

TESIS DE DOCTORADO

**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL
NEUROPSICOLÓGICO DE LA SCA36 Y
ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DE UNA
HERRAMIENTA DE CRIBADO DEL
SÍNDROME COGNITIVO-AFECTIVO
CEREBELOSO**

Rocío Martínez-Regueiro

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL EN CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019





DECLARACIÓN DE LA AUTORA DE LA TESIS

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LA SCA36 Y ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DE UNA HERRAMIENTA DE CRIBADO DEL SÍNDROME COGNITIVO-AFECTIVO CEREBELOSO

Dña. Rocío Martínez Regueiro

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) *Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 28 de Julio de 2019

Fdo Rocío Martínez-Regueiro



**AUTORIZACIÓN DE DIRECTORES/TUTORA DE LA
TESIS**

**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LA SCA36 Y
ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DE UNA HERRAMIENTA DE CRIBADO DEL
SÍNDROME COGNITIVO-AFECTIVO CEREBELOSO**

Dña. María Jesús Sobrido Gómez (directora)
D. Manuel Arias Gómez (director)
Dña. Montserrat Fernández Prieto (directora)
Dña. María Teresa Carrillo de la Peña (tutora)

INFORMA/N:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D/Dña. **Rocío Martínez Regueiro**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 27 de Julio de 2019.

Fdo. María Jesús Sobrido Gómez

Fdo. Manuel Arias Gómez

Fdo. Montserrat Fernández-Prieto

Fdo. María Teresa Carrillo de la Peña





DECLARACIÓN ECONÓMICA Y ÉTICA DE LA TESIS

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE LA SCA36 Y ADAPTACIÓN AL ESPAÑOL DE UNA HERRAMIENTA DE CRIBADO DEL SÍNDROME COGNITIVO-AFECTIVO CEREBELOSO

La presente tesis se ha llevado a cabo gracias a la financiación de tres subproyectos coordinados "ISCI/PI12/03011, PI12/00373 y PI12/00742/Cofinanciado FEDER".

Rocío Martínez-Regueiro ha sido beneficiaria de las siguientes subvenciones públicas en régimen de concurrencia competitiva: Beca Lanzadera CIBERER; contrato predoctoral de formación en investigación en salud (PFIS) ISCI/FI14-00510/Cofinanciada FEDER; y ayuda para la movilidad del personal investigador (M-AES) ISCI/MV16-00009/Cofinanciada FEDER.

Todos los estudios se han llevado a cabo bajo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia. Los códigos de registro del proyecto coordinado son 2012/182, 2012/183 (el principal para el presente trabajo) y 2012/184. El código de registro del proyecto vigente a fecha de hoy es 2018/115. El capítulo realizado en colaboración con el Departamento de Neurología del Massachusetts General Hospital y Harvard Medical School cuenta también con la aprobación del Partners Human Research Committee. Las hojas de información y consentimientos informados correspondientes aparecen en la sección de anexos.

La autora de la tesis declara no tener conflictos de intereses.

En Santiago de Compostela, 28 de Julio de 2019

Fdo Rocío Martínez-Regueiro



AGRADECIMIENTOS

He prometido ser breve a la hora de mencionar a todas aquellas personas que han hecho posible que hoy me encuentre escribiendo estas palabras, ya que son muchas a las que tengo que agradecer el haber llegado hasta aquí y cerrar esta tesis tan atípica en muchos aspectos. Voy a ver si lo consigo.

Quiero agradecer a mis directoras y director de tesis, la Dra. Sobrido, el Dr. Arias y la Dra. Fernández-Prieto por haberme dado la oportunidad de crecer en este grupo y darme la libertad para poder encontrar lo que me apasiona. Gracias por aunar fuerzas para sacar adelante este trabajo. Pero, sobre todo, por hacerme llegar visiones desde ópticas tan diferentes y tan enriquecedoras sobre lo científico y, por qué no decirlo, la vida en general.

A mi tutora, la Dra. Carrillo de la Peña, por sus ánimos y apoyo en todas mis decisiones; gracias por haberme abierto la puerta a la docencia. Aprovecho también para agradecer al Departamento de Psicología Clínica, especialmente a quienes conformáis el área de Psicobiología: gracias por las enseñanzas de todos estos años, tanto de un lado como del otro del pupitre.

Al Dr. Ángel Carracedo, por acogerme, por apoyarme “en lo diferente” y por hacer que las cosas parezcan fáciles. A la Dra. Raquel Cruz por todo el tiempo que me ha dedicado y siempre tener un hueco para resolver mis infinitas dudas. Gracias también a toda la FPGMX por todo este tiempo y por tan buenos recuerdos navideños.

Gracias también a mis dos directores de estancia. A la Dra. Ayuso, por invitarme a las “reuniones del ojo” de las que tanto he aprendido y a las historias de camino a cualquier parte; fueron tres meses reveladores a muchos niveles, gracias de verdad. I would like to thank Dr. Schmahmann for giving me the exceptional opportunity to work with his outstanding team, words are not enough to express the gratitude that I felt. Also, thanks to Marygrace, Jason, Samantha, Franziska and, of course, Xavier for their patience and kindness.

Quiero en este punto hacer una mención especial a toda la Asociación Galega de Ataxias (AGA) y a sus familiares, por su esfuerzo, su ilusión y su dedicación. Quisiera poder devolveros todo el cariño que me



habéis brindado y que ojalá esta tesis sirva para aportar un granito de arena en vuestra lucha incansable. Este trabajo sin duda no hubiera sido posible sin vosotros, por muchas razones. Gracias por vuestro tiempo y por tener siempre una palabra amable. Dais esperanza. Gracias por hacer que todo se mueva. Gracias también a todos los controles voluntarios, tanto de este lado como del otro del océano, por vuestro interés y por aceptar participar en el estudio.

No quisiera dejar de mencionar al personal del FIDIS por atender todas mis necesidades, muy especialmente a Victoria, por su infinita paciencia y su buen humor cotidiano.

Y dejo para el final a la parte fundamental de todo esto, mis amigas, amigos, compañeras y demás artistas. Tengo tanto que agradeceros que tendría que escribir otra tesis aparte. Gracias por las risas, los vinos, las conversaciones interminables y en bucle, los buenos consejos y más risas. Mi suerte es inmensa con vosotras. Gracias por las que estáis desde siempre, las que llegasteis hace tiempo y os quedasteis, y a las que me aguantáis desde hace menos. Las verdaderas *keywords* de esta tesis son: corrillo, próxima e irreal quedada, neurogente, filipinas, mtl-survival, afectadas, miércoles de taradas, chinchas y team max-im. El efecto Pigmalión ha sido increíble.

Pero si esta tesis va dedicada a alguien, es a mi familia. A mi madre, por enseñarme el valor del trabajo bien hecho; gracias por borrar todos esos ochos de aquella libreta. A mi padre, por hacerme creer que puedo; gracias por confiar siempre en mí. A mi madrina, por recordarme que “sempre hai que mirar pra atrás”.

Porque, en realidad, la ciencia sin esta tesis seguiría siendo ciencia. Pero esta tesis sin vosotras, no sería nada.

“Conserva celosamente tu derecho a reflexionar, porque incluso el hecho de pensar erróneamente es mejor que no pensar en absoluto”

Hipatia de Alejandría





ABSTRACT

SCA36 is a late-onset spinocerebellar ataxia affecting families from *Costa da Morte* (Galicia). The aims of this doctoral thesis were to characterize the neuropsychological profile of SCA36 patients and to validate a scale developed for the rapid screening of cognitive symptoms in cerebellar disorders. Impairment in phonological verbal fluency, depression and anxiety are present already in the preataxic stage of SCA36. Social cognition, specifically emotional processing of human faces with negative valence, also seems to be altered even before the ataxic stage. These symptoms are more severe in the ataxic stage, when also deterioration of semantic fluency and executive function ensue. Our results are consistent with the presence of a cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS) in SCA36. The Spanish version of the CCAS screening scale meets criteria of feasibility and reliability, however its diagnostic validity needs further confirmation.



RESUMEN

La SCA36 es una ataxia espinocerebelosa de inicio tardío que afecta a familias da Costa da Morte (Galicia). Los objetivos de esta tesis fueron caracterizar el perfil neuropsicológico de pacientes con SCA36 y validar una escala para el cribado de síntomas cognitivo-afectivos en trastornos cerebelosos. El deterioro en la fluidez verbal fonológica, la depresión y la ansiedad ya están presentes en la etapa preatáxica de SCA36. La cognición social, específicamente el procesamiento emocional de rostros humanos con valencia negativa, también parece alterarse incluso antes de la etapa atáxica. Estos síntomas se agravan en la etapa atáxica, cuando también se produce un deterioro de la fluidez semántica y la función ejecutiva. Nuestros resultados son consistentes con la presencia del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso (CCAS) en SCA36. La versión en español de la escala del CCAS cumple con los criterios de viabilidad y fiabilidad, sin embargo, su validez diagnóstica necesita estudios adicionales.



ÍNDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. NEUROANATOMÍA GENERAL DEL CEREBELO	3
1.1.1. Estructura macroscópica y microscópica.....	4
1.1.2. Conexiones aferentes y eferentes.....	11
1.2. MANIFESTACIONES DE LOS TRASTORNOS CEREBELOSOS	15
1.2.1. Síndrome cerebeloso motor (CMS) y síndrome vestíbulo-cerebeloso (VCS).....	15
1.2.2. Síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso o síndrome de Schmahmann (CCAS).....	16
1.3. EL PAPEL DEL CEREBELO EN LA COGNICIÓN SOCIAL	19
1.4. LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES (SCAs)	23
1.4.1. Concepto y clasificación.....	24
1.4.2. Perfil neuropsicológico de las SCAs.....	25
1.4.3. SCA36 o “Ataxia da Costa da Morte”	39
1.5. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS CON AFECTACIÓN MOTORA	42
1.5.1. Validación de herramientas de cribado.....	43
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS GENERALES	47
3. CAPÍTULO I. FENOTIPO COGNITIVO-AFECTIVO DE LA SCA36	49
3.1. OBJETIVOS	50
3.2. MATERIAL Y MÉTODOS	50

3.3. RESULTADOS	53
3.4. DISCUSIÓN	58
4. CAPÍTULO II. COGNICIÓN SOCIAL EN LA SCA36	63
4.1. OBJETIVOS	65
4.2. MATERIAL Y MÉTODOS	65
4.3. RESULTADOS	67
4.4. DISCUSIÓN	70
5. CAPÍTULO III. VALIDACIÓN PRELIMINAR DE LA ESCALA DE SCHMAHMANN EN CASTELLANO	75
5.1. OBJETIVOS	76
5.2. TRADUCCIÓN AL CASTELLANO Y VALIDACIÓN PARA DIVERSOS NIVELES EDUCATIVOS	
5.2.1. Material y métodos	77
5.2.2. Resultados	80
5.2.3. Discusión	84
5.3. APLICACIÓN A PACIENTES CON SCA36	
5.3.1. Material y métodos	85
5.3.2. Resultados	88
5.3.3. Discusión	97
6. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS	105
7. CONCLUSIONES	109
8. BIBLIOGRAFÍA	113
9. ANEXOS	141

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Los términos usados en esta tesis doctoral no han sido, por lo general, traducidos de su lengua original ya que se utilizan universalmente con esta nomenclatura, por lo que su traducción no sería útil y sería fuente de confusión durante la lectura del presente trabajo.

Se ha empleado igualmente el término “subtest”, propuesto por los autores originales, para referirnos a cada una de las dimensiones evaluadas por la escala del CCAS o escala del síndrome de Schmahmann

^{99m}Tc-ECD-SPECT: tomografía computarizada de emisión de fotones simples con etilencisteína dímero

¹⁸FDG-PET: tomografía por emisión de positrones mediante fludeoxiglucosa

ASGRE: Ataxia Study Group Rating Scale

BDI-II: Inventario de Depresión de Beck - II

Benton JLO: Test de Orientación de Líneas de Benton

BNT-15: Boston Naming Test, versión abreviada de 15 ítems

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades-10.^a edición

CCAS: síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th Edition

Especificidad: probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo

FAB: Frontal Assessment Battery

FDR: false discovery rate, corrección del p-valor en comparaciones múltiples

fMRI: imagen por resonancia magnética funcional

HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale

IAPS: Inherited Ataxia Progression Scale

ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale

INAS: Inventory of Non-Ataxia Symptoms

KSCS: Klockgether Scaling of cerebellar symptoms

MMSE: Mini-Mental Scale Examination

NOP56: es un gen de codificación de proteínas. La expansión de una repetición GGCCTG de 3-8 copias a 1500-2500 copias en un intrón de este gen da lugar a la SCA36.

RM: resonancia magnética

RMET: Reading the mind in the eyes test

SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

Sensibilidad: probabilidad de que para un paciente se obtenga en la prueba un resultado positivo

SCA: spinocerebellar ataxia

TMT-B: Trail Making Test – part B

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Z-score/puntuación Z: puntuación tipificada que expresa la distancia, en términos de desviaciones típicas, en que se encuentra un individuo o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.

1. INTRODUCCIÓN

La palabra cerebelo, que proviene del término latino *cerebellum* (“cerebro pequeño” o “cerebrito”), designa a una de las tres partes del rombencéfalo -en él se integran también la protuberancia y el bulbo raquídeo-. La masa del cerebelo representa aproximadamente el 10% del total del encéfalo. En una persona adulta su peso medio es de unos 135-150 g y mide alrededor de 10 cm de ancho y 5 cm de alto. Sin embargo, es una de las zonas con mayor densidad de neuronas, ya que alberga aproximadamente la mitad de las neuronas del encéfalo. Su arquitectura guarda similitudes con la del cerebro, al presentar una superficie externa plegada –consecuencia del desarrollo de los lóbulos, lobulillos y folia, separados por numerosas fisuras-, sustancia blanca y estructuras nucleares profundas, pero cuyas peculiaridades explicaremos en los siguientes apartados.

