, existen estructuras y regiones cerebelosas/cerebrales más pequeñas que las que constituyen nuestro análisis de neuroimagen, que podrían mostrar relaciones con los parámetros clínicos, que no hemos podido captar.

Por otro lado, parece ser que algunos parámetros neuropsicológicos tienden a deteriorarse en paralelo con la progresión clínica, mientras que, el menor rendimiento objetivado en otras medidas neuropsicológicas se produce al margen de la edad de inicio, tiempo de evolución y deterioro neurológico actual. En el primer caso, podemos sospechar de la existencia de una coincidencia en el sustrato anátomo-funcional responsable. Sin embargo, el hecho de no haber objetivado una relación significativa entre los parámetros clínicos y los de neuroimagen se contrapone a la extracción de esta conclusión.

En resumen, la descripción de dos patrones de afectación cerebelo-cerebral y sus correspondientes correlatos neuropsicológicos constituyen un hecho novedoso en este campo de estudio, en el cual no se habían integrado anteriormente fuentes de información de este tipo. Estos patrones de afectación cerebelo-cerebral no se corresponden con distintas fases de la progresión clínica de la enfermedad, a pesar de que algunos parámetros neuropsicológicos involucionan en paralelo. En la actualidad, no podemos darle una explicación a este fenómeno, aunque sospechamos que los análisis genéticos, que están en fase de realización, podrán ofrecer, en su momento, alguna explicación de la variabilidad anátomo-patológica, metabólica y neuropsicológica objetivada.

4.5. IMPLICACIONES TEÓRICAS ACERCA DE LA FUNCIÓN NO MOTORA DEL CEREBELO

El tercer objetivo de esta investigación es aportar información a la acumulación de datos existentes acerca de las funciones no motoras del cerebelo. En este sentido es fundamental el hallazgo de que la atrofia cerebelosa en la *FA* está asociada a una serie de alteraciones neuropsicológicas. Sin embargo es, a su vez, indisociable de determinado patrón de distribución del flujo sanguíneo cerebelo-cerebral. Por tanto, no podemos valorar ambos fenómenos por separado. Los pacientes que presentan atrofia del cerebelo, muestran también una relativa hipoperfusión del cerebelo y región tèmpero-occipital media y relativa hiperperfusión frontal inferior. Las funciones neuropsicológicas asociadas a este patrón de afectación cerebelo-cerebral son las funciones visoconstructivas, mnésicas y premotoras, así como los tiempos de reacción.

Estos resultados no nos permiten determinar qué contribución hace cada uno de los componentes del patrón de afectación al funcionamiento cognitivo de estos pacientes, esto es, no podemos determinar en qué medida las alteraciones neuropsicológicas están ocasionadas por la atrofia e hipoperfusión del cerebelo, por la afectación de la perfusión sanguínea de las regiones cerebrales especificadas o por la interrupción de las conexiones funcionales existentes entre unas y otras estructuras.

Probablemente, el cerebelo interviene en las funciones descritas, a través de determinados circuitos córtico-subcorticales. Las áreas neocorticales y límbicas implicadas en estos circuitos pueden ser las que han mostrado una relación, en su nivel de actividad, en un sentido u otro, con el grado de degeneración del cerebelo. La *ROI* frontal inferior incluye córtex dorsolateral de asociación (áreas 44, 45, 46 y 10 de Brodmann), córtex ventromedial de asociación (áreas 9 y 10) y córtex frontal límbico (circunvolución cingulada anterior o área 24). La *ROI* tèmpero-occipital media incluye la ínsula e hipocampo, circunvolución cingulada posterior, áreas visuales (17 y 18), área de asociación polimodal (37) y área comprensiva del lenguaje (22).

A continuación, vamos a revisar las alteraciones neuropsicológicas que presentan los pacientes de nuestra muestra de estudio y las relacionaremos con las correspondientes áreas corticales y circuitos que pudieran estar relacionados con los

déficits. Expondremos lo que nosotros podemos aportar a la polémica existente sobre las funciones no motoras del cerebelo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en otros campos de investigación, esto es, en estudios anatómicos, de neuroimagen funcional con activación, investigación animal y estudios clínicos.

El **enlentecimiento** que muestran los pacientes de nuestro estudio no se limita al ámbito motor, sino que también comprende la esfera cognitiva. Por tanto, el sustrato biológico va más allá de una afectación del sistema nervioso periférico y/o médula espinal, implicando también una afectación cerebral difusa o interrupción de circuitos córtico-subcorticales. La estrecha relación objetivada entre las tareas que miden los tiempos de reacción y la atrofia cerebelosa (RM) y el patrón de perfusión cerebelo-cerebral (*SPECT*), nos sugiere que se trata de una consecuencia directa del deterioro del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes con la corteza cerebral frontal y temporo-occipital.

Otros autores han objetivado una relación entre el enlentecimiento, tanto mental como motor, con el grado de atrofia del mesencéfalo en pacientes con degeneración olivopontocerebelosa (Botez et al, 1993). La atrofia a este nivel implica estructuras y vías noradrenérgicas, dopaminérgicas y glutaminérgicas. Nosotros no hemos valorado la atrofia del mesencéfalo, aunque existen algunas evidencias de afectación en la *FA*, obtenidas en otros estudios de neuroimagen (Ormerod et al, 1994; De Michele et al, 1995), así como algunos hallagos de alteraciones neuroquímicas, aunque no hay datos definitivos.

Los pacientes presentan una alteración en las **habilidades visoconstructivas**, valorada con el Test de Construcción de Cubos (*WAIS-R*), que es independiente del déficit motor. Esta prueba implica, además de las habilidades visoespaciales y constructivas, la capacidad de autogenerar respuestas y de adaptar activamente unas estrategias utilizadas en los diseños más simples a los diseños más complejos (Botez-Marquard y Botez, 1993). Clásicamente se han relacionado estas funciones con el córtex parietal posterior y el córtex prefrontal, respectivamente.

Nosotros hemos objetivado una relación entre la ejecución en el Test de Construcción de Cubos y la atrofia cerebelosa y el patrón de perfusión cerebelo-cerebral

correspondiente. Este patrón no incluye regiones parietales posteriores, pero sí incluye las áreas 9 y 10 de Brodmann, que son equivalentes al área 46 de Walker. Recordemos que Middleton y Strick demostraron, en 1994, la existencia de una proyección a dicha región prefrontal, desde el núcleo dentado, vía tálamo. Aún no se han podido determinar, con exactitud, las funciones cognitivas relacionadas con las áreas 9 y 10 de Brodmann. No obstante, se las ha relacionado con la memoria espacial operativa y con la planificación del orden y temporalización de las acciones (Middleton y Strick, 1994) y se ha enfatizado su intervención en tareas novedosas, que requieren una generación de respuestas que no están suficientemente especificadas por los estímulos (Frith, 1991). En este sentido, los items complejos del Test de Construcción de Cubos implican un importante componente ejecutivo. Otras tareas utilizadas, clásicamente, para valorar estos aspectos son el Test Fluidez Verbal, el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin y el Test de Stroop. Sin embargo, el rendimiento de los pacientes únicamente estaba alterado en la primera de estas pruebas, sin que se obtuvieran correlatos de neuroimagen acordes al descrito para el Test de Construcción de Cubos.

Los pacientes de nuestro estudio mostraron un bajo nivel de **generación de palabras ante consignas fonéticas**, independiente de la disartria y el enlentecimiento. Los estudios anteriores de fluidez verbal ante consignas han reflejado, por lo general, una menor producción de los pacientes cerebelosos con respecto a los controles normales (Hirono et al, 1991; Akshoomoff et al, 1992; Appollonio et al, 1993; Leggio et al, 1995), del mismo modo que son profusas las evidencias clínicas de alteración ocasionadas por lesiones frontales. Por otra parte, los estudios de neuroimagen funcional con activación han mostrado un cuadro más complejo, en el que interviene el córtex prefrontal dorsolateral y, de forma menos consistente, el hemiserebelo derecho y regiones cerebrales posteriores (Parks et al, 1988; Frith et al, 1991; Shedlack et al, 1991; Cuenod et al, 1995; Schlösser et al, 1998). Nosotros no objetivamos ninguna relación significativa entre la prueba de fluidez verbal y los parámetros de neuroimagen. Por un lado, esto quiere decir que no hay evidencias de que el déficit este ocasionado por afectación cerebral difusa, esto es, atrofia cerebral. Por otro lado, tampoco aportamos evidencias de que esté relacionado con la atrofia cerebelosa ni con la afectación de sus conexiones con la corteza cerebral.

Los pacientes no mostraron alteraciones en ninguna de las variables analizadas del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*). Esta es una prueba que valora la capacidad para formar categorías y **flexibilidad mental** para cambiar de criterio en función del *feedback* recibido. Los estudios de neuroimagen funcional con activación han mostrado que, en la realización de esta tarea, intervienen las regiones frontales dorsolaterales (Rezai et al, 1993), aunque también otras múltiples regiones cerebrales, ampliamente distribuidas, tales como las regiones frontales mediales y órbito-basales, lóbulos parietal, temporal y occipital e, incluso, el cerebelo (Marengo et al, 1993; Berman et al, 1995). En su conjunto, estos datos sugieren que un gran número de regiones cooperan para llevar a cabo el complejo procesamiento cognitivo y *output* conductual que demanda el *WCST*. Mientras que el buen funcionamiento del córtex prefrontal dorsolateral puede ser, en gran medida, necesario para realizar correctamente la prueba, no es suficiente ni imprescindible (Anderson et al, 1991). Hasta la actualidad no se ha podido determinar si existe alguna región cuya preservación sea imprescindible. En este sentido, nuestros resultados indican que, al menos, el cerebelo no lo es. No obstante, aunque no sea imprescindible, no descartamos que esta estructura forme parte de las redes neurales que intervienen en la ejecución de esta prueba.

El Test de Stroop es un test clásico propuesto para medir la **capacidad de atencional voluntaria** y la capacidad de inhibición de estímulos que desencadenan respuestas automáticas (Junqué, 1994a). En este sentido tiene un fuerte componente ejecutivo y se le ha relacionado con lesiones frontales (Vendrell et al, 1995) y con la activación del cíngulo anterior (Junqué et al, 1999). Sin embargo, no se le puede considerar globalmente como una prueba de disfunción frontal, si consideramos que se ha informado hasta de un 71% de pacientes con lesiones prefrontales que ejecutan normalmente la tarea (Vendrell et al, 1995). Los pacientes de nuestro estudio no mostraron diferencias significativas, con respecto a los controles normales, en el índice de interferencia del Test de Stroop, aunque sí mostraron un marcado enlentecimiento global, que no podemos descartar que obscureciera algún efecto de interferencia.

Tanto el resultado negativo del *WCST* como del Test de Stroop no nos deben sorprender. A pesar de las evidencias existentes de conexiones anatómicas y funcionales entre el cerebelo y el córtex frontal de asociación, este último muestra una gran heterogeneidad anatómica y funcional. Del mismo modo, existen evidencias a favor de

que las eferencias del cerebelo, específicamente las del núcleo dentado, al córtex frontal, contienen múltiples “canales de salida”, cada uno de los cuales proyecta a distintas áreas corticales (Middleton y Strick, 1997a, 1997b). Esto es, el cerebelo puede intervenir en unos circuitos y en otros no. De hecho, los resultados obtenidos en otras patologías cerebelosas tampoco han sido concluyentes, así como tampoco lo han sido en las patologías del lóbulo frontal.

Las redes neurales que permiten atender, retener, procesar, almacenar y recuperar la información están ampliamente distribuidas en el SNC siendo, por tanto, las **funciones mnésicas** especialmente sensibles a cualquier tipo de daño cerebral de afectación difusa. Sin embargo, también existen algunas áreas cerebrales específicamente relevantes para el aprendizaje y la memoria declarativa, cuyas lesiones pueden llegar a producir verdaderos síndromes amnésicos. Estamos hablando del lóbulo temporal medial, cerebro basal anterior y estructuras diencefálicas.

En la medida en que el cerebelo está conectado con estructuras y regiones cerebrales relacionadas con las funciones mnésicas, cabe esperar que su degeneración ocasione un deterioro del rendimiento en tareas de memorización. Existen evidencias obtenidas en el campo de investigación con neuroimagen funcional, en estudios con activación, de que el cerebelo forma parte, junto con el área motora suplementaria y el opérculo frontal izquierdo, del sustrato neural de la articulación encubierta y memoria operativa verbal (Awh et al, 1996; Paulesu et al, 1993, 1995; Fiez et al, 1997). También existen hallazgos de cambios metabólicos en el vermis y hemisferios cerebelosos, así como en otras múltiples regiones cerebrales, en relación a tareas de reproducción de listas de palabras, esto es tareas de **memoria verbal inmediata**. Estos resultados sugieren que el sistema neural responsable de la memoria auditivo-verbal esta ampliamente distribuido, incluyendo al cerebelo (Grasby et al, 1994). También hay estudios clínicos que ponen de manifiesto la importancia del cerebelo en la memoria verbal, habiendo sido, en cambio, la memoria visoespacial escasamente estudiada.