1.1. NEUROANATOMÍA GENERAL DEL CEREBELO

El cerebelo se ubica en la fosa craneal posterior, dorsal a la protuberancia y al bulbo raquídeo; mediante tres pares de pedúnculos (cerebelosos), que delimitan el cuarto ventrículo, recibe y envía conexiones a distintas regiones del sistema nervioso (Rubin & Safdieh, 2008).

Pese a su forma irregular, se pueden distinguir tres caras principales (Figura 1): 1) *superior*, separada de los lóbulos occipitales del cerebro por la tienda del cerebelo; 2) *inferior*, directamente apoyada sobre la duramadre que recubre las fosas cerebelosas, con un amplio surco que alberga otro pliegue de las meninges denominado hoz del cerebelo; y 3) *anterior*, que sólo es visible si se seccionan los

tres pares de pedúnculos unidos a ella; presenta una superficie cóncava que constituye el techo del IV ventrículo.

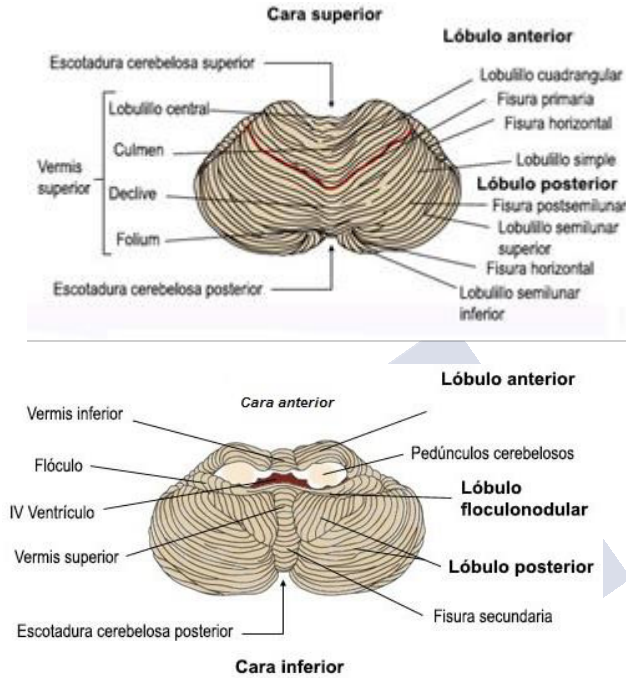


Figura 1. Anatomía externa del cerebelo. Adaptado de Felten, O'Banion, & Maida, (2016) con permiso de reproducción (anexo I)

1.1.1. Estructura macroscópica y microscópica

El cerebelo, que consta de dos hemisferios cerebelosos laterales unidos por el vermis medial (Figura 1), puede estudiarse de distintas maneras, siguiendo criterios morfológicos, filogenéticos y funcionales. La superficie cerebelosa presenta dos fisuras transversales que nos sirven para dividirlo en lóbulos y lobulillos (Figura 2-A):

- a) *Lóbulo anterior*: separado del lóbulo posterior por la fisura primaria, está compuesto por los lóbulos del I al IV, y tiene

asociados el lobulillo cuadrangular y el ala del lobulillo central.

- b) *Lóbulo posterior (o medio)*: está situado por debajo del lóbulo anterior. Es la parte más grande del cerebelo y está formada por los lóbulos del VI al IX y los lobulillos simple, semilunar superior, semilunar inferior, digástrico y la amígdala del cerebelo (que es su proyección inferior y más medial). Dichos lobulillos están separados por la fisura posterior-superior (o postsemilunar), la horizontal, la predigástrica (o prepiramidal) y la retrotonsilar (o retroamigdalina).
- c) *Lóbulo floculonodular*: está separado del lóbulo posterior por la fisura posterolateral (o uvulonodular) y constituido por el lóbulo X y por el flóculo y el nódulo.

Estos lóbulos numerados del I al X tienen diferente origen como veremos en siguientes apartados. El cerebelo se puede dividir en otras tres partes, según su desarrollo evolutivo (Delgado-García, 2001):

- a) *Arquicerebelo*: es la región filogenéticamente más antigua, y está formado por el lóbulo floculonodular. Es el único componente del cerebelo que encontramos en los peces.
- b) *Paleocerebelo*: esta región está constituida por el lóbulo anterior, la úvula y la pirámide del vermis. Ya lo encontramos en anfibios superiores.
- c) *Neocerebelo*: está formado por las porciones laterales de los hemisferios y por la porción del vermis superior integrada dentro del lóbulo posterior. Sólo se encuentra en los mamíferos y su desarrollo es máximo en los seres humanos.

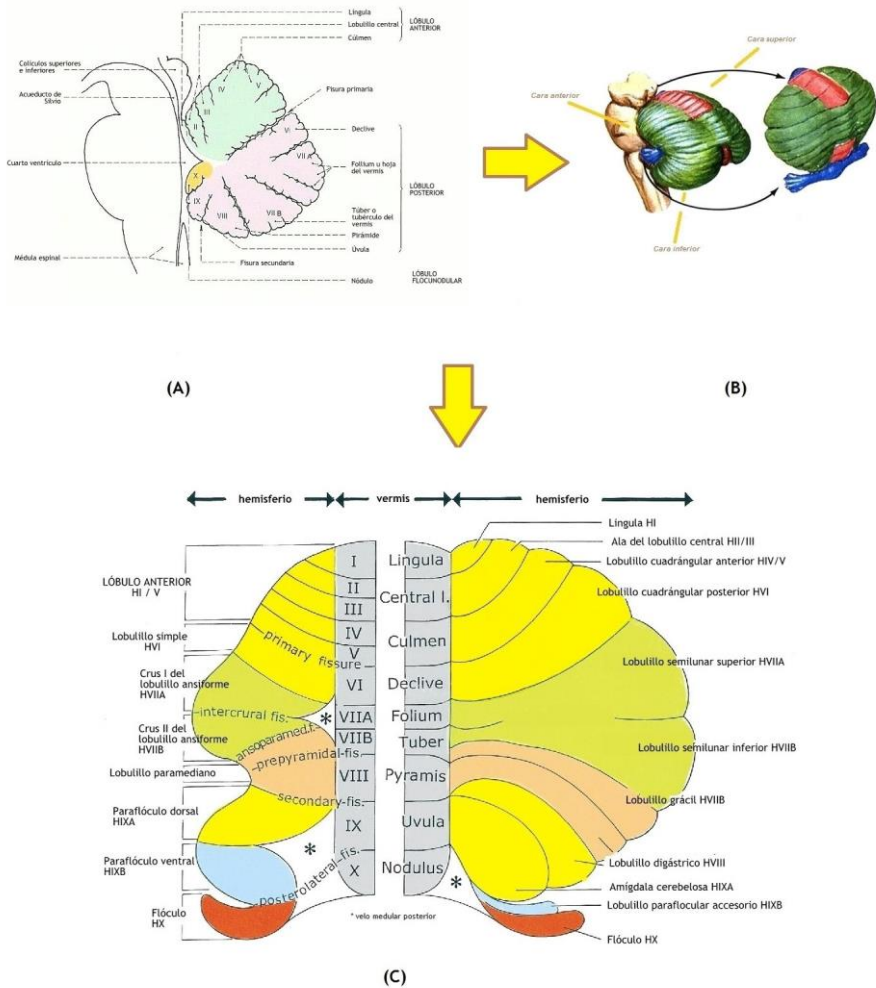


Figura 2. (A) Representación de un corte sagital medial del rombencéfalo; (B) Esquema del teórico “despliegue” de la superficie del cerebelo de las imágenes superiores; (C) Nomenclatura del cerebelo: la parte izquierda ilustra la clasificación propuesta por Larsell’s (1952) donde propone un sistema numérico de lóbulos para vermis y hemisferios; y la parte derecha muestra la nomenclatura clásica para el cerebelo humano (la homología de esos lóbulos viene indicada usando el mismo color de cada lado). Adaptado de Paulsen & Waschke (2012); Rubin & Safdieh (2008); Voogd & Glickstein (1998) con permiso de reproducción (anexo I).

Hay una tercera segmentación posible del cerebelo, si atendemos a sus diferentes aferencias y eferencias; se establecen tres unidades funcionales (Figura 3) que coinciden con la clasificación filogenética (Stoodley & Schmahmann, 2016):

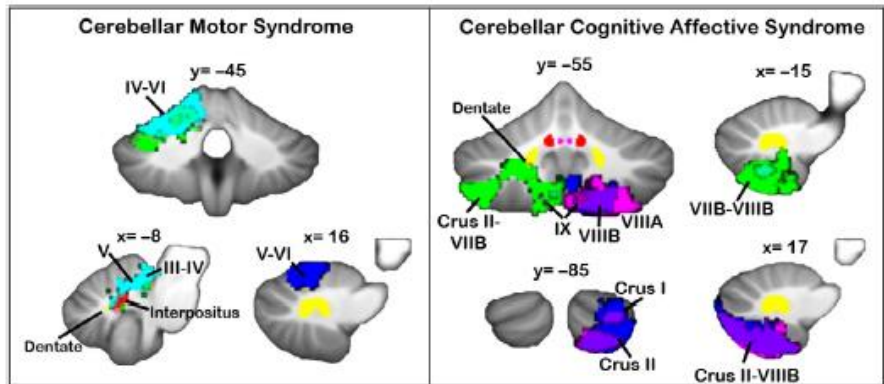


Figura 3. Lesiones asociadas con el síndrome motor cerebeloso (izquierda) y el síndrome afectivo cognitivo cerebeloso (derecha). Extraído de Stoodley & Schmahmann (2009) con permiso de reproducción (anexo I).

- a) *Cerebelo vestibular*: se corresponde con la parte del vermis del lóbulo IX (úvula), el lóbulo X completo, vermis y hemisferios (lóbulo floculonodular) y el vermis del lóbulo I/II (língula). Las conexiones vestibulocerebelosas son esenciales para el control de los movimientos oculares, la orientación intra y extrapersonal en el espacio, el control postural y el equilibrio.
- b) *Cerebelo sensoriomotor*: se corresponde principalmente con el lóbulo anterior (lóbulos del II al V, y partes adyacentes del lóbulo VI) y el lóbulo VIII. Concretamente, gracias a estudios de meta-análisis sobre neuroimagen podemos hacer una representación funcional u homúnculo cerebeloso (Figura 4), homólogo al de Penfield a nivel cortical: en este caso, pies y piernas estarían representados en los lóbulos II, III y VIII; las manos en lóbulos IV, V y VIII, y los movimientos orofaciales

en lóbulos V y VI. Las lesiones de estos lóbulos cursan con ataxia de la marcha, dismetría de extremidades superiores e inferiores y disartria.

- c) *Cerebelo cognitivo-afectivo*: se corresponde con el lóbulo posterior e incluye los lóbulos VI, VIIA en vermis y Crus I y Crus II en los hemisferios, y el lóbulo VIIB. Los lóbulos VI y VII controlaría las funciones ejecutivas y memoria de trabajo; el lenguaje se regularía en la parte derecha posterolateral, mientras que las habilidades visuoespaciales dependerían de la parte izquierda. El cerebelo límbico encargado de la regulación emocional sería el vermis posterior. El lóbulo IX estaría integrado en la red neuronal por defecto. Todas estas atribuciones funcionales no pueden considerarse totalmente establecidas.

Consistentes con esta topografía, nos encontraríamos con diferentes manifestaciones clínicas, que veremos con más detalle en el apartado 1.1.3.

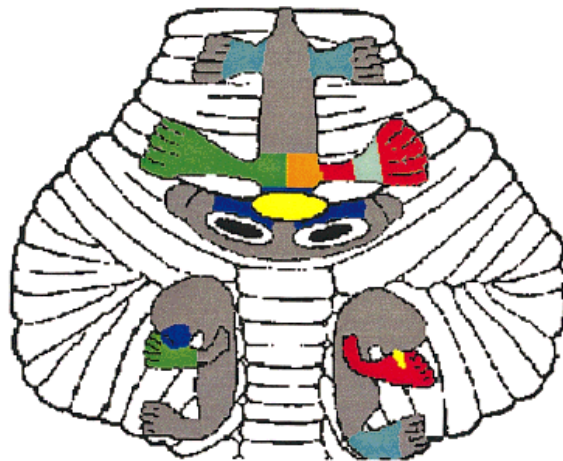


Figura 4. Visualización de los homúnculos cerebelosos representados por Snider & Eldred (1948). Reproducido con permiso de Grodd, Hulsmann, Lotze, Wildgruber, & Erb, (2001) (ver anexo I).

La estructura del cerebelo está formada por sustancia gris y sustancia blanca. La sustancia gris conforma la corteza cerebelosa, que envuelve a la sustancia blanca, que se halla en la parte interna; no obstante, en el interior hay también masas de sustancia gris en cada hemisferio, constituidas por los núcleos intracerebelosos o cerebelosos profundos. La *sustancia gris periférica* o corteza cerebelosa es una delgada lámina que forma la superficie del cerebelo; posee una estructura uniforme con tres capas histológicas bien diferenciadas (Squintone, Guerini, Fonseca, Samar, & Spitale, 2012):

- a) *Capa molecular*: es la capa más externa, localizada justo por debajo de la piamadre. Está constituida por dos tipos de neuronas: células estrelladas superficiales y células en cesta internas.
- b) *Capa de células de Purkinje*: se aprecia el gran volumen de este tipo de células, que son grandes neuronas de Golgi tipo I, dispuestas en una sola hilera entre las otras dos capas. Las células de Purkinje tienen una forma característica de vasija o pera; sus dendritas se ramifican hacia la capa molecular, mientras que sus axones se dirigen hacia la capa granulosa, pasando a través de ella hasta llegar a la sustancia blanca. Los axones de las neuronas de Purkinje constituyen la única vía de salida de información de la corteza cerebelosa; la mayoría hacen sinapsis en alguno de los núcleos intracerebelosos y solo una minoría se dirigen directamente a los núcleos vestibulares del tronco.
- c) *Capa granulosa*: es la capa más interna de las tres; alberga abundantes células granulares de pequeño tamaño, además de células de Lugaro y de Golgi. Las dendritas de las células granulares hacen sinapsis con fibras musgosas aferentes, mientras que sus axones ascienden a la capa molecular y hacen sinapsis con las dendritas de las células de Purkinje, bifurcándose en forma de T (fibras paralelas).

La *sustancia gris central* está constituida por los núcleos intracerebelosos, que se encuentran inmersos en la sustancia blanca, al

lado de la línea media del cerebelo. Estos cuatro núcleos profundos son (Rubin & Safdieh, 2008)

- a) *Núcleo dentado*: es el más grande y lateral. Envía eferencias a través del pedúnculo cerebeloso superior y recibe aferencias de los hemisferios cerebelosos. Es proporcionalmente mayor en el ser humano y primates superiores; posee una porción dorsomedial filogenéticamente más antigua y otra ventrolateral mayor y más reciente (Leiner, Leiner, & Dow, 1986).
- b) *Núcleo emboliforme*: su situación es medial con respecto al núcleo dentado y tiene forma ovoide.
- c) *Núcleo globoso*: se ubica medialmente al núcleo emboliforme y ambos también se denominan núcleos interpuestos. Envían eferencias a través del pedúnculo cerebeloso superior y reciben aferencias desde las regiones paravermianas.
- d) *Núcleo del fastigio (o del techo)*: es el núcleo más profundo. Envía aferencias a través del cuerpo yuxtarestiforme del pedúnculo cerebeloso inferior y recibe aferencias del vermis y del lóbulo floculonodular.

La *sustancia blanca* cerebelosa tiene una disposición arborescente, por lo que se conoce como árbol de la vida. Está formada por una voluminosa masa central, denominada cuerpo o centro medular, de la que parten prolongaciones hacia las circunvoluciones del cerebelo, denominadas láminas blancas. El cuerpo medular se continúa directamente con los pedúnculos, también constituidos por sustancia blanca. En la sustancia blanca cerebelosa hay tres tipos de fibras nerviosas:

- a) *Fibras intrínsecas*: conectan diferentes regiones del cerebelo, tanto intra como interhemisféricas, pero no lo abandonan.
- b) *Fibras aferentes*: constituyen la mayor parte de la sustancia blanca y está formada por fibras que acceden al cerebelo

mayoritariamente a través de los pedúnculos cerebelosos inferiores y medios.

- c) *Fibras eferentes*: están constituidas por axones de las células de Purkinje; la gran mayoría hacen sinapsis en los núcleos cerebelosos y posteriormente salen a través del pedúnculo cerebeloso superior, salvo las fibras del núcleo del fastigio que lo hacen a través del pedúnculo cerebeloso inferior. Las células de Purkinje del lóbulo flocculonodular no hacen sinapsis con las neuronas de los núcleos profundos y salen directamente del cerebelo.

1.1.2. Conexiones aferentes y eferentes

El cerebelo está conectado con otras partes del sistema nervioso mediante tres pares de pedúnculos o haces de fibras, que pueden ser vías de entrada a éste (conexiones aferentes) o de salida (conexiones eferentes), como hemos visto en el apartado anterior. A continuación, vamos a detallar cuales son estas vías, organizándolas en función de los pedúnculos que forman (Splittgerber, 2019), en la tabla 1.

Tabla 1. Principales tractos aferentes y eferentes organizados según el pedúnculo de entrada y/o salida del cerebelo

	VÍAS AFERENTES	VÍAS EFERENTES
Pedúnculo superior	Espinocerebeloso ventral	Dentadotalámico
	Tectocerebeloso	Dentadorrúbico
	Trigeminocerebeloso	Conexiones interpuestas
	Caerulocerebeloso	
Pedúnculo medio	Corticopontocerebeloso	
Pedúnculo inferior	Espinocerebeloso dorsal	Uncinado de Russell
	Cuneocerebeloso	Fastigiovestibular
	Reticulocerebeloso	Fastigiorreticular
	Olivocerebeloso	
	Vestibulocerebeloso (primario y secundario)	

Los pedúnculos cerebelosos interconectan el cerebelo con diversas estructuras. El *pedúnculo cerebeloso superior* conecta al cerebelo principalmente con el mesencéfalo y es el fascículo por donde salen un mayor número de fibras. El *pedúnculo cerebeloso medio* es el más grande de los pedúnculos, ya que en él se encuentran el mayor grupo de fibras que vienen desde el córtex; es exclusivamente un canal de entrada para las conexiones pontocerebelosas y no contiene fibras de salida. El *pedúnculo cerebeloso inferior* conecta principalmente al cerebelo con el bulbo raquídeo. A continuación detallaremos los principales tractos enumerados en la tabla 1, precisando origen y destino de cada una de estas vías.

Las *fibras aferentes* que llegan al cerebelo desde, principalmente, la corteza cerebral y la medula espinal, conforman los tractos siguientes:

- Tracto vestibulocerebeloso: sus fibras tienen su origen en los núcleos vestibulares e ingresan en el hemisferio homolateral hasta terminar en el lóbulo floculonodular, y algunas en el núcleo fastigio y vermis. Su función es transmitir información de la posición y los movimientos de la cabeza.
- Tracto espinocerebeloso anterior o ventral: sus fibras tienen su origen en husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares; tras pasar por la base del asta posterior de la médula ascienden hasta el mesencéfalo y giran en sentido caudal; estas fibras cruzan la línea media por segunda vez, ya dentro del cerebelo (de modo que son ipsilaterales a las células origen), y terminan en la corteza cerebelosa. Su función es transmitir información propioceptiva de los músculos y articulaciones de las extremidades.
- Tracto espinocerebeloso posterior o dorsal: sus fibras se originan también en husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares, pero hacen sinapsis en las neuronas que forman el núcleo dorsal de los segmentos espinales; estas fibras ascienden por la parte posterior del cordón lateral de la medula espinal para

entrar en el cerebelo y acabar en la corteza cerebelosa ipsilateral. Su función es conducir la información propioceptiva de las extremidades inferiores y el tronco.

- Tracto cuneocerebeloso: su origen son de nuevo husos musculares, pero que llegan al núcleo cuneiforme accesorio. Desde ahí sus axones ascienden por el bulbo raquídeo de manera directa, y acaban en el vermis y banda paravermiana del mismo lado. Su función es transmitir información propioceptiva inconsciente y exteroceptiva de la mitad superior del cuerpo.
- Tracto tectocerebeloso: las fibras se originan en la corteza cerebral, llegan a los colículos superiores e inferiores y terminan la parte media del vermis cerebeloso. Su función es colaborar en la transmisión de la información visual y acústica.
- Tracto trigeminocerebeloso: sus fibras parten del núcleo trigeminal mesencefálico, entran en el cerebelo y terminan en el vermis, banda paravermiana y corteza cerebelosa ipsilateral. Su función es transmitir información propioceptiva craneofacial.
- Tracto cerúlecocerebeloso: esta vía se origina en el locus ceruleus, y llega a todos los núcleos y a la corteza cerebelosa. Su función está relacionada con acciones del sistema nervioso simpático (situaciones de pánico, estrés y sueño).
- Tracto reticulocerebeloso: su origen está en áreas sensitivas y motoras de la corteza cerebral, que envían información a la formación reticular bulbopontina, de donde parte una vía que llega al cerebelo. Transmite distintos tipos de información desde la corteza cerebral.
- Tracto olivocerebeloso: su origen está en los lóbulos (frontal, parietal, temporal y occipital) cuyas fibras descienden hasta el núcleo olivar inferior y núcleos olivares accesorios. Sus axones entran en el cerebelo convirtiéndose en fibras trepadoras que llegan a toda la corteza cerebelosa. Es la única vía aferente que no hace sinapsis en la capa granular. Su función es transmitir principalmente información visual, auditiva y somatoestésica, pero también parece tener una posible función cognitiva.
- Tracto pontocerebeloso: es vía de entrada desde la corteza cerebral (lóbulos frontal, parietal, temporal, occipital) y sistema

límbico al cerebelo. Las fibras descienden desde los diferentes lóbulos cerebrales por la corona radiada y la capsula interna, hasta sinaptar en los núcleos pontinos. Desde dichos núcleos las fibras musgosas decusan llegando a la corteza del hemisferio cerebeloso contralateral. Su función es transmitir información desde áreas asociativas del córtex (parietales y prefrontales) y áreas motoras frontales hasta la corteza cerebelosa.

Las *vías eferentes* cerebelosas están constituidas por los axones de las células de Purkinje. Pese a que algunos de estos axones salen directamente de la corteza cerebelosa, la mayoría terminan haciendo sinapsis con las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos, y de ahí abandonan el cerebelo, conformando las siguientes vías:

- Tractos fastigiovestibular y fastigiorreticular: se originan en el núcleo fastigio y se proyectan hacia los núcleos vestibulares y la formación reticular, que conecta, a su vez, con las neuronas motoras de la medula espinal. Interviene en la regulación del tono muscular, la postura y los reflejos medulares.
- Tracto uncinado de Rusell: conecta el flóculo y con los núcleos vestibulares. Interviene en el control de los movimientos oculares.
- Tracto dentotalámico: se origina en el núcleo dentado y se proyecta hacia diversos núcleos del tálamo contralateral, para posteriormente ascender hasta la corteza cerebral premotora, principalmente, pero también hacia otras regiones corticales y áreas paralímbicas. Interviene no solo en la coordinación motora sino también en la regulación de las emociones y la cognición.
- Tracto dentadorrúbico: va desde el núcleo dentado la región parvocelular del núcleo rojo contralateral, cuyos axones se proyectan sobre la oliva inferior.
- Tractos interpósitos: estas fibras se originan en el núcleo interpuesto (núcleo globoso y emboliforme). La más importante de estas vías proyecta al núcleo rojo, de donde parten axones hacia el núcleo ventral intermedio del tálamo que, a su vez, envía axones hacia la corteza cerebral motora y sensorial. Sin embargo, hay fibras que también proyectan hacia la formación reticular,

colículos y oliva inferior. Su función se relaciona con mecanismos que facilitan la tonicidad de los músculos flexores.

1.2. MANIFESTACIONES DE LOS TRASTORNOS CEREBELOSOS

El cerebelo no es solo el gran regulador de la actividad motora, con una importancia clave en el control de la postura, la marcha y el movimiento voluntario, sino que además modula las reacciones vestibulares y planifica y predice las actividades motoras. En los últimos años también se está confirmando su rol en procesos cognitivos y emocionales; por este motivo la semiología de la disfunción cerebelosa debe incluir las disfunción cognitiva y afectiva. Así, tal y como proponen Mario Manto y Peter Mariën (Manto & Marien, 2015) vamos a describir las tres “piedras angulares” de la *ataxiología clínica*, que derivan de la región cerebelosa afectada (Figura 5). En concreto, el síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso será tratado con más profundidad en un apartado específico posterior. Los síndromes que vamos a describir pueden coexistir o aparecer de manera aislada después de lesiones circunscritas:

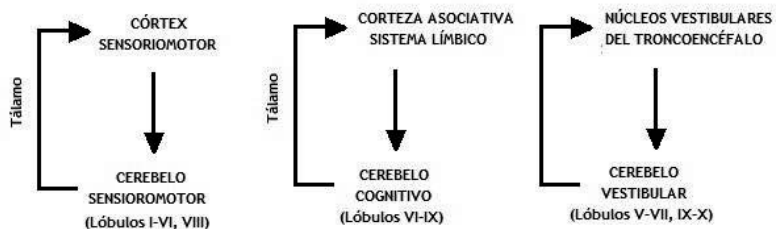


Figura 5. Conectividad del cerebelo sensoriomotor, cognitivo y vestibular (adaptado de Manto & Marien, 2015)

1.2.1. Síndrome cerebeloso motor (CMS) y síndrome vestibulo-cerebeloso (VCS)

El *síndrome cerebeloso motor* (CMS) constituye la expresión clínica del fallo cerebeloso en la coordinación motora, la marcha y en

la realización de secuencias de actos motores coordinados, así como como el cálculo de la amplitud y fuerza con las que hay que realizar un movimiento (Delgado-García, 2001):

- a) Disartria: dificultades fono articulatorias del habla, con peculiar separación y acentuación de todas las sílabas (palabra escandida).
- b) Ataxia apendicular con disimetría, disdiadococinesia, hipotonía y prueba del rebote positiva.
- c) Trastorno de la marcha y postura: reducción de la velocidad de los pasos, aumento de la base de sustentación y dificultad o imposibilidad para la marcha en tándem.

El *síndrome vestibulo-cerebeloso* (VCS) produce diversas alteraciones:

- a) Mareos, vértigo y desequilibrio.
- b) Movimientos oculares: nistagmo, sacadas hipo e hiperométricas, etc.