Algunos de los resultados obtenidos por nosotros, en la valoración de la memoria, son coherentes con el planteamiento de la intervención del cerebelo en los circuitos responsables de la memoria verbal inmediata. Concretamente, el Test de Memoria Lógica, que demanda simultanear la retención inmediata con la consolidación

de la información, además de llevar a cabo un procesamiento complejo e integrador de la información, con una organización temporal, está relacionado con la atrofia del cerebelo y el patrón de perfusión cerebelo-cerebral que le acompaña. Es interesante señalar que las regiones de interés que conforman el patrón cerebelo-cerebral están altamente asociadas a las funciones mnésicas: córtex prefrontal, *giro* cingulado y sistema límbico temporomedial. Por lo tanto, es probable que el cerebelo intervenga en los distintos circuitos de memoria que se establecen entre dichas regiones.

Andreasen y colaboradores pusieron a prueba esta hipótesis en sujetos normales y en pacientes esquizofrénicos, en un estudio de *PET* con activación. La tarea administrada durante la adquisición de las imágenes era, precisamente, el Test de Memoria Lógica, en la condición de recuerdo inmediato (Andreasen et al, 1996). Seleccionaron esta tarea porque requiere coordinar y monitorizar el proceso de adquirir, procesar, recuperar y expresar información. Los autores consideran que las dificultades en este proceso son indicativas de disimetría cognitiva, un fenómeno que se ha relacionado con el daño cerebeloso (Schmahmann y Sherman, 1998). Los sujetos normales mostraron activación en regiones frontales, temporales, talámicas y cerebelosas, durante la tarea de recuerdo. Los pacientes mostraron una menor activación en dichas regiones, concretamente en el opérculo frontal izquierdo, cingulado anterior, regiones temporales anteriores, cuerpos mamilares, núcleo lenticular y cerebelo, predominantemente derecho. Estos resultados aportan evidencias de la disfunción de estos pacientes en la circuitería que une el cerebelo con el córtex prefrontal (Andreasen et al, 1996). Las regiones cerebrales implicadas se corresponden, en gran medida, con las *ROIs* que constituyen el patrón de perfusión cerebelo-cerebral, que nosotros hemos relacionado con la misma tarea, aunque en un estudio funcional en reposo. No obstante, debemos ser cautos al realizar comparaciones entre los resultados de estudios basales y estudios con activación y entre diferentes tipos de patologías.

Por último, con respecto a las demás pruebas de memoria en las cuales el rendimiento de los pacientes era inferior al de los controles, no obtuvimos evidencias anátomo-funcionales de la intervención del cerebelo. Mientras que la ejecución en el Test de Dígitos (*WMS-R*) no correlacionó significativamente con ningún parámetro de neuroimagen, la tarea de aprendizaje verbal (*CVLT*) mostró relación con la atrofia supratentorial. De hecho, correlacionó positiva y significativamente con la proporción

de tejido en los cortes transversales y con el área ocupada por el cuerpo caloso, en el corte sagital medial. Este resultado indica que, a pesar de que como grupo no se haya objetivado atrofia a nivel supratentorial, las variaciones individuales en estos parámetros tienen cierta repercusión a nivel neuropsicológico.

III. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con Ataxia de Friedreich presentan alteraciones en las habilidades visoconstructivas y visoperceptivas complejas, en memoria inmediata y capacidad de aprendizaje verbal y en fluidez verbal ante consignas fonéticas, además de una elevada sensibilidad a la interferencia verbal proactiva. Estos déficits son indicativos de leve disfunción fronto-témporo-parietal.
2. Muestran enlentecimiento mental y motor, así como dificultades en las funciones premotoras, sin que estos déficits puedan explicar las alteraciones neuropsicológicas descritas en el punto anterior.
3. Están preservados el mantenimiento de la atención, la capacidad para realizar alternancias verbales y la atención selectiva, la capacidad atencional para material visual, la comprensión lingüística, las capacidades visoespaciales elementales, la integración visoperceptiva, la memoria y aprendizaje visoespacial, el recuerdo demorado, el aprendizaje asociativo, la flexibilidad mental y la conceptualización.
4. Los resultados de la valoración cuantitativa de las imágenes de RM muestran que, como grupo, los pacientes de nuestro estudio presentan degeneración cerebelosa y espinal, sin indicios de afectación del puente cerebral, cuerpo calloso ni hemisferios cerebrales. Realizando una discretización de los parámetros cuantitativos de atrofia y teniendo en cuenta los dos casos con atrofia espinal en los que la valoración fue cualitativa, podemos decir que un 50% de los pacientes presentaba atrofia espinocerebelosa, un 33% atrofia espinal y un 17% atrofia cerebelosa pura.
5. Los resultados de *SPECT* indican que existen dos patrones diferenciados de distribución del flujo sanguíneo, que no se limitan al cerebelo, sino que abarcan a un mayor número de regiones cerebrales. Una baja perfusión cerebelosa se asocia a una relativamente alta perfusión frontal inferior y una relativamente baja perfusión témporo-occipital media, mientras que una alta perfusión cerebelosa se acompaña de una baja perfusión frontal y una alta perfusión témporo-occipital.
6. Existe una correspondencia entre el patrón de distribución del flujo sanguíneo y la afectación estructural del cerebelo, que nos permite hablar de dos perfiles de afectación cerebelo-cerebral en la Ataxia de Friedreich. Los pacientes con atrofia

cerebelosa presentan hipoperfusión cerebelosa y témporo-occipital, así como una relativa hiperperfusión frontal. Los pacientes sin atrofia cerebelosa presentan una distribución inversa, esto es, unos niveles relativos más altos del flujo sanguíneo cerebeloso y témporo-occipital, y unos niveles más bajos en la región frontal inferior.

7. El perfil de afectación caracterizado por atrofia cerebelosa, hipoperfusión cerebelosa y témporo-occipital e hiperperfusión frontal inferior está relacionado con un mayor déficit en funciones visoconstructivas, mnésicas, premotoras y un enlentecimiento más marcado. Los pacientes sin atrofia cerebelosa y un patrón de perfusión inverso muestran déficits neuropsicológicos más leves.
8. Un debut temprano, una más larga duración de los síntomas y una mayor gravedad neurológica se corresponden con un mayor deterioro en algunas funciones neuropsicológicas. Sin embargo, no hemos observado una relación entre estos parámetros clínicos y un patrón de afectación cerebello-cerebral determinado.
9. La relación entre los parámetros de atrofia cerebelosa y perfusión sanguínea cerebello-cerebral, sugiere la presencia de conexiones funcionales entre el cerebelo y las áreas neocorticales y límbicas implicadas. Esto es, por una parte, el córtex dorsolateral de asociación ( reas 44, 45, 46 y 10 de Brodmann), córtex ventromedial de asociación ( reas 9 y 10) y córtex frontal límbico (circunvolución cingulada anterior o área 24), que constituyen la *ROI* frontal inferior de la *SPECT* y, por otra parte, la  nsula y el hipocampo, circunvolución cingulada posterior, áreas visuales (17 y 18), área de asociación polimodal (37) y área comprensiva del lenguaje (22), que constituyen la *ROI* témporo-occipital media.
10. Los resultados obtenidos en la presente investigación constituyen una evidencia a favor de la participación del cerebelo en las funciones visoconstructivas, mnésicas y premotoras, así como en la velocidad de procesamiento y de respuesta. Esta participación se realizaría a través de las conexiones del cerebelo con áreas frontales y témporo-occipitales.

IV. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- Abe K, Ukita H, Yorifuji S y Yanagihara T. Crossed cerebellar diaschisis in chronic Broca's aphasia. *Neuroradiology* 1997; **39**: 624-6.
- Akshoomoff NA y Courchesne E. A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 1992; **106**: 731-8.
- Akshoomoff NA, Courchesne E, Press GA e Iragui V. Contribution of the cerebellum to neuropsychological functioning: Evidence from a case of cerebellar degenerative disorder. *Neuropsychologia* 1992; **30**: 315-28.
- Akshoomoff NA, Courchesne E y Townsend J. Attention coordination and anticipatory control. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 575-98.
- Alexander E, DeLong R y Strick PL. Paralell organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; **9**: 357-81.
- Allen G, Buxton RB, Wong EC y Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997; **275**: 1940-3.
- Anderson SW, Damasio H, Jones RD y Tranel D. Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; **13**: 909-22.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Boles Ponto LL et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 9985-90.
- Appollonio IM, Grafman J, Clark K, Nichelli P, Zeffiro T y Hallett M. Implicit and explicit memory in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1994; **51**: 359-67.
- Appollonio IM, Grafman J, Schwartz V, Massaquoi S y Hallett M. Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology* 1993; **43**: 1536-44.
- Aquilonius SM y Eckernas SÅ. A colour atlas of the human brain. Nueva York: Raven Press, 1980.
- Arriada-Mendicoa N, Otero-Siliceo E y Corona-Vázquez T. Conceptos actuales sobre cerebelo y cognición. *Rev Neurologia* 1999; **29**: 1075-82.
- Arroyo-Anllo EM y Botez-Marquard T. Neurobehavioral dimensions of olivopontocerebellar atrophy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; **20**: 52-9.
- Attig E, Botez MI, Hublet C, Vervonck C, Jacquy J y Capon A. Cerebral crossed diaschisis caused by cerebellar lesion: role of the cerebellum in mental functions. *Rev Neurol*

Bibliografía

- 1991; **145**: 200-7.
- Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacker EH, Koeppel R y Katz S. Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from PET. *Psychol Sci* 1996; **7**: 25-31.
- Axelrod BN, Goldman RS, Heaton RK, Curtiss G, Thompson LL, Chelune GJ et al. Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; **18**: 338-42.
- Ayuso-Mateos JL, Bayón C, Santo-Domingo J, Calvo R y Anciones B. Trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo en la ataxia de Friedreich. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquitr* 1997; **25**(5): 291-4.
- Barbeau A. Emerging treatments: replacement therapy with choline or lecithin in neurological diseases. *Can J Neurol Sci* 1978; **5**(1): 157-60.
- Barbizet J y Cany E. Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *Int J Neurol* 1968; **7**: 44-54.
- Bartolo C, Mendell JR y Prior TW. Identification of a missense mutation in a Friedreich's ataxia patient: implications for diagnosis and carrier studies. *Am J Med Genet* 1998; **79**(5): 396-9.
- Beal MF. Mitochondria, NO and neurodegeneration. *Biochem Soc Symp* 1999; **66**: 43-54.
- Beatty WW y Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990; **47**: 297-301.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock I y Erbaugh I. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 53-63.
- Bekkelund SI, Pierre-Jerome C y Mellgren SI. Quantitative cerebral MRI in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996; **94**: 378-82.
- Benton AL. *The revised Visual Retention Test*. Nueva York: Psychological Corp., 1955.
- Benton AL y Hamsher KdeS. *Multilingual Aphasia Examination*, 2ª ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa, 1989.
- Benton AL, Hamsher KdeS, Varney NR y Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. Nueva York: Oxford University Press, 1983.
- Berciano J. Demencia en las degeneraciones espinocerebelosas. En: Alberca R y López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. España: Editorial

Bibliografía

- Médica Panamericana, 1999: 497-501.
- Berciano J, Combarros O, Rebollo M y Montón F. Atrofia cerebelosa cortical. En: Salisach P, Codina A, Berciano J, eds. *Heredodegeneraciones espinocerebelosas*. Barcelona: Gráficas Poutuca, 1984: 55-70.
- Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases. *J Neurol Sci* 1982; **53**: 253-72.
- Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. En Jankovic J y Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 163-89.
- Berent S, Giordani B, Gilman S, Junck L, Lehtinen S, Markel DS et al. Neuropsychological changes in olivopontocerebellar atrophy. *Arch Neurol* 1990; **47**: 997-1001.
- Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995; **33**: 1027-46.
- Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder. A morphometric MRI study. *Neurology* 1998; **50**: 1087-93.
- Boivin MJ, Giordani B, Berent S et al. Verbal fluency and positron emission tomographic mapping of regional cerebral glucose metabolism. *Cortex* 1992; **28**: 231-9.
- Boni S, Valle G, Cioffi RP, Bonetti MG, Perrone E, Tofani A et al. Crossed cerebello-cerebral diaschisis: a SPECT study. *Nuclear Medicine Communications* 1992; **13**: 824-31.
- Botez-Marquard Th y Botez MI. Cognitive behavior in heredodegenerative ataxias. *Eur Neurol* 1993; **33**: 351-7.
- Botez-Marquard Th y Botez MI. Olivopontocerebellar atrophy and Friedreich's ataxia: neuropsychological consequences of bilateral versus unilateral cerebellar lesions. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 387-410.
- Botez-Marquard Th y Botez MI. Unilateral and bilateral cerebellar lesions: neuropsychological performances. *Neurology* 1992; **42** (supl 3): 290.
- Botez-Marquard Th, Léveillé J y Botez MI. Neuropsychological functioning in unilateral cerebellar damage. *Can J Neurol Sci* 1994; **21**: 353-7.
- Botez-Marquard Th, Pedraza OL y Botez MI. Neuroradiological correlates of neuropsychological disorders in olivopontocerebellar atrophy (OPCA). *Eur J Neurol* 1996; **3**: 89-97.