La sintomatología descrita en este apartado, aparte de evaluarse en la práctica clínica habitual, también se cuantifica utilizando escalas estandarizadas tales como la *International Cooperative Ataxia Rating Scale –ICARS-* (Trouillas et al., 1997) (y sus versiones: breve *Brief Ataxia Rating Scale –BARS-* (Schmahmann, Gardner, MacMore, & Vangel, 2009) y la modificada MICARS) o la *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia –SARA-* (Schmitz-Hubsch et al., 2006).

1.2.2. Síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso o síndrome de Schmahmann (CCAS)

La disfunción del lóbulo posterior cerebeloso da lugar a trastornos cognitivos y emocionales. Pese a que ya a principios del siglo XIX varias descripciones de casos clínicos sugerían una posible asociación entre la patología cerebelosa y diversos trastornos cognitivos y afectivos, no se tuvo en consideración, durante décadas, el posible papel del cerebelo en estos procesos. Posteriormente, a mediados del siglo XX, se publicaron trabajos donde se volvía a poner de manifiesto

la posible relación del cerebelo con la cognición y las emociones (Snider & Eldred, 1948); posteriormente tal hipótesis cobró más fuerza y corroboración (Dow, 1974); así, en 1986, H. C. Leiner hipotetizó, basándose en sus observaciones sobre la evolución filogenéticamente “más nuevas” podrían intervenir en funciones cognitivas y mentales, de la misma manera que las estructuras filogenéticamente “más antiguas” intervendrían en funciones motoras (Leiner et al., 1986).

Sin embargo, no fue hasta 1998 cuando Schmahmann y Sherman establecieron el concepto de síndrome cerebeloso cognitivo y afectivo (“*cerebellar cognitive affective syndrome*”) (CCAS) (Schmahmann & Sherman, 1998), en el que incluyeron cuatro tipos de manifestaciones principales: 1) disfunción ejecutiva (alteraciones de flexibilidad mental, atención, razonamiento abstracto, memoria de trabajo, memoria visual y memoria verbal); 2) disfunción visuoespacial; 3) alteraciones del lenguaje (anomia, agramatismo, disprosodia, disminución de la fluencia verbal); 4) trastornos afectivos y conductuales (depresión, apatía, comportamientos aberrantes, labilidad emocional, conducta desinhibida).

A continuación, se detallan algunas evidencias clínicas y estudios científicos relacionados con cada uno de estos clústeres de síntomas neuropsicológicos, incluyendo algunos trabajos previos y posteriores a la publicación del trabajo de Schmahmann y Sherman:

- a) Función ejecutiva: son varios los estudios que correlacionan la actividad cerebelosa con diversas funciones ejecutivas. Los primeros estudios de (Kim, Ugurbil, & Strick, 1994) mostraban una activación del núcleo dentado mucho mayor cuando los individuos realizaban una tarea de resolución de problemas, que cuando realizaban una tarea motora simple. Años más tarde, se realizó un estudio (Vielhaber, Ebert, Feistner, & Herrmann, 2000) donde pacientes con atrofia cerebelosa presentaban alteraciones en la memoria de trabajo y la atención así como incapacidad de inhibición de respuesta. Estudios posteriores apoyaron también la contribución del cerebelo en diferentes niveles del procesamiento ejecutivo (Bellebaum & Daum, 2007).

- b) **Habilidades visuoespaciales:** en esta área destacan los trabajos de Molinari, estudiando con PET a pacientes con diversas patologías cerebelosas (Molinari, Petrosini, Misciagna, & Leggio, 2004): encontraron que al realizar de tareas, que requerían rotación mental de imágenes, la activación cerebelosa era mayor. En conjunción con otro estudio previo (Neau, Arroyo-Anllo, Bonnaud, Ingrand, & Gil, 2000), postularon que el daño cerebeloso no tendría por qué causar un deterioro en el procesamiento de la información visual simple, pero sí podría afectar a tareas más complejas, tales como la construcción o rotación mental de objetos.
- c) **Lenguaje:** uno de los primeros trabajos que evidenciaron activación cerebelosa durante el procesamiento lingüístico fue el llevado a cabo por Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, (1989) quienes hallaron una activación del lóbulo frontal izquierdo y del cerebelo contralateral cuando la tarea implicaba generar verbos, pero no cuando la tarea requería simplemente leer una lista de nombres. A partir de este trabajo, una gran variedad de estudios asociaron trastornos lingüísticos, como agramatismo, anomia o disprosodia, a otras disfunciones cerebelosas, tanto en niños como en adultos (De Smet, Paquier, Verhoeven, & Marien, 2013; Leggio, Silveri, Petrosini, & Molinari, 2000; Marien, Engelborghs, Fabbro, & De Deyn, 2001).
- d) **Síntomas neuropsiquiátricos:** cuando las lesiones cerebelosas involucran el cerebelo límbico (vermis y núcleo fastigio) suelen manifestarse diversos grados de desregulación emocional, que a su vez pueden englobarse principalmente en cinco dominios neuropsiquiátricos, los cuales se especifican en la Tabla 2. Dichos comportamientos pueden ser conceptualizados como respuestas por exceso (hipermétricas) o por defecto (hipométricas) a los estímulos externos o internos.

Tabla 2. Manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con patología cerebelosa, organizados entorno a los cinco dominios principales, en función de las características de su sintomatología (adaptado de (Schmahmann, Weilburg, & Sherman, 2007))

	<i>Respuestas exageradas, positivas, liberadas o hipermétricas</i>	<i>Respuestas disminuidas, negativas, restringidas o hipométricas</i>
Control atencional	Inatención, distractibilidad, hiperactividad, comportamientos compulsivos y rituales	Rumiación, perseveración dificultad para cambiar el foco de atención, pensamientos obsesivos
Control emocional	Impulsividad, desinhibición, labilidad emocional, sentimientos incongruentes, ansiedad, agitación	Anhedonia, anergia, desesperación, tristeza, disforia, depresión
Espectro autista	Estereotipias, autoestimulación	Comportamientos evitativos, sobrecarga sensorial
Espectro psicótico	Pensamientos ilógicos, paranoias, alucinaciones	Falta de empatía, mutismo, apatía, embotamiento
Habilidades sociales	Hostilidad, agresividad, irritabilidad, comportamiento desafiante	Pasividad, inmadurez, dificultad con los límites y señas sociales, credulidad excesiva

1.3. EL PAPEL DEL CEREBELO EN LA COGNICIÓN SOCIAL

La cognición social se define como la capacidad de las personas de percibir, interpretar y responder a los estados mentales de sus semejantes (Korman, Voiklis, & Malle, 2015). El interés por los fenómenos sociales, que caracterizan la naturaleza social del ser humano, ha sido abordado por diferentes disciplinas (sociología, psicología evolutiva, psicología social, etc.); este hecho ha proporcionado perspectivas muy diferentes sobre tales fenómenos, que han sido considerados desde simples procesos neurobiológicos hasta complejas representaciones de la interacción entre individuos (Beer & Ochsner, 2006). A pesar de que existen evidencias científicas importantes derivadas de estos estudios, la psicología de la cognición social tiene corta vida como área independiente. Los modelos que

tratan de organizar el conocimiento en esta área son todavía muy provisionales y, a veces, solo específicos y válidos para enfermedades concretas (Quemada, Rusu, & Fonseca, 2017). En los últimos años, autores relevantes en esta área de conocimiento coinciden en que la cognición social está integrada por cuatro componentes (Roman et al., 2012):

- a) *Procesamiento emocional*: evalúa información emocionalmente relevante, que induce respuestas somáticas pero que también cambios mentales adicionales (Damasio, 1994). Aquí se incluyen la percepción, comprensión y regulación emocional, que acaban por generar una conducta social.

Relacionados con este concepto, no podemos olvidar el extenso trabajo de Ekman (Ekman, 1999), fundamental en el avance del conocimiento sobre el procesamiento de caras y emociones. Sus investigaciones han propiciado el desarrollo de herramientas de evaluación ahora muy usadas, como por ejemplo el “Test de 60 caras de Ekman” (Ekman & Friesen, 1976), o la “Batería de Afecto de Florida” (Bowers, Blonder & Heilman, 1999).

- b) *Teoría de la Mente (ToM)*: se refiere a la capacidad de una persona para inferir las intenciones, sentimientos y creencias de otras; es uno de los dominios más estudiados dentro del constructo de la cognición social. El término “Teoría de la Mente” acuñado ya en 1983 (Premack & Woodruff, 1978), engloba una serie de procesos como: falsas creencias de primer y segundo orden, atribución de intenciones, comprensión del lenguaje encubierto (ironía, metáfora, engaño, humor e insinuaciones), comprensión de las “meteduras de pata”, e inferencia de estados mentales a través de la expresión de la mirada.

Las investigaciones de Simon Baron-Cohen, centradas en el trastorno del espectro autista, han dado lugar al mayor volumen de herramientas usadas para evaluar todos los procesos relacionados con la ToM (Baron-Cohen, 2019), tales como el “*Test de Faux Pas*” o el Test de la “Lectura de la Mirada”. Estos test en conjunción con estudios de neuroimagen han sido de gran

utilidad para profundizar en el conocimiento de la conectividad funcional entre regiones cerebelosas y áreas cerebrales involucradas en aspectos específicos de la cognición social (Clausi et al., 2019).

- c) *Percepción social*: es la capacidad que permite identificar roles, y reglas dentro de un contexto social (Toomey, Schuldberg, Corrigan, & Green, 2002); son procesos perceptivos que dirigen nuestra atención hacia detalles sociales determinados (tanto con pistas verbales y no verbales).
- d) *Estilo o sesgo atribucional*: refleja el proceso mental por el que las personas atribuimos causalidades a lo que nos acontece, ya sea positivo o negativo (Ochsner, 2008). Las personas tendemos a hacer atribuciones internas (cuando la causa de algún evento se atribuye a uno mismo) o externas (cuando la causa se atribuye a otras personas o circunstancias).

Estos diferentes aspectos de la cognición social han sido estudiados en diversas patologías, aunque el mayor volumen de investigación lo encontramos en autismo y esquizofrenia. En el área de las enfermedades neurodegenerativas, destacan los trabajos sobre deterioro de diferentes áreas de la cognición social en la enfermedad de Huntington (Larsen, Vinther-Jensen, Nielsen, Gade, & Vogel, 2016; Sprengelmeyer et al., 2016) y en la enfermedad de Parkinson (Esteves et al., 2018; Palmeri et al., 2017).

Muchos trastornos del comportamiento, que se han descrito dentro del síndrome de Schmahmann, se generan directamente por la discapacidad del individuo para comprender y controlar los estímulos sociales de su entorno, es decir, dependen de alteraciones de su cognición social. Son numerosas las referencias bibliográficas sobre la disfuncionalidad del cerebelo en diversos trastornos psiquiátricos, en los que el procesamiento emocional y social aparece alterado; es el mayor número de estudios se concentra en los trastornos del espectro autista y esquizofrenia. Así, se han encontrado anomalías en cerebelo derecho, en Crus I/II, que están relacionadas con fenotipos graves de

autismo (D'Mello & Stoodley, 2015), y muestran también correlaciones con la red neural por defecto, que parece tener un papel fundamental en la *ToM* (Buckner, Krienen, Castellanos, Diaz, & Yeo, 2011). Pacientes con esquizofrenia también mostraron una disminución en la actividad del cerebelo posterior derecho durante una tarea de teoría verbal de la *ToM* (Mothersill, Knee-Zaska, & Donohoe, 2016) pero sin embargo, aumentó la actividad del cerebelo posterior izquierdo durante una tarea de *ToM*, que requería de procesamiento espacial (Pedersen et al., 2012).

Sin embargo, hay menos estudios sobre cognición social en patologías cerebelosas primarias, tales como ataxias espinocerebelosas o ictus limitados al cerebelo. En la literatura se encuentran algunos estudios en SCA1, SCA2, SCA6 y SCA7, que encuentran diferencias en el procesamiento en estímulos emocionales con respecto a la población control (D'Agata et al., 2011a; Sokolovsky, Cook, Hunt, Giunti, & Cipolotti, 2010). Otros estudios similares, pero con patologías cerebelosas como ictus u otro tipo de ataxias, también encuentran un patrón de alteración en la ejecución de tareas de *ToM* con respecto a población control (Abel et al., 2007; Hoche, Guell, Sherman, Vangel, & Schmahmann, 2016). En otro grupo de pacientes con patología cerebelosa diversa (varios subtipos de SCAs, y otras ataxias), se encontraron déficits metalingüísticos relacionados con aspectos de la comunicación social (por ejemplo, metáforas o frases ambiguas), que contrastaban con habilidades gramaticales y semánticas relativamente conservadas (Guell, Hoche, & Schmahmann, 2015). Este patrón de déficits apoyaría la denominada teoría de la “*Dismetria del Pensamiento*”, que afirma que los déficits cognitivos cerebelosos siguen una lógica similar a los déficits motores: la lesión cerebelosa afecta a la modulación de los movimientos pero no a su generación; es decir, se produciría un desajuste lingüístico, pero no se afectaría la generación del lenguaje en sí. Esta teoría se extiende al resto de procesos cognitivos, y concuerda con las teorías que consideran al cerebelo como un modulador de dichos procesos, que actualiza la información y envía retroalimentación adaptativa a la corteza cerebral (Andreasen & Pierson, 2008). Desde este punto de vista, el cerebelo en sí no sería

responsable de ninguna función cognitiva en particular, sino que guiaría su buena ejecución por parte de otras estructuras neocorticales cerebrales que sí se encargan de procesos específicos.

1.4. ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES (SCAS)

La palabra “ataxia” se utiliza habitualmente para nombrar una alteración del movimiento derivada de disfunción del cerebelo y/o de sus múltiples conexiones. Por tanto, la ataxia no es una enfermedad en sí misma, sino un síntoma de diferentes procesos morbosos. Sin embargo, son las enfermedades heredodegenerativas, que afectan al cerebelo y/o a sus conexiones, las que principalmente se conocen ahora por el nombre de ataxias. El diagnóstico y clasificación de las ataxias degenerativas ha ido cambiando a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta distintos pilares del conocimiento (manifestaciones clínicas, anatomía patológica y herencia). Actualmente, según el patrón de herencia se distinguen cuatro grupos; la tabla 3 muestra las principales ataxias hereditarias.

Tabla 3. Clasificación de las ataxias (adaptado de Klockgether & Paulson (2011))

ATAXIAS HEREDITARIAS
1. Ataxias autosómicas recesivas
1.1 Ataxia de Friedreich (FRDA)
1.2 Ataxia telangiectasia (AT)
1.3 Ataxia autosómica recesiva con apraxia oculomotora tipo 1 (AOA1)
1.4 Ataxia autosómica recesiva con apraxia oculomotora tipo 2 (AOA2)
1.5 Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)
1.6 Ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (AVED)
1.7 Síndrome de Marinesco-Sjögren (SMS)
1.8 Ataxias autosómicas recesivas debidas a mutaciones POLG (MIRAS, SANDO)
1.9 Xantomatosis cerebrotendinosa (CTX)

1.10 Enfermedad de Refsum
1.11 Abetalipoproteinemia
1.12 Otras ataxias autosómicas recesivas
2. Ataxias autosómicas dominantes
2.1 Ataxias espinocerebelosas (SCA)
2.2 Ataxias episódicas (EA)
3. Ataxias ligadas al X
3.1 Síndrome de temblor/ataxia asociado con X frágil (FXTAS)
3.2 Otras ataxias ligadas al X
4. Ataxias por mutaciones mitocondriales

En el siguiente apartado se describen con más detalle las ataxias espinocerebelosas de herencia dominante (SCAs).

1.4.1. Concepto y clasificación

Las SCAs constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas, tanto desde el punto de vista clínico como genético. En el año 1983, Anita Harding clasificó las heredoataxias dominantes (ADCA) en tres grupos principales. Posteriormente a partir de la década de los pasados noventa (Banfi & Zoghbi, 1994; Orr et al., 1993), comenzaron a identificarse los primeros loci cromosómicos de algunas ADCA y este acrónimo fue sustituido por el de SCA, que es el que se utiliza actualmente para designar a este grupo cada vez más extenso (se han enumerado 48 subtipos) de trastornos heredodegenerativos, que tienen en común el incluir ataxia entre sus manifestaciones clínicas y heredarse siguiendo un patrón autosómico dominante.

Ya que la clasificación inicial de las ADCA (Harding, 1983) sigue siendo útil como abordaje inicial en la clínica, en la Tabla 4 figura una clasificación mixta con los apartados propuestos por A. Harding y la numeración actual de las SCAs, realizada en base a la cronología del descubrimiento de los distintos loci cromosómicos y/o mutaciones.

Tabla 4. Clasificación de las ataxias autonómicas dominantes

	ADCA I	ADCA II	ADCA III
SCAS	1-4, 8, 10, 12-23, 25, 27, 28, 32-37, 40, 42-44, 46, 47	7	5, 6, 11, 26, 29-31, 38, 41, 45
FENOTIPO CLÍNICO	Síndrome cerebeloso plus con oftalmoplegia, signos piramidales y extrapiramidales, deterioro cognitivo y neuropatía periférica, hipoacusia	Síndrome cerebeloso con retinopatía pigmentaria	Síndrome cerebeloso puro

1.4.2. Perfil neuropsicológico de las SCAs

Las ataxias espinocerebelosas presentan, por lo general, un patrón de síntomas coincidente con el síndrome de Schmahmann, aunque no en todas ellas estos síntomas se presenten con la misma severidad, ni en su totalidad. En los párrafos que siguen se realiza una revisión de la literatura concerniente a las manifestaciones de la esfera cognitiva y emocional de las SCAs.

SCA1

La SCA1 se produce por una expansión de tripletes CAG en el gen *ATXN1* (6p22-23) (Orr et al., 1993). Su fenotipo es muy variable, ya que puede presentarse con ataxia de línea media y apendicular, disartria, afectación piramidal, afectación extrapiramidal (disonía e hipercinesia) y alteraciones oculomotoras (alteraciones en las sacadas y oftalmoparesia); también puede dar lugar a amiotrofia y pérdida de sensibilidad (Sasaki et al., 1996).

En cuanto al perfil cognitivo se han descrito alteraciones de las funciones ejecutivas en la mayoría de los pacientes, aunque con diferentes grados de intensidad, que van desde problemas atencionales y de memoria de trabajo (Moriarty et al., 2016) hasta déficits en la flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta (Burk et al., 2001). También se encuentra alterada la fluencia verbal fonológica y es frecuente la depresión (Fancellu et al., 2013; Klinke et al., 2010). Además, pueden verse afectadas tanto la memoria inmediata como la

demorada. En menor grado, sin embargo, se encuentran disfunciones visuoespaciales (Ma, Wu, Lei, & Zhang, 2014).

SCA2

Se debe una mutación en el gen *ATXN2* (12q24.1), que es una expansión de tripletes CAG en el rango de 32-400 (Ramos et al., 2010). Los pacientes con SCA2 presentan un enlentecimiento en las sacadas oculares, hiporeflexia, mioclonías y temblor, donde también son frecuentes la polineuropatía, amiotrofia, disartria y disfagia.

Una alteración mayor o menor de las funciones ejecutivas está presente en todos los pacientes (D'Agata et al., 2011b; Moriarty et al., 2016; Orsi et al., 2011; Sokolovsky et al., 2010). Lo mismo sucede con fluencia verbal fonológica (Burk et al., 2003; Le Pira et al., 2002); y en menor medida, también se evidencia deterioro de la fluencia semántica (Fancellu et al., 2013). En algunos estudios se han encontrado también mermadas las habilidades visuoespaciales (Olivito et al., 2017; Valis et al., 2011). Los síntomas depresivos y la apatía están presentes en un gran porcentaje de los pacientes.

SCA3

La SCA3 o enfermedad de Machado Joseph (EMJ) está causada por una expansión de 51-89 tripletes CAG en el gen *ATXN3*, (14q32.1) (Kawaguchi et al., 1994). Es la ataxia autosómica dominante más frecuente en la mayoría de poblaciones (Silveira et al., 1996). Los pacientes presentan habitualmente síndromes piramidal y extrapiramidal distónico-rígido, disartria, torpeza de extremidades y, habitualmente, visión borrosa y diplopía.

Su perfil cognitivo-afectivo es parecido al de la SCA1 y SCA2: alteración de funciones ejecutivas (Braga-Neto et al., 2012; Burk et al., 2003b), disminución de la fluencia verbal fonológica, aunque no siempre la semántica (Feng et al., 2014); también se describen diversas alteraciones visuoespaciales (Wang et al., 2013). Los síntomas psiquiátricos más frecuentes son la depresión y ansiedad (Lopes et al., 2013).

SCA6

La SCA6 se produce por pequeñas secuencias expandidas de repetición del triplete (CAG) en el gen *CACNA1A* (19p13); es el prototipo de ADCA tipo III. Por lo general se presenta con signos cerebelosos de ataxia, disartria y disfagia. Algunos pacientes también padecen vértigo episódico y diplopía (Zhuchenko et al., 1997).

Se han descrito alteraciones del razonamiento abstracto y conceptual, tanto verbales como no verbales, así como pobre inhibición de respuesta y flexibilidad cognitiva (Cooper et al., 2010) pero no se encontraron déficits severos de otro tipo (Globas et al., 2003). Las habilidades visuoespaciales están poco afectadas (Pereira et al., 2017), así como la fluencia verbal, que se encuentra preservada en un gran número de estudios (Garrard, Martin, Giunti, & Cipolotti, 2008). En cuanto a las alteraciones psiquiátricas, es frecuente la depresión (Moriarty et al., 2016).

SCA7

Está causada por la expansión del triplete CAG del gen *ATXN7*, (3p12-13) (David et al., 1996). Se presenta con una gran variedad de síntomas neurológicos, pero la característica principal es la asociación de ataxia y espasticidad con pérdida visual debida a degeneración macular pigmentaria.

En tres pacientes con SCA7 incluidos en un estudio de varias SCAs (Sokolovsky et al., 2010) se encontró un deterioro de la fluencia verbal fonológica, así como bajas puntuaciones en la Hayling Sentence Completion test y la tarea Stroop Colour-Word. Sin embargo, en otro estudio longitudinal de varias SCAs (Moriarty et al., 2016), los pacientes con SCA7 mostraron una disminución en las pruebas de atención y función ejecutiva, y alteraciones visuoespaciales, pero las funciones verbales estaban preservadas; no había presencia de síntomas depresivos relevantes.

SCA8

La SCA8 está causada por la repetición de un trinucleótido que produce una expansión de poliglutaminas en el gen *ATXN8* (13q21); se caracteriza por ataxia cerebelosa, signos piramidales de progresión lenta (Koob et al., 1999).

Pese a no encontrar puntuaciones por debajo de corte establecido para la normalidad en el test *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE), (Zeman et al., 2004) se observa un bajo rendimiento en atención dividida; deben destacarse las alteraciones neuropsiquiátricas encontradas en algunos pacientes, tales como labilidad emocional, cambios de personalidad, depresión mayor y trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, en un estudio posterior (Lilja, A., Hamalainen, Kaitaranta, & Rinne, 2005), no encontraron diferencias significativas con los controles en cuanto a trastornos depresivos, que fue el único síntoma neuropsiquiátrico evaluado. Además, los pacientes con SCA8 tuvieron el mismo rendimiento que los controles en el *Judgement of Line Orientation* y en el *Hooper Visual Organization Test*. Estos autores sí encontraron deterioro en la fluencia verbal semántica y fonológica, así como en tareas atencionales, memoria de trabajo, y otras funciones ejecutivas, además de déficits en la memoria inmediata y demorada.

SCA10

Se produce por la expansión de la repetición del pentanucleótido ATTCT en el intrón 9 del gen *ATXN10*, (22q13.31) (Zu, Figueroa, Grewal, & Pulst, 1999). Se caracteriza clínicamente por ataxia progresiva y crisis epilépticas.

El perfil cognitivo-afectivo de esta SCA (Rasmussen et al., 2001) se caracteriza por cociente intelectual bajo y síntomas psiquiátricos como depresión, agresividad e irritabilidad. No obstante, en otro estudio (Moro et al., 2017) confirmaron la presencia de síntomas depresivos significativamente mayores en pacientes con SCA10 en relación a controles, pero no ansiedad. También merecen destacarse las alteraciones de la fluencia verbal semántica y fonológica, y de las

funciones visuoespaciales y ejecutivas (test del reloj y Frontal Battery Assesment (FAB)).

SCA12

La causa de este trastorno es la expansión del triplete CAG en el gen *PPP2R2B* (5q32) (Holmes et al., 1999). Se caracteriza por la presencia de temblor de acción asociado a ataxia cerebelosa relativamente leve. Se han descrito signos piramidales y extrapiramidales.

Choudhury et al. (2017) señalan que las puntuaciones del MMSE no estaban en rango de demencia. Estos autores destacan como hallazgo las graves manifestaciones psiquiátricas en la muestra que estudiaron, tales como agitación, irritabilidad, depresión, ansiedad y apatía, incluyendo algún caso con alucinaciones y trastornos conductuales.

SCA14

La SCA14 es un subtipo poco común de ADCA tipo I (Yamashita et al., 2000) que está causada por una variante puntual en el gen *PRKCG* (19q13). Se caracteriza por ataxia de progresión lenta, disartria y nistagmo. Además de los signos cerebelosos, se observan con frecuencia hiperreflexia y disminución de la sensibilidad vibratoria.

El estudio de Klebe et al. (2005) mostró un deterioro de funciones ejecutivas, tales como razonamiento abstracto, flexibilidad mental y control inhibitorio, así como pérdida de memoria y alteración en la fluencia verbal. Uno de los pacientes presentó un cuadro de demencia franca. Otros autores (Wedding, Koht, Dietrichs, Landro, & Tallaksen, 2013), solo encontraron una alteración cognitiva sutil, especialmente en el cociente intelectual verbal, y en las funciones ejecutivas relacionadas con tareas verbales respecto a los controles. La fluencia verbal fonológica, la flexibilidad cognitiva y la inhibición de respuesta medidas con el Wisconsin Card Sort Test (WCST) también se encontraron alteradas. Los resultados del SCL-90 revelaron síntomas psiquiátricos relacionados con afecto desregulado e inadecuado.

SCA15/16

La ataxia espinocerebelosa tipo 15/16 es un subtipo poco común de ADCA tipo I (Gardner, 2008; Storey & Gardner, 2012), que está causada por una variante en heterocigosis en el gen *ITPR1* (3p26), así como por deleciones. Se caracteriza por ataxia cerebelosa y temblor.

En un estudio de tres pacientes italianos (Castrìoto et al., 2011) se encontró deterioro de la memoria verbal tanto inmediata como demorada, así como déficit atencional. Sin embargo, no se objetivaron deterioro de la fluencia verbal fonológica ni síntomas de demencia.

SCA17

Esta SCA se produce por la expansión del triplete CAG/CAA en el gen *TBP* (6q27), que codifica una proteína de unión a la caja TATA (Koide et al., 1999). Sus principales síntomas son ataxia, demencia y movimientos involuntarios, tales como distonía y corea.