Bibliografía

- Botez-Marquard Th y Routhier I. Reaction time and intelligence in patients with olivopontocerebellar atrophy. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1995; **8**: 168-75.
- Botez MI, Botez T, Elie R y Attig E. Role of the cerebellum in complex human behavior. *Ital J Neurol Sci* 1989a; **10**: 291-300.
- Botez MI, Botez T, Léveillé J y Lambert R. Cerebello-cerebral diaschisis and the role of the cerebellum [resumen]. *Neurology* 1989b; **40** (supl 1): 173.
- Botez MI, Young SN, Botez Th y Courchesne Y. Treatment of Friedreich's ataxia with amantadine. *Neurology* 1989c; **39**: 749-50.
- Botez MI, Gravel J, Attig E y Vézina JL. Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxication: Possible role of cerebellum in cognitive thought. *Neurology* 1985; **35**: 1152-7.
- Botez MI, Botez-Marquard Th, Elie R, Pedraza OL, Goyette K y Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in hereditary degenerative ataxias: a double blind study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**: 259-64.
- Botez MI, Botez-Marquard Th, Mayer P, Marchand L, Lalonde R y Reader TA. The treatment of spinocerebellar ataxias: facts and hypotheses. *Med Hypotheses* 1998; **51**: 381-4.
- Botez MI. Cerebellar cognition [carta al editor]. *Neurology* 1993; **43**: 2153.
- Botez MI, Léveillé J, Lambert R y Botez T. Single photon emission tomography (SPECT) in cerebellar disease: cerebello-cerebral diaschisis. *Eur Neurol* 1991a; **31**: 405-412.
- Botez MI, Pedraza OL, Botez-Marquard Th, Vézina JL y Elie R. Radiologic correlates of reaction time measurements in olivopontocerebellar atrophy. *Eur Neurol* 1993; **33**: 304-9.
- Botez MI. The neuropsychology of the cerebellum: an emerging concept [carta al editor]. *Arch Neurol*, 1992; **49**: 1229-30.
- Botez MI, Young SN, Botez T y Pedraza OL. Treatment of hereditary degenerative ataxias with amantadine hydrochloride. *Can J Neurol Sci* 1991b; **18**: 307-11.
- Bower JM y Kassell J. Variability in tactile projection patterns to cerebellar folia crus-IIa of the Norway rat. *J Comp Neurol* 1990; **302**: 768-78.
- Bower JM. The cerebellum as a sensory acquisition controller. *Hum Brain Mapp* 1995; **2**:

255-6.

Bracke-Tolkmitt R, Linden A, Canavan AGM, Rockstroh B, Scholz E, Wessel K et al. The cerebellum contributes to mental skills. *Behav Neurosci* 1989; **103**(2): 442-6.

Brodal P. The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain* 1978; **101**: 251-83.

Buckner RL, Petersen SE, Ojemann JG, Miezin FM, Squire LR y Raichle ME. Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci* 1995; **15**: 12-29.

Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996; **119**: 1497-505.

Bürk K, Globas C, Bösch S, Gräber S, Abele M, Brice A et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 1999; **122**: 769-77.

Buschke H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Learn Verb Behav* 1973; **12**: 543-50.

Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; **271** (1): 1243-7.

Carpenter MB. *Strong and Elwyn's Human neuroanatomy*, 5ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964 [versión en castellano: *Neuroanatomía Humana de Strong y Elwyn*. Barcelona: El Ateneo].

Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988; **334**: 248-50.

Chase TN, Fedio P, Foster NL, Brooks R, Di Chiro G y Mansi L. Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F18-positron emission tomography. *Arch Neurol* 1984; **41**: 1244-7.

Chelune GJ y Bornstein RA. WMS-R patterns among patients with unilateral brain lesions. *Clin Neuropsychol* 1988; **2**: 121-32.

Christensen AL. *Luria's neuropsychological investigation*. Nueva York: Spectrum, 1975.

Claus D y Aschoff JC. Cranial computerized tomography in spinocerebellar atrophies. *Ann N Y Acad Sci* 1981; **374**: 831-8.

Bibliografía

- Conde López V, Esteban Chamorro T y Useros Serrano E. Revisión crítica de la adaptación castellana del cuestionario de Beck. *Revista de Psicología General y Aplicada* 1976; **31**(140): 469-96.
- Copeland DR, deMoor C, Moore BD-3rd y Ater JL. Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 1999; **17**(11): 3476-86.
- Costa DC y Ell PJ. *Clinician's guide to nuclear medicine: Brain blood flow in neurology and psychiatry*. Londres: Churchill Livingstone, 1991.
- Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci* 1994a; **108**: 848-65.
- Courchesne E, Townsend J y Saitoh O. The brain in infantile autism: Posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1994b; **44**: 214-23.
- Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH y Le Bihan D. Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology* 1995; **45**: 1821-7.
- Cummings JL y Benson DF. Subcortical dementia: review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984; **41**: 874-9.
- Dahl G. *WIP Reduzierter Wechsler-Intelligenztest*. Meisenheim, Glan: Hain, 1972.
- Damasio AR y Tranel D. Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 4957-60.
- Daum I y Ackermann H. Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes – fact or fiction? *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 455-71.
- Daum I, Ackermann H, Schugens MM, Reimold C, Dichgans J y Birbaumer N. The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci* 1993a; **107**(3): 411-9.
- Daum I, Schugens MM, Ackermann H, Lutzenberger W, Dichgans J y Birbaumer N. Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behav Neurosci* 1993b; **107**: 748-56.
- Decety J, Sjöholm H, Ryding E, Stenberg G e Ingvar DH. The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. *Brain Res* 1990; **535**: 313-7.

- Dejerine J y Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salp* 1900; **13**: 330-70.
- Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH y Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: A comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980; **16**: 103-17.
- Delatycki MB, Williamson R y Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; **37**: 1-8.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E y Ober BA. *California Verbal Learning Test. Research Edition Manual*. Nueva York: Psychological Corporation, 1987.
- De Michele G, Di Salle F, Filla A, D'Alessio A, Ambrosio G, Viscardi L, Scala R y Campanella G. Magnetic resonance imaging in "typical" and "late onset" Friedreich's disease and early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *Ital J Neurol Sci* 1995; **16**: 303-8.
- De Michele G, Mainenti PP, Soricelli A, Di Salle F, Salvatore E, Longobardi MR et al. Cerebral blood flow in spinocerebellar degenerations: a single photon emission tomography study in 28 patients. *J Neurol* 1998; **245**: 603-8.
- De Renzi E y Vignolo LA. The Token Test: A sensitive test to detect disturbances in aphasics. *Brain* 1962; **85**: 665-78.
- Deuschl G, Toro C, Zeffiro T, Massaquoi S y Hallett M. Adaptation motor learning of arm movements in patients with cerebellar disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 515-9.
- Diener HC, Müller A, Thron A, Poremba M, Dichgans J y Rapp H. Correlation of clinical signs with CT findings in patients with cerebellar disease. *J Neurol* 1986; **235**: 5-13.
- Dimitrov M, Grafman J, Kosseff P, Wachs J, Alway D, Higgins J et al. Preserved cognitive processes in cerebellar degeneration. *Behav Brain Res* 1996; **79**: 131-5.
- Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ y Frackowiak RSJ. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 768-73.
- Drepper J, Timmann D, Kolb FP y Diener HC. Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 1999; **1**: 87-97.

Bibliografía

- Dricker J, Butters N, Berman G, Samuels I y Carey S. The recognition and encoding of faces by alcoholic Korsakoff and right hemisphere patients. *Neuropsychologia* 1978; **16**: 683-95.
- Dunn LM y Dunn LM. *Peabody Picture Vocabulary Test-Revised*. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1981.
- Eccles JC. An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex. *Brain Res* 1977; **127**: 327-52.
- El-Awar M, Kish S, Oscar-Berman M, Robitaille, Schut L y Freedman M. Selective delayed alternation deficits in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. *Brain Cognition* 1991; **16**: 121-9.
- Fehrenbach RA, Wallesch C-W y Claus D. Neuropsychologic findings in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 1984; **41**: 306-8.
- Feldman MJ y Drasgow J. *The Visual-Verbal Test Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1959.
- Fetter M, Klockgether T, Schulz JB, Faiss J, Koenig E y Dichgans J. Oculomotor abnormalities and MRI findings in idiopathic cerebellar ataxia. *J Neurol* 1994; **241**: 234-41.
- Fitts PM. The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *Journal of Experimental Psychology* 1954; **67**: 381-91.
- Fiez JA, Petersen SE, Cheeney MK, Raichle ME. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar dysfunction. *Brain* 1992; **115**: 155-78.
- Fiez JA y Raichle ME. Linguistic processing. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 233-54.
- Flament D, Ellermann J, Urgubil K y Ebner TJ. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of cerebellar activation while learning to correct for visuomotor errors [resumen]. *Soc Neurosci Abstr* 1994; **20**: 20.
- Folstein MF, Folstein SE y McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; **49**: 189-98.
- Forrest SM, Knight M, Delatycki MB, Paris D, Williamson R, King J, Yeung L, Nassif N y Nicholson GA. The correlation of clinical phenotype in Friedreich ataxia with the site of point mutations in the FRDA gene. *Neurogenetics* 1998; **1**(4): 253-7.
- Fox PT, Raichle ME y Thach WT. Functional mapping of the human cerebellum with

Bibliografia

- positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**: 7462-6.
- Friedreich N. Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1863; **26**: 1-26, 433-59.
- Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF y Frackowiak RSJ. Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc R Soc Lond B* 1992; **248**: 223-8.
- Frith C. Positron emission tomography studies of frontal lobe function: relevance to psychiatric disease. En: *Exploring brain functional anatomy with positron tomography*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 163), 1991; 181-97.
- Frith C, KJ, Liddle PF y Frackowiak RSJ. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991; **29**: 1137-48.
- Gambardella A, Annesi G, Bono F, Spadafora, Valentino P, Pasqua AA et al. CAG repeat length and clinical features in three italian families with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) – early impairment of WCST and saccade velocity. *J Neurol* 1998; **245**: 647-52.
- Gao J-H, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J y Fox PT. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 1996; **272**: 545-7.
- Geoffroy G, Barbeau A, Breton A, Lemieux B, Aube M, Leger C et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; **3**: 279-86.
- Gilbert PFC y Thach WT. Purkinje cell activity during motor learning. *Brain Res, Amsterdam* 1977; **128**: 309-28.
- Gilman S, Bloedel JR y Lechtenberg R. *Disorders of the Cerebellum* [Contemporary Neurology Series, vol 21]. Philadelphia: FA Davis Company, 1981.
- Gilman S, Junck L, Markel DS, Koeppe RA y Kluin KJ. Cerebral glucose hypermetabolism in Friedreich's ataxia detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990; **28**: 750-7.
- Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, Lohman M y St Laurent RT. Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1994; **36**: 166-75.
- Giordani B, Boivin M, Berent S et al. Cognitive and emotional function in Friedreich's

Bibliografía

- ataxia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; **11**: 53-4.
- Giroud M, Septien L, Pelletier JL, Dueret N y Dumas R. Decrease in cerebellar blood flow in patients with Friedreich's ataxia: a TC-HMPAO SPECT study of three cases. *Neurol Res* 1994; **16**: 342-4.
- Giuffrida S, Saponara R, Restivo DA, Salinaro AT, Tomarchio L, Pugliares P, Fabbri G y Maccagnano C. Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol* 1999; **246**: 383-8.
- Golden CJ. *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Company, 1978.
- Gómez Beldarrain M, García Moncó JC, Quintana JM, Llorens V y Rodeño E. Diasquisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke. *Eur Neurol* 1997; **37**: 82-9.
- Goodlett CR, Hamre KM y West JR. Dissociation of spatial navigation and visual guidance performance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Behav Brain Res* 1992; **47**: 129-41.
- Grafman J, Jonas B y Salazar A. Wisconsin Card Sorting Test performance based on localization and size of neuroanatomical lesions in Vietnam veterans with penetrating head injury. *Percept Mot Skills* 1990; **71**: 1120-2.
- Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A y Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1992; **42**: 1493-6.
- Grafton ST, Hazeltine E e Ivry R. Functional Mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci* 1995; **7**: 497-510.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RSJ y Phelps ME. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 1992; **12**: 2542-8.
- Grant DA y Berg EA. A behavioral analysis of the degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 1948; **38**: 404-11.
- Grasby PM, Frith CD, Friston KJ et al. A graded task approach to the functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain* 1994; **117**: 1271-82.
- Greenfield JG. *The spino-cerebellar degenerations*. Springfield: Charles C Thomas, 1954.
- Guzzetta F, Mercuri E, Bonanno S, Longo M. y Spanon M. Autosomal recessive congenital

Bibliografia

- cerebellar atrophy. A clinical and neuropsychological study. *Brain Dev* 1993; **15**: 439-45.
- Hallett M y Grafman J. Executive function and motor skill learning. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 297-323.
- Hammans SR. The inherited ataxias and the new genetics [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**: 327-32.
- Hamsher KdeS, Levin HS y Benton AL. Facial recognition in patients with focal brain lesions. *Arch Neurol* 1979; **36**: 837-9.
- Hannay HJ, Falgout JC, Leli DA, Katholi CR, Halsey JH y Wills EL. Focal right temporo-occipital blood flow changes associated with Judgement of Line Orientation. *Neuropsychologia* 1987; **25**: 755-63.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *The Lancet* 1983; **21**: 1151-4.
- Harding AE. 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* 1981a; **104**: 589-620.
- Harding AE. "Idiopathic" late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J Neurol Sci* 1981b; **51**: 259-71.
- Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of "the Drew family of Walworth". *Brain* 1982; **105**: 1-28.
- Hart RP, Kwentus JA, Leshner RT y Frazier R. Information processing speed in Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 1985; **17**(6): 612-4.
- Hasher L y Zacks R. Automatic and effortfull process in memory. *J Exp Psychol [Gen]* 1979; **108**: 356-88.
- Hasher L y Zacks R. Automatic processing of fundamental information: the case of frequency of occurrence. *Am Psychol* 1984; **39**: 1372-88.
- Hausen HS, Lachmann EA y Nagler W. Cerebral diachisis following cerebellar hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; **78**: 546-9.
- Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa FL: Psychological Assessment Resources, 1981.

Bibliografía

- Helmuth LL, Ivry RB y Shimizu N. Preserved performance by cerebellar patients on tests of word generation, discrimination learning, and attention. *Learn Mem* 1997; **3**: 456-74.
- Hermann BP, Wyler AR, Richey ET y Rea JM. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1987; **28**: 547-54.
- Hirono N, Yamadori A, Kameyama M, Mezaki T y Abe K. Spinocerebellar degeneration (SCD): cognitive disturbances. *Acta Neurol Scand* 1991; **84**: 226-30.
- Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1907; **30**: 545-67.
- Holst P y Vilkki J. Effect of frontomedial lesions on performance on the Stroop Test and word fluency tasks [resumen]. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; **10**: 79.
- Hooper HE. *Hooper Visual Organization Test (VOT)*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1983.
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Pütz B et al. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 2000; **403**: 192-5.
- Ito M, Sakurai M y Tongroach P. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar purkinje cells. *J Physiol* 1982; **324**: 113-34.
- Ivry R y Diener HC. Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *J Cognitive Neurosci* 1991; **3**(4): 355-66.
- Ivry R y Keele S. Timing functions of the cerebellum. *J Cognitive Neurosci* 1989; **1**(2): 136-52.
- Ivry RB, Keele SW y Diener HC. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp Brain Res* 1988; **73**: 167-80.
- Jacobs A, Herholz K, Pietrzyk U, Würker M, Wienhard K y Heiss W-D. Diaschisis of specific cerebellar lobules: pontine haematoma studied with high-resolution PET and MRI. *J Neurol* 1996; **243**: 131-6.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ y Passingham RE. Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *J Neurosci* 1994; **14**(6): 3775-90.

Bibliografía

- Jenkins IH y Frackowiak RSJ. Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography. *Rev Neurol (Paris)* 1993; **149**(11): 647-53.
- Jernigan TL y Bellugi U. Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams Syndrome and Down Syndrome. *Arch Neurol* 1990a; **47**: 529-33.
- Jernigan TL, Bellugi U, Sowell E, Doherty S y Hesselink JR. Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes. *Arch Neurol* 1993; **50**:186-91.
- Jernigan TL, Press GA y Hesselink JR. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. *Arch Neurol* 1990b; **47**: 27-32.
- Johnson WG. Friedreich Ataxia. *Clin Neurosci* 1995; **3**: 33-8.
- Junck L, Gilman S, Gebarski SS, Koeppe RA, Klun KJ y Markel DS. Structural and functional brain imaging in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 1994; **51**: 349-55.
- Junqué C, Alegret M, Nobbe FA, Valldeoriola F, Pueyo R, Vendrell P et al. Cognitive and behavioral changes after unilateral posteroventral pallidotomy: relationship with lesional data from MRI. *Mov Disord* 1999; **14**(5): 780-9.
- Junqué C. El lóbulo frontal y sus disfunciones. En: Junqué C y Barroso J, eds. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis Psicología, 1994a: 349-99.
- Junqué C. Métodos de la neuropsicología humana. En: Junqué C y Barroso J, eds. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis Psicología, 1994b: 17-69.
- Kim SG, Ugurbil K y Strick PL. Activation of cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 1994; **265**: 949-51.
- Kish SJ, El-Awar M, Schut L, Leach L, Oscar-Berman M y Freedman M. Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Ann Neurol* 1988; **24**: 200-6.
- Kish SJ, El-Awar M, Stuss D, Nobrega J, Currier R, Aita JF et al. Neuropsychological test performance in patients with dominantly inherited spinocerebellar ataxia: relationship to ataxia severity. *Neurology* 1994; **44**: 1738-46.
- Klein D, Milner B, Zatorre RJ, Meyer E y Evans AC. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 2899-903.
- Klockgether T, Schroth G, Diener H-C y Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**: 297-305.

Bibliografía

- Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Welte D, Schulz JB et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain* 1998; **121**: 1687-93.
- Klockgether T, Wüllner U, Dichgans J, Grodd W, Nägele T, Petersen D et al. Clinical and imaging correlations in inherited ataxias. En: Harding AE y Deufel T, eds. *Advances in Neurology* [vol 61]. Nueva York: Raven Press, Ltd., 1993; 77-96.
- Klockgether T, Zühlke C, Schulz JB, Bürk K, Fetter M, Dittmann H et al. Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: Molecular genetics, clinical neurophysiology and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1996; **46**: 118-21.
- Kluin KJ, Gilman S, Markel DS, Koeppe RA, Rosenthal G y Junck L. Speech disorders in olivopontocerebellar atrophy correlate with positron emission tomography findings. *Ann Neurol* 1988; **23**: 547-54.
- Koeppe AH. The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; **57** (6): 531-43.
- Kostrzewa M, Klockgether T, Damian MS, Müller U. Locus heterogeneity in Friedreich ataxia. *Neurogenetics* 1997; **1**: 43-7.
- Lalonde R. Cerebellar contributions to instrumental learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; **18**(2): 161-70.
- Lalonde R. Exploration and spatial learning in staggerer mutant mice. *J Neurogenet* 1987; **4**: 285-92.
- Lalonde R, Lamarre Y y Smith AM. Does the mutant mouse lurcher have deficits in spatially oriented behaviours? *Brain Res* 1988; **455**: 24-30.
- Lamarche JP, Lemieux B y Lieu HB. The neuropathology of "typical" Friedreich's ataxia in Quebec. *Can J Neurol Sci* 1984; **11**: 592-600.
- Langelier R, Bouchard JP y Bourchard R. Computed tomography of posterior fossa in hereditary ataxias. *J Can Sci Neurol* 1979; **6**: 195-8.
- Leggio MG, Solida A, Silveri MC, Gainotti G y Molinari M. Verbal fluency impairment in patients with cerebellar lesions. *Soc Neurosci Abstr* 1995; **21**(21): 917.
- Leiner HC, Leiner AL y Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci* 1986; **100**(4): 443-54.
- Leiner HC, Leiner AL y Dow RS. Reappraising the cerebellum: What does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behav Neurosci* 1989; **103**(5): 998-1008.

Bibliografía

- Leiner HC, Leiner AL y Dow RS. The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. *Behav Brain Res* 1991; **44**: 113-28.
- Leiner HC, Leiner AL y Dow RS. Cognitive and language functions of the human cerebellum. *TINS* 1993; **16**(11): 444-7.
- Lèveillé J, Botez MI, Botez T, Lambert R, Taillefer R y Lefebvre B. Tc99m HMPAO SPECT 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, 1990: 355-7.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, 3^a ed. Nueva York: Oxford University Press, 1995.
- Lisberger SG. The neural basis for learning of simple motor skills. *Science* 1988; **242**: 728-35.
- Marenco S, Coppola R, Daniel DG, Zigun JR y Weinberger DR. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sorting Test in normal subjects studied by Xenon-133 dynamic SPECT: comparison of absolute values, percent distribution values and covariance analysis. *Psychiatry Res* 1993; **50**: 177-92.
- Marie P, Foix C y Alajouanine T. De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale. *Rev Neurol* 1922; **38**: 849-85.
- Mariën P, Saerens J, Nanhoe R, Moens E, Nagels G, Pickut BA et al. Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic language phenomena supported by SPECT findings. *Journal of Neurological Sciences* 1996; **144**: 34-43.
- Markowitsch HJ y Tulving E. Cognitive processes and cerebral cortical fundi: Findings from positron-emission tomography studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 10507-11.
- Marr D. A teory of cerebellar cortex. *J Physiol* 1969; **202**: 437-70.
- Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL y Ungerleider LG. Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 1995; **270**: 102-5.
- Matthew E, Nordahl T, Schut L, King AC y Cohen R. Metabolic and cognitive changes in hereditary ataxia. *Journal of the Neurological Sciences* 1993; **119**: 134-40.
- Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. En: Bellak L y Karasu TB, eds. *Geriatric Psychiatry*. Nueva York: Grune and Stratton, 1976.

Bibliografía

- McCabe DJ, Ryan F, Moore DP, McQuaid S, King MD, Kelly A et al. Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical Friedreich's ataxia. *J Neurol* 2000; **247**: 346-55.
- McCormack ML, Guttmann RP, Schumann M, Farmer JM, Stolle CA, Campuzano V et al. Frataxin point mutations in two patients with Friedreich's ataxia and unusual clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 661-4.
- Mediavilla C, Molina F y Puerto A. Bilateral lesions in the cerebellar interpositus-dentate region impair taste aversion learning in rats. *Physiol Behav* 1998; **65**: 25-33.
- Mediavilla C, Molina F y Puerto A. Funciones no motoras del cerebelo. *Psicothema* 1996; **8**(3): 669-83.
- Mediavilla C, Molina F y Puerto A. Retention of concurrent taste aversion learning after electrolytic lesioning of the interpositus-dentate region of the cerebellum. *Brain Res* 2000; **868**: 329-37.
- Middleton FA y Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994; **266**: 458-61.
- Middleton FA y Strick PL. Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiology* 1997a; **41**: 61-82.
- Middleton FA y Strick PL. Dentate output channels: motor and cognitive components. En: de Zeeuw CI, Strata P y Voogd J, eds. *Progress in Brain Research* [vol 114]. Elsevier Science BV, 1997b; 553-66.
- Mielke R, Hilker R, Weber-Luxenburger G, Kessler J y Heiss WD. Early-onset cerebellar ataxia (EOCA) with retained reflexes: reduced cerebellar benzodiazepine receptor bindings, progressive metabolic and cognitive impairment. *Mov Disord* 1998; **13**(4): 739-45.
- Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin* 1971; **27**: 272-7.
- Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963; **9**: 90-100.
- Mirsky A. Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention. *Environmental Health Perspectives* 1987; **74**: 191-9.
- Molinari M, Leggio MG y Silveri MC. Verbal fluency and agrammatism. *Int Rev Neurobiology* 1997a; **41**: 325-39.