Debe destacarse la presencia de demencia en la mitad de los pacientes estudiados (Lasek et al., 2006). En casi la mitad de los pacientes también se evidenciaron cambios de personalidad, y en algunos de ellos también estaban presentes distintos tipos de fobias, distimia y trastorno obsesivo compulsivo. En total, 11 de los 12 pacientes incluidos presentaban algún trastorno neuropsiquiátrico. Un caso estudiado por Nielsen et al. (2012), con una puntuación baja en el MMSE, sufrió un rápido avance de deterioro cognitivo, con problemas de atención y de comprensión verbal, así como un síndrome disejecutivo severo; también se le detectaron alteraciones de memoria, lenguaje, anomia, alexia, agrafia, acalculia, apraxia y deterioro de habilidades visuoespaciales, acompañadas de risa inapropiada.

SCA19/22

Está causada por una mutación heterocigótica en el gen *KCND3* (1p13) (Chung, Lu, Cheng, & Soong, 2003; Schelhaas, Verbeek, Van de Warrenburg, & Sinke, 2004; Verbeek et al., 2002).

Los miembros afectados de la primera familia descrita (Schelhaas et al., 2003), presentaban tendencia a cociente intelectual bajo, deterioro de ciertas funciones ejecutivas como memoria de trabajo, comprensión verbal y no-verbal, flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta. También evidenciaron alteración de habilidades visuoespaciales y clínica depresiva. Sin embargo, el lenguaje estaba alterado en los test de vocabulario y denominación. Algunos años después, se confirmó el bajo cociente intelectual de algunos pacientes con este tipo SCA y los síntomas psiquiátricos, que incluían depresión, apatía, ansiedad, agresividad y trastorno obsesivo-compulsivo (Huin et al., 2017). En lo referente a las funciones cognitivas, presentaban alteraciones en funciones visuoespaciales y memoria demorada. No obstante, funciones ejecutivas como atención, memoria de trabajo, planificación e inhibición estaban preservadas en la mayoría de los individuos. La comprensión auditiva, único dominio del lenguaje evaluado, era normal.

SCA21

La SCA21 está causada por una variación genética localizada en 7p21.3-p15.1 (Vuillaume et al., 2002).

Se ha notificado afectación intelectual grave en algunos de los paciente e importantes trastornos psiquiátricos como impulsividad, agresividad o apatía (Delplanque et al., 2014). Las evaluaciones confirmaron un trastorno cognitivo severo, que incluía déficits en la atención y memoria de trabajo, así como otras funciones ejecutivas como planificación y razonamiento abstracto. Todos los pacientes presentaban alteraciones de la memoria episódica y a corto plazo, lenguaje y habilidades visuoespaciales, todo ello indicativo de un intenso síndrome tanto cognitivo como afectivo (Braga-Neto, Pedroso, Barsottini, & Schmahmann, 2015).

SCA28

La alteración genética de la SCA28 ha sido localizada en 18p11.22-q11.2 (Cagnoli et al., 2006). Los primeros síntomas fueron desequilibrio, incoordinación de la marcha y la presencia de nistagmo.

En un estudio reciente (Szpisjak et al., 2017) se encontró un rendimiento alterado en funciones ejecutivas como la memoria de trabajo; los pacientes también tenían alterada la memoria visuoespacial y semántica, así como la fluencia verbal. Sin embargo, el resto de las funciones asociadas al lenguaje estaban intactas.

La Tabla 5 proporciona una visión general de los estudios incluidos en esta revisión, detallando los tamaños muestrales y otros datos de interés, resumiendo los principales hallazgos organizados según los cuatro dominios principales del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso.

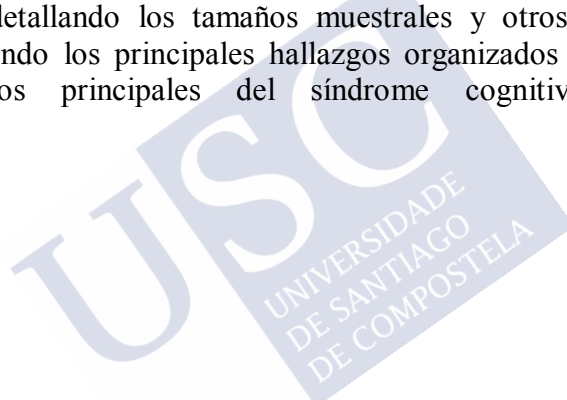


Tabla 5. Estudios revisados, características de la muestra y principales resultados

SCA subtipo	País	N muestral Edad Media±D.T.	Dominios CCAS			Edad de inicio y/o duración de la enfermedad (años)	Información motora/ataxica	Referencia (en cursiva, artículos con dos o más subtipos de SCA)
			FE	ViSp	Psiq			
SCA1	Alemania	11 48.6±9.4	+	-	N.I.	+	E.I. 40.0±6.0 D.D: 8.9±5.4	(Burk et al., 2003)
	Alemania	6 45.7±9.9	+	N.I.	+	+	E.I. 36.3±7.6 D.E. 9.3±6.4	(Klinke et al., 2010)
	Reino Unido	2 36	-	-	N.I.	-	E.I. 30 - 31 D.E. 5 - 6	(Sokolovsky, Cook, Hunt, Giunti, & Cipolotti, 2010)
	Italia	20 47.4±11.4	+	+	+	+	D.E. 9.3 ± 5.2	(Fancellu et al., 2013)
	China	8 47.0±9.6	+	+	N.I.	-	E.I. 39.1±7.7 D.E. 10.0±4.9	(Ma, Wu, Lei, & Zhang, 2014)
	Italia	18 48.06±12.18	+	-	-	+	E.I. 36.83±13.94 D.E. 11.22±6.62	(Le Pira et al., 2002)
SCA2 (cont.)	Alemania	14 44.0±13.4	+	-	N.I.	+	E.I. 35.4±13.5 D.E. 8.4±5.9	(Burk et al., 2003)

SCA2	Alemania	3 53.0±4.6	+	N.I.	-	-	E.I. 44.7±3.2 D.E. 8.3±1.5	SARA = 3.8±1.4 INAS = 1.0±1.0	(Klinke et al., 2010)
	Reino Unido	3 49 - 55	+	-	N.I.	+	E.I. 37 -44 D.E. 5 - 13	Ataxia de tronco leve, ataxia de las extremidades superiores y disartria	(Sokolovsky et al., 2010)
	Italia	12 48 ± 10	+	N.I.	+	N.I.	E.I. 37±10 D.E. 11±5	ICARS = 29 ± 5	(D'Agata et al., 2011)
	Italia	17 47±11	+	+	-	+	E.I. 38±10 D.E. 10±6	ICARS = 33 ± 10	(Orsi et al., 2011)
	República Checa	12 23 - 62	+	+	+	+	E.I. 41.1±9.7 D.E. 8.7±5.7	BARS = 11.6 ± 4.4	(Valis et al., 2011)
	Italia	22 43.6±8.3	+	+	+	+	D.E. 10.3 ± 6.7	SARA = 14.29 ± 6.56	(Fancellu et al., 2013)
	China	2 46.5±16.3	+	+	N.I.	+	E.I. 38.0 ± 14.1 D.E. 8.5±2.1	ICARS = 41.0 ± 25.5	(Ma et al., 2014)
	Cuba	41 39.32±10.15	+	N.I.	N.I.	+	E.I. 28.13 ±9.19 D.E. 11.52±5.96	SARA = 16.40 ± 3.55	(Rodríguez-Labrada et al., 2014)
	Cuba	37 40.08±11.68	+	N.I.	N.I.	+	Estudio de fase preatáxica	SARA = 1.07±1.42 INAS = 1.85±1.44	(Velázquez-Pérez et al., 2014)
	México	14 37.2±15.9	+	+	N.I.	N.I.	D.E. 11.14±11.48	SARA = 17.2± 8.5	(Hernyez-Castillo et al., 2016)
	Italia	9 47.6±10.2	+	+	N.I.	-	D.E. 3.8±4.1	ICARS = 29.6± 8.2	(Olivito et al., 2017)

SCA3		6 43 - 64	+	N.I.	+	+	E.I. 35 - 54	ASGRE = 3 - 5	(Zawacki, Grace, Friedland, & Sudarsky, 2002) (Burk et al., 2003)
Estados Unidos	11 52.1±10.8	+	-	N.I.	-	E.I. 41.5±11.3 D.E. 11.4±3.4	Síndrome cerebeloso moderado, habla comprensible y ataxia de las extremidades		
Reino Unido	6 37 - 50	+	-	N.I.	-	D.E. 6 - 12	Diversos grados de ataxia, ataxia de las extremidades superiores y disartria		(Garrard, Martin, Giunti, & Cipolotti, 2008)
Alemania	15 42.2±9.6	+	N.I.	+	+	E.I. 37.2±11.0 D.E. 5.7±3.5	SARA = 8.2±6.4 INAS = 1.1±1.3		(Klinke et al., 2010)
Brasil	38 34.7±10.1	+	+	+	+	D.E. 7.3±4.4	ICARS = 39.4±23.7 SARA = 13.2±9.1		(Braga-Neto et al., 2012)
Brasil	32 46.78±11.47	+	-	+	+	E.I. 36.72±10.91 D.E. 10.09 ±5.78	SARA = 13.6 ± 6.3		(Lopes et al., 2013)
Alemania	11 40±9.3	N.I.	-	+	-	D.E. 5.1 ± 2.8	SARA = 10.2 ± 7.1		(Roeske et al., 2013)
China	15 39.53±9.13	+	+	-	-	E.I. 35.07±7.32 D.E. 4.60±3.46	SARA = 8.43±4.43		(Wang et al., 2013)
China	22 37.05±6.10	+	+	-	-	E.I. 32±4.49 D.E. 5.15±3.62	ICARS = 28.14±9.40		(Feng et al., 2014)
China	8 44.1±8.1	+	+	N.I.	+	E.I. 36.8 ± 6.3 D.E. 7.4±3.7	ICARS = 36.8 ± 16.6		(Ma et al., 2014)
Brasil	28 49.7±9.7	+	+	+	+	E.I. 36.4 ± 7.8 D.E. 13.5 ± 7.3	SARA = 15.7 ± 7.3		(Moro et al., 2017)

SCA6 (cont.)	Alemania & Austria	12 57.5±10.4	+	-	N.I.	-	E.I. 47.9±12.0 D.E. 9.2±11.6	Diversos grados de ataxia de tronco, ataxia de las extremidades superiores y disartria	(Globas et al., 2003)
	Reino Unido	9 35 - 75	+	-	N.I.	-	D.E. 1 - 17	Diversos grados de ataxia de tronco, ataxia de las extremidades superiores y disartria	(Garrard et al., 2008)
	Japón	18 52.1±11.7	+	+	-	E.I. 52.1±11.7 D.E. 12.6±8.2	ICARS = 36.4±12.0		(Suenaga et al., 2008)
	Reino Unido	27 47 - 79	+	-	N.I.	-	E.I. 50±22 D.E. 9±2	Diversos grados de ataxia de tronco, ataxia de las extremidades superiores y disartria	(Cooper et al., 2010)
	Alemania	8 60.0±8.9	+	N.I.	+	E.I. 51.0±6.8 D.E. 9.0±5.4	SARA = 12.6±4.8 INAS = 0.1±0.4		(Klinke et al., 2010)
	Países Bajos	29 -	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	SARA = 15.8		(van Gaalen et al., 2014)
	Estados Unidos	12 61±8	+	-	N.I.	-	D.E. 6±4	ICARS = 27±19	(Pereira et al., 2017)
	Estados Unidos	24 41 - 74	+	+	N.I.	+	D.E. 11.0±9.8	ICARS = 31.1±16.5	(Rentya, Khan, Ergun, Ying, & Desmond, 2017)

SCA6	Japón	13 65.3±9.92	+	-	N.I.	+	E.I. 52.39±10.30 D.E. 14.25±5.96	SARA = 16.5±8.2	(Tamura et al., 2017)
SCA7	Reino Unido	3 38 - 50	+	-	N.I.	+	E.I. 29 - 38 D.E. 5 - 12	Ataxia de tronco leve, ataxia de las extremidades superiores y disartria	(Sokolovsky et al., 2010)
SCA8	Reino Unido	7 21 - 57	+	N.I.	+	N.I.	E.I. 13 - 47	Diversos grados de síntomas motores, incluida disartria	(Zeman et al., 2004)
	Finlyia	10 39.9±5.4	+	-	-	+	E.I. 19 - 34	KSCS = 1 - 15	(Lilja, Hamalainen, Kaitaranta, & Rinne, 2005)
SCA10	Mexico	18 18 - 44	N.I.	N.I.	+	N.I.	A O. 18- 44 D.E. 2 - 34	Diversos grados de ataxia de tronco, ataxia de las extremidades superiores y disartria	(Rasmussen et al., 2001)
	Brasil	28 46.8±11.6	+	+	+	+	E.I. 31.7 ± 7.6 D.E. 15.5 ± 12	SARA = 9.9 ± 4.5	(Moro et al., 2017)
SCA12	India	12 60.57±8.73	N.I.	N.I.	+	N.I.	E.I. 51.33±8.98 D.E. 9.24±5.10	ICARS = 41.20±13.81	(Choudhury et al., 2017)
SCA14	Francia & Alemania	2 52 - 58	+	N.I.	-	N.I.	E.I. 17 - 53	Diversos grados de síntomas cerebelosos, incluida disartria	(Klebe et al., 2005)
	Noruega	9 18 - 54	+	-	+	+	E.I. 10 - 45	SARA = 0 - 14	(Wedding et al., 2013)

SCA15	Italia	3 67 - 73	+	N.I.	N.I.	-	E.I. 60 - 66	Dificultades en la marcha, deterioro del equilibrio y disartria	(Castrrioto et al., 2011)
SCA17	Alemania	12 41.1±14.6	+	N.I.	+	N.I.	D.E. 1 - 21	ICARS = 0 - 71	(Lasek et al., 2006)
	Dinamarca	1 44	+	+	+	+	E.I. 40	Ataxia leve de las extremidades inferiores con una marcha ligeramente anómala, pero sin ataxia de las extremidades superiores	(Nielsen et al., 2012)
SCA19/ 22	Países Bajos	6 51 - 87	+	+	+	-	E.I. 27 - 45	Ataxia score = 6 - 79/100	(Schelhaas et al., 2003)
	Francia	13 24 - 80	-	+	+	-	E.I. 2 - 66	Diversos grados de síntomas cerebelosos, incluida disartria	(Huin et al., 2017)
SCA21	Francia	3 25 - 54	+	+	+	+	E.I. 34	SARA = 14	(Delplanque et al., 2014)
SCA28	Hungría	5 27 - 60	+	+	N.I.	+	E.I. 14 - 18	SARA = 4.5 - 14	(Szpisjak et al., 2017)
SCA36	Japón	12 53.1±3.2	+	+	+	+	E.I. 48 - 58 D.E. 7 - 21	SARA = 9 - 34	(Abe et al., 2012)

FE=funciones ejecutivas; Vispat=habilidades visoespaciales; Psiq=síntomas psiquiátricos y/o comportamiento anómalo; Leng=habilidades lingüísticas; + = deterioro; - = preservado; N.I. = no información.