Bibliografía

- Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC y Petrosini L. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 1997b; **120**: 1753-62.
- Molinari M, Petrosini L y Grammaldo LG. Spatial event processing. *Int Rev Neurobiology* 1997c; **41**: 217-30.
- Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP y O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; **292**: 681-3.
- Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gómez CM, Barkhaus PE et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; **51**: 1666-71.
- Mostofsky SH, Mazzocco MMM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB y Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: Correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998; **50**: 121-30.
- Mountain MA y Snow WG. Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal pathology: A review. *Clin Neuropsychol* 1993; **7**(1): 108-18.
- Murakami JW, Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R y Hesselink JR. Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch Neurol* 1989; **46**: 689-94.
- Murata Y, Kawakami H, Yamaguchi S, Nishimura M, Kohriyama T, Ishizaki F et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in spinocerebellar ataxia 6. *Arch Neurol* 1998a; **55**: 1348-52.
- Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, Imon Y, Maruyama H, Sakai et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol* 1998b; **55**: 33-7.
- Mushiake H y Strick PL. Preferential activity of dentate neurons during limb movements guided by vision. *J Neurophysiol* 1993; **70**: 2660-4.
- Mushiake H y Strick PL. Cerebellar and pallidal activity during instructed delay periods. *Soc Neurosci Abstr* 1995; **21**: 411.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; **12**: 313-24.
- Nichelli P, Alway D y Grafman J. Perceptual timing in cerebellar degeneration. *Neuropsychologia* 1996; **34**: 863-71.

Bibliografía

- Nikali K, Suomalainen A, Terwilliger J, Koskinen T, Weissenbach J y Peltonen L. Random search for shared chromosomal regions in four affected individuals: the assignment of a new hereditary ataxia locus. *Am J Hum Genet* 1995; **56**: 1088-95.
- Nobile-Orazio E, Baldini L y Barbieri S. Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Ann Neurol* 1988; **24**:93-7
- Notermans NC, van Dijk GW, van der Graaf Y, van Gijn J y Wokke JHJ. Measuring ataxia: quantification based on the standard neurological examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 222-6.
- Olivares T. *Neuropsicología de la Esclerosis Múltiple: estudio del patrón de afectación en fases tempranas* [Tesis Doctoral]. Tenerife: Universidad de La Laguna, 1996.
- Oppenheimer DR. Brain lesions in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1979; **6**: 173-6.
- Oppenheimer DR y Esiri MM. Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. En: Adams JH, Duchen LW, eds. *Greenfield's Neuropathology*, 5ª ed. Londres: Edward Arnold, 1992: 988-1045.
- Ormerod IEC, Harding AE, Miller DH, Johnson G, MacManus D, du Boulay EPGH et al. Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 51-7.
- Oscar-Berman M y Zola-Morgan SM. Comparative Neuropsychology and Korsakoff's syndrome. I. Spatial and visual reversal learning. *Neuropsychologia* 1980; **18**: 499-512.
- Oswald WD y Roth E. *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1987.
- Palau F, De Michele G, Vilchez JJ, Pandolfo M, Monros E, Coccozza S et al. Early onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol* 1995; **37**: 359-62.
- Panagapoulos NT, Papadopoulos GC y Matsokis NA. Dopaminergic innervation and binding in the rat cerebellum. *Neurosci Lett* 1991; **130**: 208-12.
- Parks RW, Loewenstein DA, Dodrill KL, Barker B, Yoshii F, Chang JY et al. Cerebral metabolic effects of a verbal fluency test: a PET scan study. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; **10**: 565-75.
- Parsons LM, Fox PT, Downs JH, Glass T, Hirsch TB, Martin CC et al. Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature* 1995; **375**: 54-9.

- Parsons LM y Fox PT. Neural basis of mental rotation. *Soc Neurosci Abst* 1995; **21**: 272.
- Parsons LM y Fox PT. Sensory and cognitive functions. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 255-71.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou J-S et al. Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1993; **34**: 594-602.
- Paulesu E, Connelly A, Frith CD, Friston JJ, Heather J, Meyers R et al. Functional MRI correlations with positron emission tomography: initial experience using a cognitive activation paradigm on verbal working memory. *Neuroimag Clin North Am* 1995; **5**: 207-25.
- Paulesu E, Frith CD y Frackowiak RSJ. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993; **362**: 342-5.
- Pellegrino LJ y Altman J. Effects of differential interference with postnatal neurogenesis on motor performance, activity level and maze learning of rats: a developmental study. *J Comp Physiol Psychol* 1979; **93**: 1-33.
- Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 1974; **12**: 323-30.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M y Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J Cognitive Neurosci* 1989; **1**: 153-70.
- Peysner JM, Rao SM, LaRocca NG y Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; **47**: 94-7
- Posner MI, Walker JA, Freidrich FA y Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci* 1984; **4**: 1863-74.
- Posner MI, Walker JA, Freidrich FA y Rafal RD. How do the parietal lobes direct covert attention? *Neuropsychologia* 1987; **25**: 135-45.
- Pourcher E y Barbeau A. Field testing of ataxia scoring and staging system. *Can J Neurol Sci* 1980; **7**: 339-44.
- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod A-MK, Pardo JV, Fox PT et al. Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. *Cerebral Cortex* 1994; **4**: 8-26.
- Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés [vol I]. Paris:

Bibliografía

- Maloine, 1909.
- Ramos A, Quintana F, Diez C, Leno C y Berciano J. CT findings in spinocerebellar degeneration. *AJNR* 1987; **8**: 635-40.
- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO y Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; **41**: 625-31.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L y Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and predictions. *Neurology* 1991; **41**: 685-91.
- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM et al. Brain imaging correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. En: Rao SM, ed. *Neurobehavioral consequences of multiple sclerosis*. Nueva York: Oxford University Press, 1990.
- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert P y Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; **39**: 161-6.
- Raven JC. *Guide to using the coloured progressive matrices*. Londres: HK Lewis, 1965.
- Raymond JL, Lisberger SG. y Mauk MD. The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science* 1996; **272**: 1126-31.
- Raz N. Neuroanatomy of the aging brain observed in vivo. En: Bigler DE, ed. *Neuroimaging II. Clinical Applications*. Nueva York: Plenum Press, 1996; 153-82.
- Reiss AL, Patel S, Kumar AJ y Freund L. Preliminary communication: neuroanatomical variations of the posterior fossa in men with the fragile X (Martin-Bell) syndrome. *Am J Med Genet* 1988; **31**: 407-14.
- Rey A. Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Arch Psychol Genève* 1941; **28**: 286-340.
- Rey A. *L'e Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- Rezai K, Andreasen NC, Alliger R, Cohen G, Swayze II V y O'Leary DS. The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol* 1993; **50**: 636-42.
- Riva A y Bradac GB. Primary cerebellar and spino-cerebellar ataxia an MRI study on 63 cases. *J Neuroradiol* 1995; **22**: 71-6.
- Rosenthal G, Gilman S, Koeppe RA, Klun KJ, Markel DS, Junck L et al. Motor dysfunction in olivopontocerebellar atrophy is related to cerebral metabolic rate studied with Positron Emission Tomography. *Ann Neurol* 1988; **24**: 414-9.

- Rousseaux M y Steinling M. Remote regional cerebral blood flow consequences of focused infarcts of the medulla, pons and cerebellum. *J Nucl Med* 1999; **40**: 721-9.
- Ryding E, Decety J, Sjöholm H, Stenberg G e Ingvar D. Motor imagery activates the cerebellum regionally. *Cognitive Brain Res* 1993; **1**: 94-9.
- Sanes J, Dimitrov B y Hallett M. Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain* 1990; **113**: 103-20.
- Sass KJ, Sass A, Westerveld M, Lencz T, Novelly RA, Kim JH et al. Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: Dissociation of memory, language, and verbal intellectual hability. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; **14**: 662-72.
- Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **64**: 492-8.
- Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991; **48**: 1178-87.
- Schmahmann JD. Dysmetria of thought: correlations and conoundrums in the relationship between the cerebellum, learning, and cognitive processing [comentario]. *Behavioral and Brain Sciences* 1996; **19**(3): 472-527.
- Schmahmann JD. Réplica a Botez MI [The neuropsychology of the cerebellum: an emerging concept [carta al editor]. *Arch Neurol*, **49**: 1229-30]. *Arch Neurol* 1992; **49**: 1230.
- Schmahmann JD y Pandya DN. Anatomical investigation of projections from the thalamus to the posterior parietal cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1990; **295**: 299-326.
- Schmahmann JD y Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989; **289**: 53-73.
- Schmahmann JD y Pandya DN. Anatomic Organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci* 1997; **17**(1): 438-58.
- Schmahmann JD y Pandya DN. Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: Implications for the cerebellar contributions to higher function. *Neurosci Lett* 1995; **199**: 175-8.

Bibliografía

- Schmahmann JD y Pandya DN. Prelunate, occipitotemporal, and parahippocampal projections to the basis pontis in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1993; **337**: 94-112.
- Schmahmann JD y Pandya DN. Projections to the basis pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1991; **308**: 224-48.
- Schmahmann JD y Sherman JC. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 433-40.
- Schmahmann JD y Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; **121**: 561-79.
- Schmale H y Schmidtke H. *Berufseignungstest*. Suiza: Hans Huber Publishers, 1966.
- Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT y Epplen C. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997; **120**: 2131-40.
- Schuhfried G. *Vienna Reaction Unit* (manual). Austria: Schuhfried Ges.m.b.H., 1992.
- Schultz RT y Chakraborty A. Magnetic resonance image analysis. En: Bigler DE, ed. *Neroimaging I. Basic Science*. Nueva York: Plenum Press, 1996; 9-51.
- Sergent J. Brain-imaging studies of cognitive functions. *TINS* 1994; **17**(6): 221-7.
- Seto H, Shimizu M, Watanabe N, Wu Y, Kageyama M, Kamisaki Y et al. Contralateral cerebellar activation in frontal lobe epilepsy detected by ictal TC-99m HMPAO brain SPECT. *Clin Nucl Med* 1997; **22**: 194-5.
- Shedlack KJ, Hunter R, Wyper D, McLuskie R, Fink G y Goodwin GM. The pattern of cerebral activity underlying verbal fluency shown by split-dose single photon emission tomography (SPET or SPECT) in normal volunteers. *Psychol Med* 1991; **21**: 687-96.
- Shepard RN y Metzler J. Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* 1971; **171**: 701-3.
- Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. *Cog Psych* 1975; **7**: 268-88.
- Silveri MC, Leggio MG y Molinari M. The cerebellum contributes to linguistic production: A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology* 1994; **44**: 2047-50.

Bibliografía

- Snell RS. *Clinical Neuroanatomy for Medical Students*, 4^a ed. Filadelfia: Lippincot-Raven Publishers, 1997 [versión en castellano: *Neuroanatomía Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1999].
- Snider RA, Maiti A y Snider SR. Cerebellar pathways to midbrain and nigra. *Experimental Neurology* 1976; **53**: 714-28.
- Snodgrass J, Smith B y Feenan K. Fragmenting pictures on the Apple Macintosh computer for experimental and clinical applications. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 1987; **19**: 270-4.
- Sohlberg MM y Mateer M. *Introduction to cognitive rehabilitation*. Nueva York: Guilford Press, 1989; 190.
- Sönmezoglu K, Sperling B, Henriksen T, Tfelt-Hansen P y Lassen NA. Reduced contralateral hemispheric flow measured by SPECT in cerebellar lesions CCD. *Acta Neurol Scand* 1993; **87**: 275-80.
- Spieker S, Schulz JB, Petersen D, Fetter M, Klockgether T y Dichgans J. Fixation instability and oculomotor abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 1995; **242**: 517-21.
- Spiller WG. Friedreich's ataxia. *J Nerv Ment Dis* 1910; **37**: 411-35.
- Spreen O y Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. Nueva York: Oxford University Press; 1991: 52-6, 221-9.
- Squire LR y Cohen NJ. Human memory and amnesia. En: Lynch G, McGaugh JL y Weinberger NM, eds. *Neurobiology of learning and memory*. Nueva York: Guilford Press, 1984; 3-64.
- Squire LR y Zola-Morgan S. Memory: Brain systems and behavior. *Trends Neurosci* 1988; **11**: 170-5.
- Steinlin M, Styger M y Boltshauser E. Cognitive impairments in patients with congenital nonprogressive cerebellar ataxia. *Neurology* 1999; **53**: 966-73.
- Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966; **153**: 652-4.
- Sternberg S. Memory-scanning: mental processes revealed by reaction-time experiments. *Am Sci* 1969; **57**: 421-57.
- Storey E, Forrest SM, Shaw JH, Mitchell P y McKinley-Gardner RJ. Spinocerebellar ataxia type 2. Clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Arch Neurol* 1999; **56**: 43-50.

- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; **18**: 643-62.
- Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y y Sugita M. Prolonged P3 latency and decreased brain perfusion in cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 1999; **100**: 310-6.
- Thach WT. Context-response linkage. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 599-611.
- Thach WT, Goodkin HP y Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 1992; **15**: 403-42.
- Thompson RF. Are memory traces localized or distributed? *Neuropsychologia* 1991; **29**: 571-82.
- Thompson RF, Clark GA, Donegan NH, Lavond DG, Lincoln JS, Madden J et al. Neuronal substrates of learning and memory: A "Multiple-Trace" view. En: Lynch G, ed. *Neurobiology of learning and memory*. Nueva York: Guilford Press, 1984.
- Thompson PD y Day BL. The anatomy and physiology of cerebellar disease. En: Harding AE y Deufel T, eds. *Advances in Neurology* [vol 61]. Nueva York: Raven Press, Ltd., 1993; 15-31.
- Timmann D, Baier C, Diener HC y Kolb FP. Impaired acquisition of limb flexion reflex and eyeblink classical conditioning in a cerebellar patient. *Neurocase* 1998; **4**: 207-17.
- Topka H, Valls-Solé J, Massaquoi S y Hallett M. Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration. *Brain* 1993; **116**: 961-9.
- Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP y Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* 1998; **36**: 499-504.
- Tulving E, Schacter D y Stark H. Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *J Exp Psychol [Learn Mem Cogn]* 1982; **8**: 336-42.
- van Dongen HR, Catsman-Berrevoets CE y van Mourik M. The syndrome of cerebellar mutism and subsequent dysarthria. *Neurology* 1994; **44**: 2040-6.
- van Mier H, Petersen SE, Tempel LW, Perlmutter JS, Snyder AZ y Raichle ME. Practice related changes in continuous motor task measured by PET [resumen]. *Soc Neurosci Abstr* 1994; **20**: 361.

Bibliografía

- van Mier H, Tempel LW, Perlmuter JS, Raichle ME y Petersen SE. Generalization of practice-related effects in motor learning using the dominant and non-dominant hand measured by PET [resumen]. *Soc Neurosci Abstr* 1995; **21**: 1441.
- van Mier H, Tempel LW, Perlmuter JS, Raichle ME y Petersen SE. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand performance and practice. *J Neurophysiol* 1998; **80**: 2177-99.
- van Swieten JC, Koudstaal PK, Visser MC, Schouten HJA y van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**: 604-7.
- Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J y Grafman J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* 1995; **33**: 341-52.
- Verger C. *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, 1998.
- Waldvogel D, van Gelderen P y Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 1999; **46**: 123-5.
- Walker AE. A cytoarchitectural study of the prefrontal cortex area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1940; **73**: 59-86.
- Wallesch CW y Bartels C. Inherited cerebellar diseases. *Int Rev Neurobiology* 1997; **41**: 441-53.
- Wallesch CW y Horn A. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cognition* 1990; **14**: 19-25.
- Warrington EK, James M y Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument. *Neuropsychologia* 1986; **24**: 223-39.
- Warrington EK y James M. *The Visual Object and Space Perception Battery*. Suffolk, Reino Unido: Thames Valley Test Company, 1991.
- Watson PJ. Nonmotor functions of the cerebellum. *Psychological Bulletin* 1978; **85**(5): 944-67.
- Wechsler D. *WAIS manual*. Nueva York: The Psychological Corporation, 1955.
- Wechsler D. *WAIS-R manual*. Nueva York: The Psychological Corporation, 1981.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale manual*. San Antonio: The Psychological

Bibliografía

- Corporation, 1974.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised manual*. Nueva York: Psychological Corporation, 1987.
- Weiner MJ, Hallett M y Funkenstein HH. Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology* 1983; **33**: 766-72.
- Weingartner H, Burns S, Diebel R y LeWitt P. Cognitive impairment in Parkinson's disease: distinguishing between effort demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Res* 1984; **11**: 223-35.
- Wessel K, Schroth G, Diener HC, Müller-Forell W y Dichgans J. Significance of MRI-confirmed atrophy of the of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; **238**: 225-30.
- White M, Lalonde R y Botez-Marquard T. Neuropsychologic and neuropsychiatric characteristics of patients with Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand* 2000; **102**: 222-6.
- Won JH, Lee JD, Chung TS, Park CY y Lee BI. Increased contralateral cerebellar uptake of technetium-99m-HMPAO on ictal brain SPECT. *J Nucl Med* 1996; **37**(3): 426-9.
- Wüllner U, Klockgether T, Petersen D, Naegele T y Dichgans J. Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. *Neurology* 1993; **43**: 318-25.

V. ANEXOS

ANEXO 1

Datos individuales en las características clínicas no esenciales para el diagnóstico de FA

	Hipopa- lestesia	Escoliosis	Cardio- patía	Pies cavos	Atrofia óptica	Sordera	Diabetes
1. MA	X	X		X			
2. RO	X	X	X	X			
3. FR	X	X		X			
4. ML	X	X					
5. VI	X	X			X		
6. CR	X	X		X			
7. JA	X	X			X		
8. LM	X	X		X			
9. JO	X	X	X	X		X	X
10. AN	X				X		
11. BA	X	X		X	X	X	
12. DO	X	X					
13. IS	X	X					

Nota. Se señala con una X los síntomas que están presentes. En esta tabla no se muestran algunos síntomas que están incluidos en la Escala Clínica de Ataxia Cerebelosa.

ANEXO 2

Análisis de fiabilidad del método de cuantificación de RM: diferencias de medias entre los ensayos

	Ensayo 1	Ensayo 2	P†	Ensayo 3	P‡
Fosa posterior (mm ²)	4232,06 (466,36)	4215,94 (433,44)	NS	4217,05 (475,00)	NS
Vermis (%)	26,60 (7,39)	26,21 (7,18)	NS	26,93 (6,99)	NS
Lóbulos I-V (%)	10,02 (2,71)	9,91 (2,67)	NS	10,25 (2,60)	NS
Lóbulos VI-VII (%)	6,77 (1,89)	6,48 (1,83)	0,001	6,64 (1,74)	NS
Lóbulos VIII-X (%)	10,08 (3,31)	10,12 (3,33)	NS	10,32 (3,44)	NS
Hemisferio cerebeloso derecho (%)	38,55 (6,08)	39,24 (6,01)	0,002	38,39 (6,27)	NS
Hemisferio cerebeloso izquierdo (%)	37,41 (6,86)	37,88 (6,40)	NS	37,29 (6,91)	NS
Protuberancia (mm)	24,73 (1,40)	24,65 (1,44)	NS	24,60 (1,42)	NS
Médula espinal cervical (mm)	7,78 (1,36)	7,96 (1,24)	0,013	7,66 (1,20)	NS
Sistema ventricular (%)*	3,63 (1,54)	3,71 (1,57)	NS	3,38 (1,55)	0,001
Parénquima cerebral (%)*	92,22 (3,91)	91,86 (3,53)	NS	93,19 (3,70)	0,000
Cuerpo calloso (mm ²)	712,16 (82,69)	716,24 (84,06)	NS	731,96 (90,00)	0,022

Nota. Se realizaron comparaciones de medias (t de Student) para muestras relacionadas. En las casillas se muestran los promedios obtenidos, en cada uno de los ensayos de cuantificación.

† Significación de la comparación entre los ensayos 1 y 2 (fiabilidad intra-evaluadores).

‡ Significación de la comparación entre los ensayos 1 y 3 (fiabilidad inter-evaluadores).

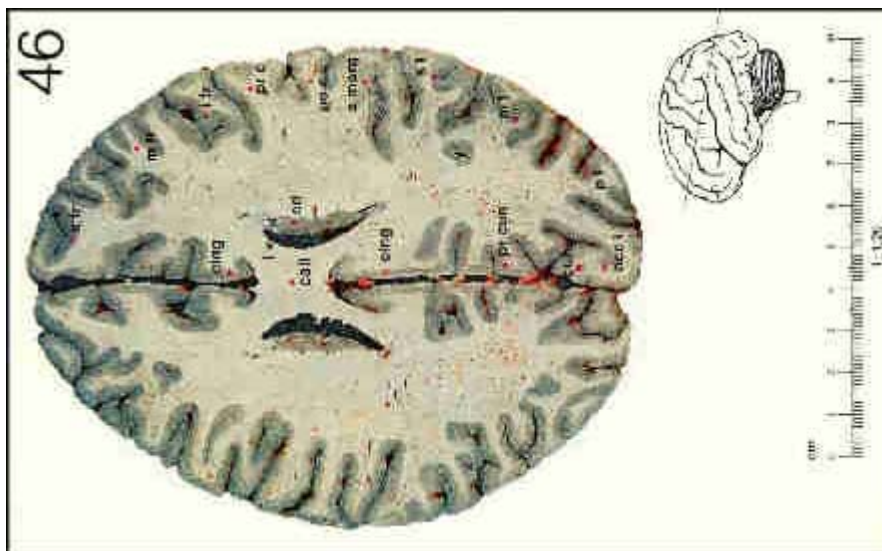
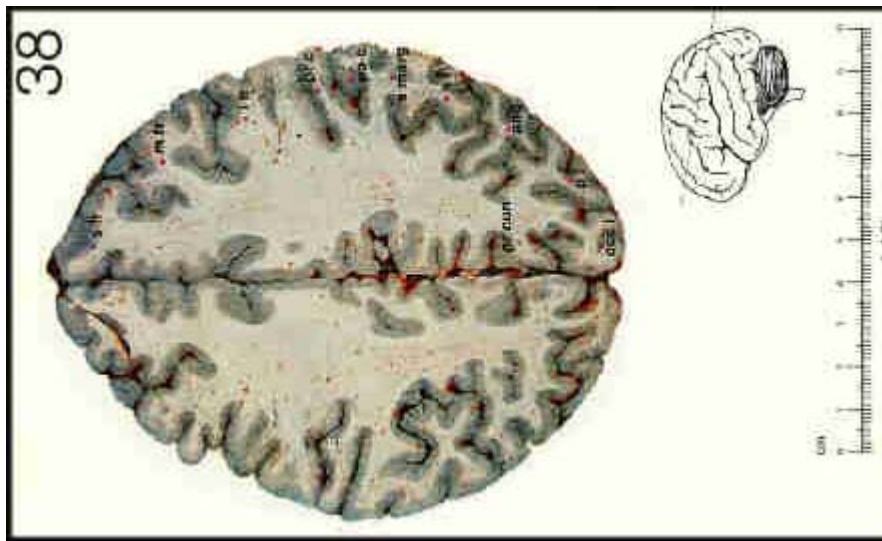
* Promedio de los tres cortes transversales analizados.

ANEXO 3

SPECT: altura de los cortes seleccionados para la cuantificación de las imágenes.

C4: 46 mm del vértex; C5: 38 mm del vértex.