1.4.3.SCA36

La SCA36 está causada por una expansión del hexanucleótido GGCCTG, localizada en el intrón 1 del gen *NOP56* (20p13). Su mutación fue descrita en 2011 en pacientes japoneses (Kobayashi et al., 2011), y poco después por nuestro grupo de investigación en pacientes gallegos (Garcia-Murias et al., 2012), aunque el fenotipo clínico ya había sido perfilado unos 4 años antes (Arias et al., 2008). Se han comunicado otros casos de SCA36 en otras regiones de España (Albacete, Cataluña y Madrid), Francia, Portugal, Italia, Polonia, China y USA (Ikeda et al., 2012; Lee et al., 2016; Obayashi et al., 2014; Sarto et al., 2013; Sugihara et al., 2012; Valera et al., 2017).

En Galicia, la SCA36 representa aproximadamente el 21% de las ataxias del adulto con patrón de herencia dominante, según datos de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, por lo que debe considerarse como la SCA más prevalente en nuestra Comunidad Autónoma. La edad de inicio de la clínica es variable, entre la cuarta y sexta década de vida; las primeras manifestaciones suelen ser desequilibrio e inestabilidad postural, seguidos de ataxia apendicular y disartria, es decir un perfil inicial de ADCAIII. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, aparecen otras disfunciones como hipoacusia, fasciculaciones linguales y afectación piramidal, por lo que se encuadraría en una ADCA I *light* (Arias, Garcia-Murias, & Sobrido, 2017). En la Figura 6 podemos ver la sintomatología de inicio y los signos clínicos de una cohorte de pacientes gallegos.

La hipoacusia es un síntoma característico de la SCA36. Aunque suele presentarse meses o años después del desequilibrio salvo en casos concretos de pacientes sometidos a trauma acústico laboral. La evolución de la pérdida auditiva es lenta y progresiva. Se trata de una hipoacusia neurosensorial retrococlear, dato que se deduce tanto por el estudio de la audiometría tonal supraliminar como por el de la logaudiometría (Labella-Caballero et al, *datos propios*). El perfil del umbral auditivo más frecuente al comienzo, evidenciado por la gráfica de la audiometría tonal liminar, tiene forma de “campana”, con un mayor deterioro de las frecuencias graves y agudas y una relativa conservación de las frecuencias medias, a pesar lo cual, la

discriminación de la palabra hablada está muy deteriorada como demuestra la logaudiometría. En cuanto al estudio de los potenciales evocados auditivos de tronco se observa ausencia o disminución de la amplitud de las ondas I y II.

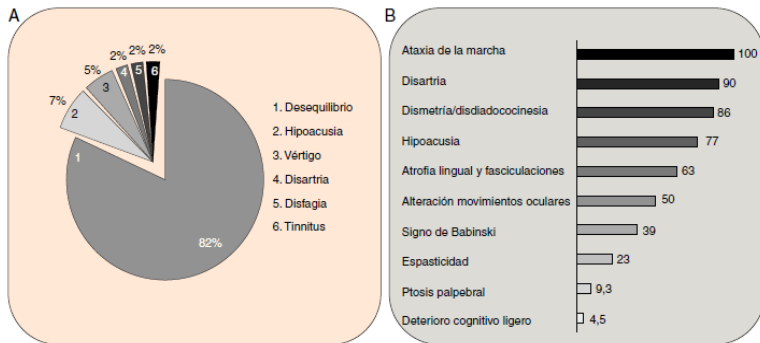


Figura 6. A) Porcentaje de pacientes de SCA36 que presentaron como síntoma inicial los señalados. B) Porcentaje de pacientes de SCA36 que presentaban en el examen clínico las manifestaciones señaladas. Extraído de Arias, García-Murias, & Sobrido (2017), con permiso de reproducción (anexo I).

En el estudio de potenciales evocados somatosensoriales se objetiva una leve disminución de la conducción central al estimular en miembros inferiores. Los estudios de electroneuromiografía muestran velocidades de conducción nerviosa periférica normales, tanto motoras como sensitivas (García Murias, 2015).

Los potenciales evocados visuales son normales. En cuanto a los movimientos oculares, el 50% de las personas con SCA36 presentan nistagmo y/o alteración de las sacadas horizontales. En aproximadamente un 10% de los pacientes se evidencia ptosis palpebral (Ohta et al., 2007).

En un estudio sobre el fenotipo cognitivo de esta SCA, realizado en doce pacientes japoneses (Abe et al., 2012), con una edad media de 65.1 ± 6.2 años, se encontraron síntomas depresivos y apatía, así como síndrome disejecutivo moderado con aparente deterioro de la fluencia verbal fonológica. En este trabajo también se obtuvieron imágenes mediante ^{99m}Tc -ECD-SPECT, en las que se observó una reducción del

flujo sanguíneo en el vermis y los hemisferios cerebelosos en los pacientes menos afectación, y también una disminución evidente en las áreas 44–46 de Brodmann y en el área 24 en los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad.

El estudio de resonancia magnética en los pacientes con SCA36 muestra atrofia del vermis superior en las etapas iniciales sintomáticas, que se extiende al resto de cerebelo, para afectar finalmente al tronco cerebral en estadios avanzados, en los que se observa un patrón de atrofia olivopontocerebelosa; no se detectan alteraciones de sustancia blanca (García Murias, 2015). Una investigación posterior de nuestro grupo de investigación (Aguiar et al., 2017), utilizando ^{18}F FDG-PET y MRI en una cohorte de veinte pacientes, entre los que se incluían siete portadores de la mutación causal pero sin sintomatología atáxica, encontramos que ya se podía observar hipometabolismo en vermis y en hemisferio cerebeloso derecho en etapas asintomáticas y preatáxicas de la enfermedad, antes de que se pudieran detectar cambios anatómicos en las imágenes de MRI.

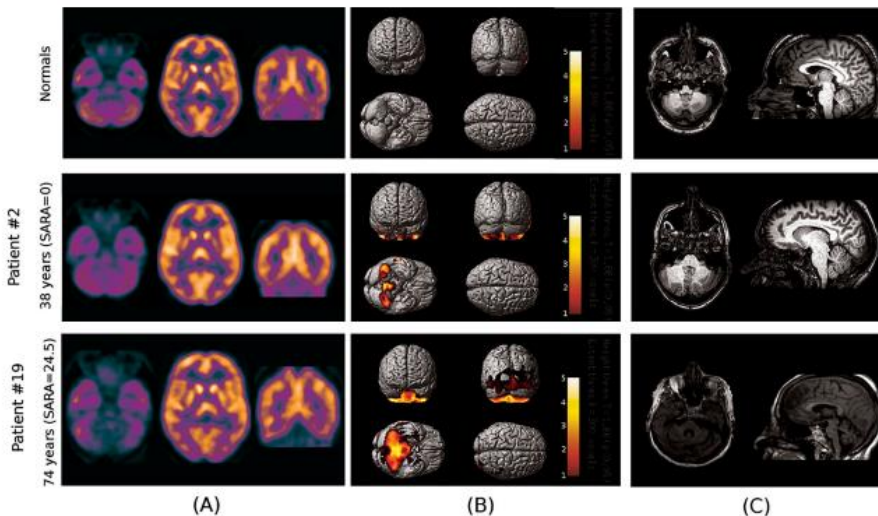


Figura 7. (A) Vistas coronal y axial de FDG-PET (B) Comparación vóxel por vóxel pacientes vs control (C) MRI sagital y axial. Adaptado de Aguiar et al. (2017) con permiso de reproducción (anexo I).

1.5. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS CON AFECTACIÓN MOTORA

Las patologías que afectan al cerebelo constituyen un grupo clínico muy heterogéneo. Concretamente, aquellas que son enfermedades degenerativas suelen afectar no solo al cerebelo, sino también al troncoencéfalo y la médula espinal, y presentan características clínicas prominentes como ataxia progresiva que comprende alteraciones de la marcha, el equilibrio y la coordinación de las extremidades, así como alteraciones de la deglución del habla y el control oculomotor. Como hemos visto hasta el momento, la disfunción cerebelosa y de las vías y estructuras relacionadas, puede tener diversas manifestaciones clínicas y en diferentes grados, por lo que una exhaustiva exploración clínica es fundamental para la correcta posterior evaluación neuropsicológica del paciente. Este hecho constituye una de las problemáticas centrales en la evaluación de los aspectos psicológicos del paciente con patología cerebelosa, ya que los instrumentos universalmente empleados para la evaluación de la cognición implican una buena ejecución motora, en diferentes ámbitos.

Hay que tener en cuenta que actualmente no existe un catálogo de herramientas específicas adaptadas a este tipo de patologías, sino que las que se usan en la práctica clínica rutinaria son instrumentos desarrollados principalmente para el cribado de demencias. Este hecho conlleva otra desventaja, además de no ser herramientas adaptadas al posible deterioro motor del paciente, la sintomatología cognitiva y afectiva relacionada con el cerebelo no es fácilmente detectable con escalas generales de demencia, por lo que generaría un gran número de falsos negativos entre la cohorte de pacientes que sí que presenten síntomas coincidentes con el síndrome de Schmahmann. Con el fin de contribuir a paliar esta carencia de herramientas específicas y adaptadas a este tipo de trastornos, ha sido publicada recientemente la primera escala de cribado para el síndrome de Schmahmann, pero solo ha sido validada en idioma inglés (Hoche, Guell, Vangel, Sherman, & Schmahmann, 2018).

El hecho de que no existan escalas adaptadas también condiciona que los aspectos cognitivos y psiquiátricos no sean explorados de forma rutinaria en la práctica clínica y, de este modo, bastantes pacientes con patología cerebelosa no son diagnosticados; esto repercute negativamente en su calidad de vida. Consecuentemente, estos síntomas no son reconocidos como las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad cerebelosa. La disponibilidad de herramientas de cribado adaptadas permitiría realizar un correcto seguimiento de la evolución de la patología, hecho que no solo repercutiría favorablemente en el desarrollo de posibles tratamientos y en la búsqueda de biomarcadores tempranos de la enfermedad.

La ausencia de protocolos estandarizados en la evaluación de esta población condiciona además que los estudios de investigación tienen una capacidad comparativa limitada entre ellos, debido al empleo de distintas y, en general, poco exhaustivas baterías de pruebas neuropsicológicas (McMurtray, Saito, & Perlman, 2008). De este modo, no se pueden establecer patrones concretos de afectación cognitiva/afectiva, asociados a cada fenotipo particular y nuevamente esto repercute en la instauración de tratamientos y en control evolutivo.

1.5.1. Validación de herramientas de cribado

Pese a que no existe una guía estandarizada para la validación de escalas de cribado, o test en general, si hay cierto consenso entre autores acerca de los criterios que se deben cumplir para que un instrumento de medida se considere adecuado (Carvajal, Centeno, Watson, Martínez, & Sanz Rubiales, 2011; Garcia de Yebenes Prous, Rodriguez Salvanes, & Carmona Ortells, 2009; Ramada-Rodilla, Serra-Pujadas, & Delclos-Clanchet, 2013).

En primer lugar, si la herramienta se encuentra desarrollada en otra lengua, debemos realizar un riguroso proceso de traducción y adaptación a la nueva cultura donde vaya a ser usada. Los métodos para realizar este paso son: traducción lineal, traducción lineal con estudio piloto y la traducción-retrotraducción con personas

monolingües o bilingües (se considera el más completo y garantiza una mayor calidad en el proceso de traducción). La finalidad es que la traducción garantice una equivalencia total con el instrumento original, tanto semántica (que el significado de cada ítem sea el mismo en cada cultura), conceptual (que el instrumento mide el mismo constructo teórico en cada cultura), de contenido (que el contenido de cada ítem es relevante en cada cultura), técnica (que el método de recogida de datos es comparable en cada cultura) y de criterio (que la interpretación de la medida se mantiene igual cuando se compara con las normas de cada cultura estudiada).

A continuación, se requiere realizar la validación de la herramienta, que es un proceso que va adquiriendo más consistencia cuantas más propiedades psicométricas se hayan medido en distintas culturas, con distintas poblaciones e individuos. Pese a que, tal como se comentó inicialmente, no hay unos requisitos fijos para validar reglamentadamente un instrumento, se consideran cuatro criterios centrales que deben cumplirse: sensibilidad (término relativo a la capacidad del instrumento para detectar cambios a través del tiempo), utilidad o viabilidad (que sea adecuado al contexto donde lo queremos aplicar, de fácil aplicación y poco complejo), fiabilidad y validez. Son, sin embargo, los dos últimos criterios las dos grandes propiedades psicométricas determinantes en toda herramienta de medida.

La fiabilidad es el grado en que un instrumento es capaz de medir sin error y cuantificar una variable de manera constante. La fiabilidad puede evaluarse, dependiendo de las características del cuestionario, para todas o algunas de sus tres dimensiones: 1) *consistencia interna* (grado de interrelación y coherencia de los ítems; que sean homogéneos y midan un mismo constructo); 2) *fiabilidad test-retest* (hace referencia a la repetibilidad del instrumento, cuando se administra con el mismo método a la misma población en dos momentos diferentes), y 3) *fiabilidad inter-observador* (grado de acuerdo que hay entre dos o más evaluadores que valoran a las mismas personas con el mismo instrumento).

La validez es la capacidad del instrumento para medir la realidad para la que ha sido diseñado. Esta propiedad puede evaluarse para

todas o sólo para alguna de sus cuatro dimensiones: 1) *validez aparente o lógica* (depende del juicio que hagan los expertos sobre la conveniencia de los ítems para evaluar el constructo de interés; no es un concepto estadístico), 2) *validez de contenido* (grado en que los diferentes ítems incluidos en el instrumento representan adecuadamente los dominios del constructo que se pretende medir), 3) *validez de criterio* (grado de correlación entre el instrumento y otra medida que sirva de criterio, como una herramienta estándar –validez concurrente- o “patrón de oro” –validez predictiva-); y 4) *validez de constructo* (grado en que los puntajes obtenidos a partir de una escala son válidos; los diferentes procedimientos pueden ser análisis factorial, validez convergente-divergente, validez diagnóstica y/o validez discriminante).





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES

El síndrome cerebeloso motor de la SCA36 ha sido bien caracterizado en estudios previos de nuestro grupo y otros. En fases tempranas de la enfermedad, en las que la RM cerebral estructural no revela anormalidades, ya se puede observar mediante ^{18}F FDG-PET un hipometabolismo localizado en el hemisferio cerebeloso derecho. El proceso degenerativo progresivo de la SCA36 acaba por afectar a todo el cerebelo y, en distintas etapas, al tronco cerebral, nervio auditivo, vía piramidal y vías sensitivas centrales.

La hipótesis principal de este trabajo es que en paralelo con el síndrome motor, la hipoacusia y las alteraciones de motoneurona, los pacientes con SCA36 probablemente presentan sintomatología de la esfera afectiva, conductual, cognitiva general y social como corresponde al síndrome cerebeloso cognitivo y afectivo (CCAS), cada vez más reconocido entre las manifestaciones de enfermedades del cerebelo.

Los objetivos específicos que nos hemos planteado son:

- 1) Caracterizar el fenotipo cognitivo y conductual de los pacientes con SCA36. Este objetivo se desglosa en dos:
 - i. Verificar si en la SCA36 aparece un patrón neuropsicológico coincidente con los síntomas del CCAS;
 - ii. Evaluar la cognición social en pacientes de SCA36 a través de la atribución emocional de caras.

2) Adaptar y validar la escala CCAS en castellano para el cribado del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso.

Cada uno de estos objetivos generales se aborda en un capítulo independiente de este trabajo de tesis.



3. CAPÍTULO I

FENOTIPO COGNITIVO-EMOCIONAL DE LA SCA36

En las tres últimas décadas se le atribuye al cerebelo un papel, cada vez más relevante, en procesos cognitivos de alto nivel (Buckner, 2013). Sin embargo, pese a que los estudios sobre el papel del cerebelo en las funciones superiores fueron *in crescendo*, no sería hasta 1998 cuando Schmahmann and Sherman acuñasen el término “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo”, cuyo perfil de síntomas hemos detallado anteriormente.

Las SCA más comunes en todo el mundo son SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7, y como hemos visto en la introducción del presente trabajo, todas presentan déficits de tipo neurocognitivo, incluidas la fluidez verbal, la memoria, las funciones ejecutivas y, en algunos casos, las funciones visuoespaciales (Klinke et al., 2010). Se han observado alteraciones intelectuales y psiquiátricas más graves en algunas SCAs, como SCA10, SCA12 y SCA31 (Adachi et al., 2015; Dohlinger, Hauser, Borkert, Luft, & Schulz, 2008; Matsuura & Ashizawa, 1993). Por tanto, la mayoría de las SCAs presentan síntomas coincidentes con el CCAS. Pero pese a ello, en bastantes de los subtipos de SCAs no se ha establecido un perfil de alteración cognitivo y/o emocional, ni se ha prestado igual atención a este tipo de síntomas como a las manifestaciones motoras.

En SCA36 se ha realizado un estudio en pacientes japoneses con síntomas motores avanzados de SCA36 (Abe et al., 2012) donde se

detectó mediante el análisis desglosado de los ítems de instrumentos de cribado un síndrome disejecutivo moderado, asociado a depresión leve y apatía. No obstante, no se encuentra en la literatura ningún otro trabajo que detalle el perfil de manifestaciones neurocognitivas a lo largo de los diferentes estadios de esta patología espinocerebelosa.

3.1. OBJETIVOS

El objetivo específico fue investigar la presencia del CCAS en una cohorte bien definida de personas portadoras de la mutación SCA36 en diferentes etapas de la enfermedad.

3.2. MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.1. Participantes

Treinta personas con la mutación de SCA36 confirmada genéticamente participaron en el estudio, dando su consentimiento por escrito para participar en nuestro estudio, aprobado por el Comité de Ética de Investigación Médica de Galicia (anexo II). Los participantes, que eran todos diestros, incluían 19 mujeres (edad media: 53 ± 13 años) y 11 hombres (edad media: 57 ± 12 años). Se registraron sus datos sociodemográficos, nivel educativo y tratamientos farmacológicos. Diez de ellos tomaban medicamentos antidepresivos. Todos los participantes sabían leer y escribir, ninguno tenía una enfermedad mental o física grave, una lesión cerebral adquirida o abuso de drogas. Los participantes con agudeza visual reducida realizaron las pruebas con visión corregida.

3.2.2. Examen neurológico y auditivo

Los años transcurridos desde el inicio de la enfermedad se estimaron según el recuerdo de los pacientes de la edad en que notaron el primer síntoma. No hemos utilizado esta variable, "duración de la enfermedad", en nuestros análisis. Si bien este es un parámetro relevante, también tiene limitaciones importantes en los trastornos de inicio tardío, lento y progresivo, como la SCA36. Este dato puede estar sesgado por varios hechos, como por ejemplo, edad actual, si ha vivido con otros familiares afectados, eventos de la vida, o el conocimiento de ser portador de mutación. Además, establecer la edad

de inicio depende de lo que se considera la primera manifestación de la enfermedad, que puede variar para diferentes individuos.

Se realizó un examen neurológico completo y estandarizado, así como una evaluación auditiva para todos los participantes. El tiempo entre la evaluación neuropsicológica, la motricidad y el examen auditivo fue inferior a tres meses en todos los casos. La gravedad de las manifestaciones motoras se midió a través de la escala SARA, compuesta por ocho ítems que suman una puntuación total entre 0 (sin ataxia) y 40 (ataxia grave). De acuerdo con la puntuación, los participantes del estudio se dividieron en dos grupos: SARA <3 = etapa preatáxica (síntomas cerebelares motor inespecíficos o ausentes; N = 8) y SARA ≥ 3 = etapa atáxica (N = 22).

Para determinar el umbral de percepción de voz humana, utilizamos una lista de palabras españolas disilábicas (Cardenas & Marrero Aguiar, 1992), transmitidas por un audiómetro Starkey Acoustic Analyzer AA30, calibrado de acuerdo con la normativa IEC 645-1 ANSI S 3.6-1996, tipo 2 e IEC 645-2 ANSI S3.6 1996, tipo B a través del lector Panasonic XBS. La lista de palabras se presentó a los pacientes del estudio a través de auriculares para cada oído de forma independiente.

3.2.3. Evaluación neuropsicológica

El examen cognitivo y emocional se llevó a cabo con una extensa batería de pruebas neuropsicológicas, que incluyó herramientas de cribado como MMSE (Folstein, Folstein, McHugh & Fanjian, 2002) y FAB (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) para la cognición general y los inventarios autoinformados BDI-II (Beck, Steer & Brown, 2011) y HARS (Lobo et al., 2002), para la depresión y la ansiedad respectivamente. Se usaron las siguientes pruebas para evaluar diferentes dominios involucrados en el CCAS: 1) atención y memoria de trabajo, a través de la subescala de dígitos directos e inversos de la WAIS-III (Wechsler, 1997), en la cual el participante debe recordar inmediatamente una serie de dígitos; 2) fluidez verbal, tanto fonológica (PVF) como semántica (SVF) (Pena-Casanova et al., 2009), donde se les pide a los participantes que produzcan listas de

palabras de acuerdo con ciertas reglas; 3) habilidades lingüísticas: por un lado, evaluamos la comprensión verbal con el Token Test (Spreen, & Benton, 1969), en la que se deben colocar unas fichas de acuerdo con instrucciones verbales; y por otro la capacidad de denominación por confrontación visual con el BNT-15, donde los participantes deben nombrar quince objetos presentados visualmente (Goodglass, Kaplan, & Barresi, 2005); 4) funciones ejecutivas, empleando: el TMT-B (Pena-Casanova, Quinones-Ubeda, Quintana-Aparicio et al., 2009), que mide la atención alterna y la velocidad de procesamiento mediante la tarea de conectar números y letras alternativamente; el Test de Stroop (Golden, 1978), donde deben leer tres listas de nombres de colores y colores en sí lo más rápido posible (y con estas tres listas hemos calculado el índice de interferencia de Stroop, mediante el método Golden); y con el Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtis, 1993), donde tarjetas diferentes en color, forma y número de figuras representadas deben emparejarse según un patrón no conocido de antemano; 5) habilidades visuoespaciales, a través del test de Orientación de Líneas de Benton (Benton JLO) (Benton, Varney, & Hamsher, 1978), que mide la capacidad de juzgar la orientación y los ángulos de las líneas en el espacio.

Se programaron dos sesiones en días diferentes para cada participante con el fin de administrar todas las pruebas, de acuerdo con las pautas propuestas para cada instrumento (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). La sala donde se llevaron a cabo las evaluaciones era una estancia tranquila, con luz y ambiente agradables, donde no se permitió la entrada de acompañantes durante la realización de las pruebas.

Las personas con SARA ≥ 3 no fueron evaluados para TMT-B, ya que las habilidades motoras son esenciales para su correcta ejecución. De manera similar, los pacientes que no entendieron el 100% de las palabras (o lo hicieron por encima del umbral para la voz humana, ≈ 60 dB) no fueron evaluados para el test de Token, para la cual una buena audición es crucial; así, la N de pacientes evaluada con este test fue de 10.

3.2.4. Análisis estadístico

Las puntuaciones directas individuales se convirtieron en puntuaciones Z utilizando la media y la desviación típica de los datos normativos como referencia. Las puntuaciones Z indican el número de desviaciones estándar que se desvía dicho individuo en relación a su población normativa. Por lo tanto, un valor negativo de la puntuación Z indica un rendimiento peor que la población normal en el dominio correspondiente. Las referencias para los datos normativos, ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, según corresponda, se incluyen en la sección anterior. Para los test de cribado comparamos los resultados de nuestros grupos de estudio con los puntos de corte respectivos ($MMSE \leq 23$, $FAB \leq 12$, $BDI-II \geq 13$ y $HARS \geq 14$). Para todas las demás pruebas, las puntuaciones Z se promediaron en individuos en estadio preatáxico y en estadio atáxico por separado, y se comparó con distribución normal (mediana 0) mediante la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon.

Las asociaciones entre el grado de deterioro motor y las puntuaciones Z para las diferentes medidas cognitivas se calcularon con el coeficiente de correlación de Spearman, incluyendo a todos los participantes sin diferenciar entre grupos. Se aplicó un ajuste parcial por edad y nivel educativo para los puntajes MMSE y FAB, que no estaban corregidas para esas variables. Teniendo en cuenta la cantidad de pruebas cognitivas y motoras realizadas y los subgrupos analizados, para controlar el problema de las comparaciones múltiples, se calculó el *false discovery rate* (FDR). Así, sólo un valor de p ajustado para FDR (q -valor) ≤ 0.05 se consideró significativo.

Para analizar los datos utilizamos el software IBM SPSS Statistics 21 para Windows (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

3.3. RESULTADOS

Una vez formados los grupos según los datos obtenidos gracias a la escala SARA, hemos analizados los datos clínicos y demográficos para cada una de las agrupaciones de participantes, según se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos demográficos y características clínicas de los participantes

	<i>Grupo Preatáxico</i> (N = 11)	<i>Grupo Atáxico</i> (N = 19)
Tratamiento antidepresivo (nº de personas)	1	9
Sexo	9F/2M	10F/9M
<i>Media±Desviación Típica</i>		
Edad (años)	42±6	63±11
Nivel educativo (años)	13±4	8±3
Duración de la enfermedad (años) desde el primer síntoma	N.A.	12±9
Puntuación SARA (max. 40)	0.73±1.1	16.7±10.1
Total de palabras entendidas (%)	100±0	87±20
Umbral de audición (