Reproducido de Aquilonius y Eckernas (1980)



ANEXO 4

Análisis factorial: últimos ensayos de aprendizaje del CVLT

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
CA4TOT	12.67	2.10	12
CA5TOT	13.42	2.07	12

Matriz de correlaciones

		CA4TOT	CA5TOT
Correlación	CA4TOT	1.000	.767
	CA5TOT	.767	1.000
Sig. (Unilateral)	CA4TOT		.002
	CA5TOT	.002	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.767	88.367	88.367	1.767	88.367	88.367
2	.233	11.633	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
CA4TOT	.940
CA5TOT	.940

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: tarea de aprendizaje premotor (ambas manos)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
PCP_MD	9.20	3.46	10
PCP_MI	9.40	3.24	10

Matriz de correlaciones

		PCP_MD	PCP_MI
Correlación	PCP_MD	1.000	.637
	PCP_MI	.637	1.000
Sig. (Unilateral)	PCP_MD		.024
	PCP_MI	.024	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.637	81.850	81.850	1.637	81.850	81.850
2	.363	18.150	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
PCP_MD	.905
PCP_MI	.905

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: tarea de tapping simple (ambas manos)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
TAP_MD	95.33	26.24	9
TAP_MI	76.33	29.24	9

Matriz de correlaciones

		TAP_MD	TAP_MI
Correlación	TAP_MD	1.000	.727
	TAP_MI	.727	1.000
Sig. (Unilateral)	TAP_MD		.013
	TAP_MI	.013	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.727	86.365	86.365	1.727	86.365	86.365
2	.273	13.635	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
TAP_MD	.929
TAP_MI	.929

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: tiempo de reacción (simple y con interferencia)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
RG15MRT	738.89	208.41	9
RG16MRT	982.00	269.97	9

Matriz de correlaciones

		RG15MRT	RG16MRT
Correlación	RG15MRT	1.000	.847
	RG16MRT	.847	1.000
Sig. (Unilateral)	RG15MRT		.002
	RG16MRT	.002	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.847	92.331	92.331	1.847	92.331	92.331
2	.153	7.669	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
RG15MRT	.961
RG16MRT	.961

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

ANEXO 5

Análisis factorial: tamaño del cerebelo (RM)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
CEBREF8	18.62042	6.52706	12
HD_REF_8	33.65975	7.68541	12
HI_REF_8	33.84900	7.12298	12

Matriz de correlaciones

		CEBREF8	HD_REF_8	HI_REF_8
Correlación	CEBREF8	1.000	.829	.896
	HD_REF_8	.829	1.000	.901
	HI_REF_8	.896	.901	1.000
Sig. (Unilateral)	CEBREF8		.000	.000
	HD_REF_8	.000		.000
	HI_REF_8	.000	.000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.751	91.691	91.691	2.751	91.691	91.691
2	.171	5.713	97.404			
3	7.789E-02	2.596	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
CEBREF8	.948
HD_REF_8	.950
HI_REF_8	.974

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: dilatación ventricular (RM)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
VENTR1	3.62509	1.89127	11
VENTR2	4.38318	2.14618	11
VENTR3	4.28155	2.94304	11

Matriz de correlaciones

		VENTR1	VENTR2	VENTR3
Correlación	VENTR1	1.000	.770	.914
	VENTR2	.770	1.000	.710
	VENTR3	.914	.710	1.000
Sig. (Unilateral)	VENTR1		.003	.000
	VENTR2	.003		.007
	VENTR3	.000	.007	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.599	86.649	86.649	2.599	86.649	86.649
2	.320	10.665	97.314			
3	8.059E-02	2.686	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
VENTR1	.964
VENTR2	.883
VENTR3	.943

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: parénquima cerebral (RM)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
TEJID1	91.16050	3.69812	12
TEJID2	89.63650	5.30470	12
TEJID3	89.68033	4.99949	12

Matriz de correlaciones

		TEJID1	TEJID2	TEJID3
Correlación	TEJID1	1.000	.633	.902
	TEJID2	.633	1.000	.793
	TEJID3	.902	.793	1.000
Sig. (Unilateral)	TEJID1		.014	.000
	TEJID2	.014		.001
	TEJID3	.000	.001	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.558	85.252	85.252	2.558	85.252	85.252
2	.378	12.599	97.851			
3	6.448E-02	2.149	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Compone nte
	1
TEJID1	.920
TEJID2	.871
TEJID3	.976

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

ANEXO 6

Análisis factorial: perfusión regional relativa del cerebelo, corte C1 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SVER	79.1178	23.8358	10
SHCD	66.2670	13.8418	10
SHCI	67.1262	15.3977	10

Matriz de correlaciones

		SVER	SHCD	SHCI
Correlación	SVER	1.000	.856	.941
	SHCD	.856	1.000	.921
	SHCI	.941	.921	1.000
Sig. (Unilateral)	SVER		.001	.000
	SHCD	.001		.000
	SHCI	.000	.000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.813	93.754	93.754	2.813	93.754	93.754
2	.145	4.837	98.591			
3	4.227E-02	1.409	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SVER	.963
SHCD	.956
SHCI	.986

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial exploratorio: perfusión regional relativa de los ganglios basales, cortes C2 y C3 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SINF_CPD	107.7848	5.3258	10
SINF_CPI	105.5053	7.4495	10
SME1_CPD	103.2241	8.1959	10
SME1_CPI	104.5519	8.4674	10

Matriz de correlaciones

		SINF_CPD	SINF_CPI	SME1_CPD	SME1_CPI
Correlación	SINF_CPD	1.000	.863	-.403	-.266
	SINF_CPI	.863	1.000	-.245	-.145
	SME1_CPD	-.403	-.245	1.000	.633
	SME1_CPI	-.266	-.145	.633	1.000
Sig. (Unilateral)	SINF_CPD		.001	.124	.228
	SINF_CPI	.001		.247	.344
	SME1_CPD	.124	.247		.025
	SME1_CPI	.228	.344	.025	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.299	57.473	57.473	2.299	57.473	57.473
2	1.223	30.569	88.042	1.223	30.569	88.042
3	.358	8.952	96.994			
4	.120	3.006	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente	
	1	2
SINF_CPD	.876	.411
SINF_CPI	.789	.564
SME1_CPD	-.724	.538
SME1_CPI	-.621	.669

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 2 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa del núcleo caudado, corte C2 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SINF_CPD	107.7848	5.3258	10
SINF_CPI	105.5053	7.4495	10

Matriz de correlaciones

		SINF_CPD	SINF_CPI
Correlación	SINF_CPD	1.000	.863
	SINF_CPI	.863	1.000
Sig. (Unilateral)	SINF_CPD		.001
	SINF_CPI	.001	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.863	93.166	93.166	1.863	93.166	93.166
2	.137	6.834	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SINF_CPD	.965
SINF_CPI	.965

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa de caudado, putamen y globo pálido, corte C3 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME1_CPD	103.2241	8.1959	10
SME1_CPI	104.5519	8.4674	10

Matriz de correlaciones

		SME1_CPD	SME1_CPI
Correlación	SME1_CPD	1.000	.633
	SME1_CPI	.633	1.000
Sig. (Unilateral)	SME1_CPD		.025
	SME1_CPI	.025	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.633	81.670	81.670	1.633	81.670	81.670
2	.367	18.330	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME1_CPD	.904
SME1_CPI	.904

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa del tálamo, corte C3 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
STLD	113.7893	10.0323	10
STLI	113.1124	4.8880	10

Matriz de correlaciones

		STLD	STLI
Correlación	STLD	1.000	.574
	STLI	.574	1.000
Sig. (Unilateral)	STLD		.041
	STLI	.041	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.574	78.697	78.697	1.574	78.697	78.697
2	.426	21.303	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
STLD	.887
STLI	.887

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

**Análisis factorial exploratorio: perfusión regional relativa
témpero-occipital, cortes C2 y C3 (SPECT)**

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME1_TD	99.4632	5.1416	10
SME1_TI	96.4918	4.5667	10
SINF_TD	96.9411	4.2095	10
SINF_TI	93.8718	4.0089	10

Matriz de correlaciones

		SME1_TD	SME1_TI	SINF_TD	SINF_TI
Correlación	SME1_TD	1.000	.692	.129	.076
	SME1_TI	.692	1.000	.059	.349
	SINF_TD	.129	.059	1.000	.721
	SINF_TI	.076	.349	.721	1.000
Sig. (Unilateral)	SME1_TD		.013	.361	.418
	SME1_TI	.013		.435	.162
	SINF_TD	.361	.435		.009
	SINF_TI	.418	.162	.009	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.021	50.519	50.519	2.021	50.519	50.519
2	1.410	35.238	85.757	1.410	35.238	85.757
3	.458	11.441	97.198			
4	.112	2.802	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente	
	1	2
SME1_TD	.645	.648
SME1_TI	.742	.559
SINF_TD	.672	-.635
SINF_TI	.776	-.523

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 2 componentes extraídos

**Análisis factorial: perfusión regional relativa
témpero-occipital inferior, corte C2 (SPECT)**

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SINF_TD	96.9411	4.2095	10
SINF_TI	93.8718	4.0089	10

Matriz de correlaciones

		SINF_TD	SINF_TI
Correlación	SINF_TD	1.000	.721
	SINF_TI	.721	1.000
Sig. (Unilateral)	SINF_TD		.009
	SINF_TI	.009	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.721	86.038	86.038	1.721	86.038	86.038
2	.279	13.962	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SINF_TD	.928
SINF_TI	.928

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

**Análisis factorial: perfusión regional relativa
témpero-occipital media, corte C3 (SPECT)**

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME1_TD	99.4632	5.1416	10
SME1_TI	96.4918	4.5667	10

Matriz de correlaciones

		SME1_TD	SME1_TI
Correlación	SME1_TD	1.000	.692
	SME1_TI	.692	1.000
Sig. (Unilateral)	SME1_TD		.013
	SME1_TI	.013	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.692	84.615	84.615	1.692	84.615	84.615
2	.308	15.385	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME1_TD	.920
SME1_TI	.920

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial exploratorio: perfusión regional relativa frontal, cortes C2, C3, C4, C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SINF_FD	91.3174	6.6510	10
SINF_FI	88.7988	11.8494	10
SME1_FD	91.4574	5.1253	10
SME1_FI	90.4255	4.8933	10
SME2_FD	95.5778	3.2389	10
SME2_FI	93.5972	4.7550	10
SSUP_FD	101.9314	3.2439	10
SSUP_FI	101.9102	4.1635	10

Matriz de correlaciones

		SINF_FD	SINF_FI	SME1_FD	SME1_FI	SME2_FD	SME2_FI
Correlación	SINF_FD	1.000	.939	.700	.609	-.348	.097
	SINF_FI	.939	1.000	.622	.493	-.382	-.112
	SME1_FD	.700	.622	1.000	.688	.161	.382
	SME1_FI	.609	.493	.688	1.000	.214	.580
	SME2_FD	-.348	-.382	.161	.214	1.000	.715
	SME2_FI	.097	-.112	.382	.580	.715	1.000
	SSUP_FD	.015	.097	.390	.507	.298	.295
	SSUP_FI	-.024	-.169	.571	.476	.525	.711
Sig. (Unilateral)	SINF_FD		.000	.012	.031	.162	.395
	SINF_FI	.000		.028	.074	.138	.379
	SME1_FD	.012	.028		.014	.328	.138
	SME1_FI	.031	.074	.014		.277	.039
	SME2_FD	.162	.138	.328	.277		.010
	SME2_FI	.395	.379	.138	.039	.010	
	SSUP_FD	.483	.395	.133	.067	.202	.204
	SSUP_FI	.474	.321	.042	.082	.060	.011

Matriz de correlaciones

		SSUP_FD	SSUP_FI
Correlación	SINF_FD	.015	-.024
	SINF_FI	.097	-.169
	SME1_FD	.390	.571
	SME1_FI	.507	.476
	SME2_FD	.298	.525
	SME2_FI	.295	.711
	SSUP_FD	1.000	.657
	SSUP_FI	.657	1.000
Sig. (Unilateral)	SINF_FD	.483	.474
	SINF_FI	.395	.321
	SME1_FD	.133	.042
	SME1_FI	.067	.082
	SME2_FD	.202	.060
	SME2_FI	.204	.011
	SSUP_FD		.019
	SSUP_FI	.019	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	3.633	45.417	45.417	3.633	45.417	45.417
2	2.643	33.039	78.456	2.643	33.039	78.456
3	.825	10.314	88.770			
4	.411	5.139	93.909			
5	.339	4.241	98.150			
6	.142	1.780	99.930			
7	5.392E-03	6.740E-02	99.998			
8	1.690E-04	2.113E-03	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente	
	1	2
SINF_FD	.572	-.791
SINF_FI	.464	-.849
SME1_FD	.868	-.274
SME1_FI	.883	-.144
SME2_FD	.387	.761
SME2_FI	.694	.509
SSUP_FD	.623	.276
SSUP_FI	.733	.535

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 2 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa frontal basal, corte C2 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SINF_FD	91.3174	6.6510	10
SINF_FI	88.7988	11.8494	10

Matriz de correlaciones

		SINF_FD	SINF_FI
Correlación	SINF_FD	1.000	.939
	SINF_FI	.939	1.000
Sig. (Unilateral)	SINF_FD		.000
	SINF_FI	.000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.939	96.929	96.929	1.939	96.929	96.929
2	6.142E-02	3.071	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SINF_FD	.985
SINF_FI	.985

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa frontal inferior, corte C3 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME1_FD	91.4574	5.1253	10
SME1_FI	90.4255	4.8933	10

Matriz de correlaciones

		SME1_FD	SME1_FI
Correlación	SME1_FD	1.000	.688
	SME1_FI	.688	1.000
Sig. (Unilateral)	SME1_FD		.014
	SME1_FI	.014	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.688	84.421	84.421	1.688	84.421	84.421
2	.312	15.579	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME1_FD	.919
SME1_FI	.919

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa frontal media, corte C4 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME2_FD	95.5778	3.2389	10
SME2_FI	93.5972	4.7550	10

Matriz de correlaciones

		SME2_FD	SME2_FI
Correlación	SME2_FD	1.000	.715
	SME2_FI	.715	1.000
Sig. (Unilateral)	SME2_FD		.010
	SME2_FI	.010	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.715	85.732	85.732	1.715	85.732	85.732
2	.285	14.268	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME2_FD	.926
SME2_FI	.926

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa frontal superior, corte C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SSUP_FD	101.9314	3.2439	10
SSUP_FI	101.9102	4.1635	10

Matriz de correlaciones

		SSUP_FD	SSUP_FI
Correlación	SSUP_FD	1.000	.657
	SSUP_FI	.657	1.000
Sig. (Unilateral)	SSUP_FD		.019
	SSUP_FI	.019	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.657	82.856	82.856	1.657	82.856	82.856
2	.343	17.144	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SSUP_FD	.910
SSUP_FI	.910

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial exploratorio: perfusión regional relativa parietal anterior, cortes C4 y C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME2_PD1	98.1558	4.5930	10
SME2_PI1	95.9733	4.7855	10
SSUP_PD1	101.0528	2.6554	10
SSUP_PI1	98.1202	4.6214	10

Matriz de correlaciones

		SME2_PD1	SME2_PI1	SSUP_PD1	SSUP_PI1
Correlación	SME2_PD1	1.000	-.034	.383	-.516
	SME2_PI1	-.034	1.000	-.102	.773
	SSUP_PD1	.383	-.102	1.000	-.053
	SSUP_PI1	-.516	.773	-.053	1.000
Sig. (Unilateral)	SME2_PD1		.463	.137	.063
	SME2_PI1	.463		.389	.004
	SSUP_PD1	.137	.389		.442
	SSUP_PI1	.063	.004	.442	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	2.013	50.330	50.330	2.013	50.330	50.330
2	1.215	30.379	80.709	1.215	30.379	80.709
3	.719	17.980	98.689			
4	5.244E-02	1.311	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente	
	1	2
SME2_PD1	-.641	.585
SME2_PI1	.771	.516
SSUP_PD1	-.369	.732
SSUP_PI1	.934	.266

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 2 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa parietal anterior derecho, cortes C4 y C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME2_PD1	98.1558	4.5930	10
SSUP_PD1	101.0528	2.6554	10

Matriz de correlaciones

		SME2_PD1	SSUP_PD1
Correlación	SME2_PD1	1.000	.383
	SSUP_PD1	.383	1.000
Sig. (Unilateral)	SME2_PD1		.137
	SSUP_PD1	.137	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.383	69.165	69.165	1.383	69.165	69.165
2	.617	30.835	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME2_PD1	.832
SSUP_PD1	.832

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa parietal anterior izquierdo, cortes C4 y C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME2_P11	95.9733	4.7855	10
SSUP_P11	98.1202	4.6214	10

Matriz de correlaciones

		SME2_P11	SSUP_P11
Correlación	SME2_P11	1.000	.773
	SSUP_P11	.773	1.000
Sig. (Unilateral)	SME2_P11		.004
	SSUP_P11	.004	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.773	88.629	88.629	1.773	88.629	88.629
2	.227	11.371	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME2_PI1	.941
SSUP_PI1	.941

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa parieto-occipital, cortes C4 y C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
SME2_OD	102.7679	4.9479	10
SME2_OI	100.7833	5.5863	10
SSUP_OD	107.5666	7.4606	10
SSUP_OI	105.8286	8.4815	10

Matriz de correlaciones

		SME2_OD	SME2_OI	SSUP_OD	SSUP_OI
Correlación	SME2_OD	1.000	.792	.733	.437
	SME2_OI	.792	1.000	.816	.816
	SSUP_OD	.733	.816	1.000	.712
	SSUP_OI	.437	.816	.712	1.000
Sig. (Unilateral)	SME2_OD		.003	.008	.104
	SME2_OI	.003		.002	.002
	SSUP_OD	.008	.002		.010
	SSUP_OI	.104	.002	.010	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	3.166	79.150	79.150	3.166	79.150	79.150
2	.565	14.118	93.269			
3	.212	5.288	98.557			
4	5.772E-02	1.443	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
SME2_OD	.833
SME2_OI	.965
SSUP_OD	.920
SSUP_OI	.834

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional absoluta supratentorial, cortes C2, C3, C4 y C5 (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
INF_FD	109.19180	21.92146	10
INF_FI	106.01770	24.48434	10
INF_TD	116.33950	23.55617	10
INF_TI	112.82250	23.48751	10
INF_CPD	130.08680	30.50659	10
INF_CPI	127.20550	30.47911	10
ME1_FD	109.51400	21.68285	10
ME1_FI	108.14340	20.27788	10
ME1_TD	120.11810	28.43545	10
ME1_TI	116.32380	26.14206	10
ME1_CPD	123.75530	26.22841	10
ME1_CPI	125.01750	25.19799	10
ME1_TLD	136.36490	29.24369	10
ME1_TLI	135.46370	26.06131	10
ME2_FD	114.85510	23.50931	10
ME2_FI	112.23890	22.15711	10
ME2_TD	118.47650	27.89563	10
ME2_TI	115.35650	24.19320	10
ME2_CPD	123.60800	26.92924	10
ME2_CPI	120.77510	24.12968	10
SUP_FD	122.01440	22.72956	10
SUP_FI	122.04390	23.19469	10
SUP_TD	121.27580	24.69670	10
SUP_TI	117.61690	23.03191	10
SUP_CPD	128.72920	25.57084	10
SUP_CPI	126.40490	24.12015	10

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	23.692	91.123	91.123	23.692	91.123	91.123
2	1.004	3.860	94.983			
3	.592	2.278	97.262			
4	.344	1.322	98.584			
5	.190	.730	99.314			
6	6.845E-02	.263	99.577			
7	5.388E-02	.207	99.784			
8	3.694E-02	.142	99.926			
9	1.918E-02	7.377E-02	100.000			
10	3.167E-15	1.218E-14	100.000			
11	7.634E-16	2.936E-15	100.000			
12	5.825E-16	2.240E-15	100.000			
13	5.454E-16	2.098E-15	100.000			
14	4.116E-16	1.583E-15	100.000			
15	2.271E-16	8.736E-16	100.000			
16	1.565E-16	6.018E-16	100.000			
17	1.053E-16	4.049E-16	100.000			
18	1.253E-17	4.819E-17	100.000			
19	-6.494E-17	-2.498E-16	100.000			
20	-2.221E-16	-8.543E-16	100.000			
21	-3.531E-16	-1.358E-15	100.000			
22	-3.785E-16	-1.456E-15	100.000			
23	-5.453E-16	-2.097E-15	100.000			
24	-6.343E-16	-2.440E-15	100.000			
25	-9.070E-16	-3.489E-15	100.000			
26	-1.432E-15	-5.509E-15	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Compone nte
	1
INF_FD	.924
INF_FI	.787
INF_TD	.978
INF_TI	.984
INF_CPD	.986
INF_CPI	.953
ME1_FD	.954
ME1_FI	.965
ME1_TD	.984
ME1_TI	.982
ME1_CPD	.915
ME1_CPI	.900
ME1_TLD	.891
ME1_TLI	.970
ME2_FD	.989
ME2_FI	.968
ME2_TD	.984
ME2_TI	.970
ME2_CPD	.974
ME2_CPI	.958
SUP_FD	.991
SUP_FI	.979
SUP_TD	.990
SUP_TI	.966
SUP_CPD	.938
SUP_CPI	.913

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: perfusión regional relativa frontal-cerebeloso (SPECT)

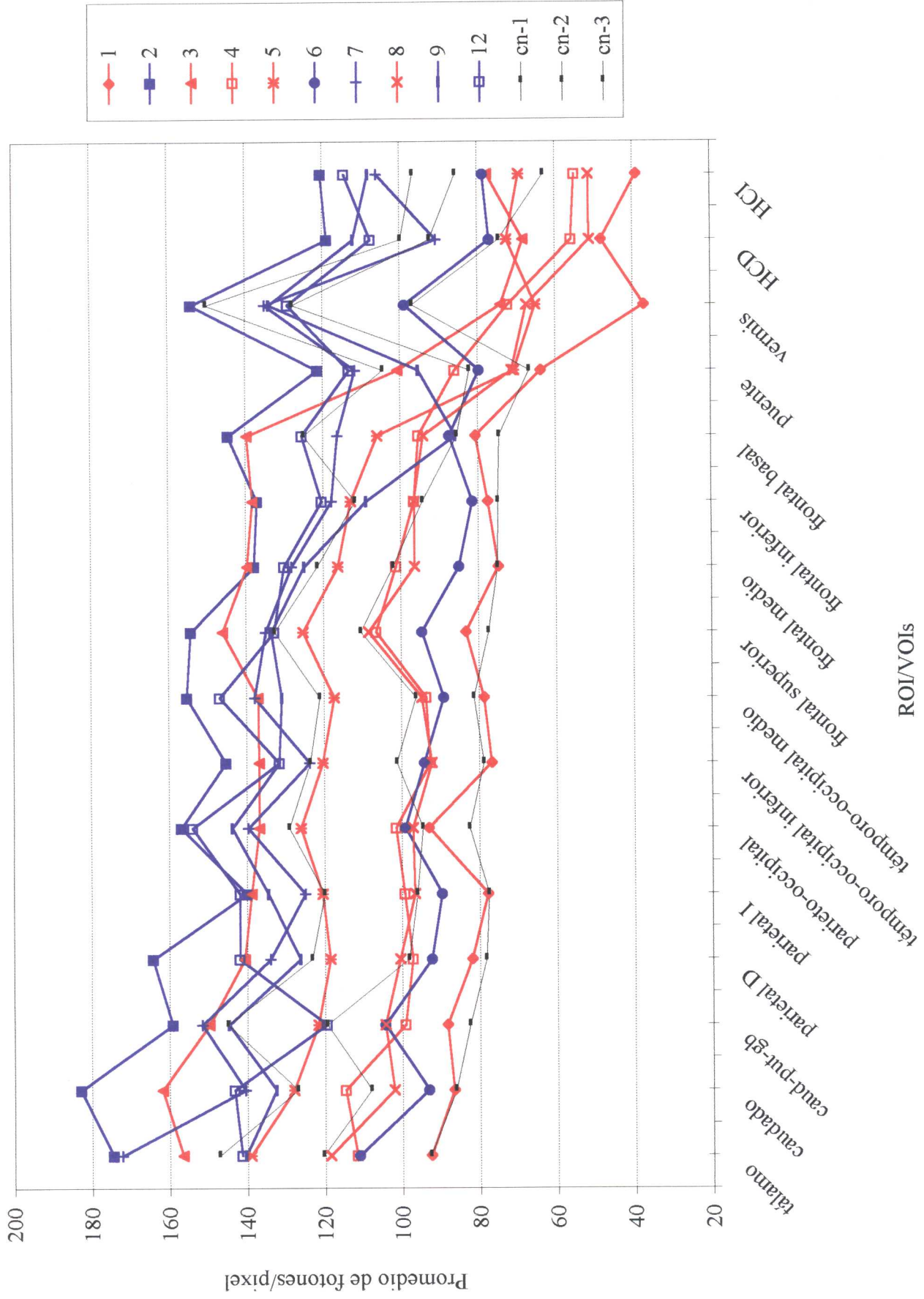
Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
fac-cerebelo-ref-supra	1.22E-16	1.0000000	10
fac-frontal-me1-ref-supra	-6.11E-16	1.0000000	10

Matriz de correlaciones

		fac-cerebelo -ref-supra	fac-frontal-m e1-ref-supra
Correlación	fac-cerebelo-ref-supra	1.000	-.930
	fac-frontal-me1-ref-supra	-.930	1.000
Sig. (Unilateral)	fac-cerebelo-ref-supra		.000
	fac-frontal-me1-ref-supra	.000	

ANEXO 7



SPECT: Perfusión cerebral regional absoluta

ANEXO 8

Análisis factorial: perfusión regional relativa frontal-cerebeloso (SPECT)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
fac-cerebelo-ref-supra	1.22E-16	1.0000000	10
fac-frontal-me1-ref-supra	-6.11E-16	1.0000000	10

Matriz de correlaciones

		fac-cerebelo-ref-supra	fac-frontal-me1-ref-supra
Correlación	fac-cerebelo-ref-supra	1.000	-.930
	fac-frontal-me1-ref-supra	-.930	1.000
Sig. (Unilateral)	fac-cerebelo-ref-supra		.000
	fac-frontal-me1-ref-supra	.000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1.930	96.480	96.480	1.930	96.480	96.480
2	7.040E-02	3.520	100.000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
fac-cerebelo-ref-supra	-.982
fac-frontal-me1-ref-supra	.982

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos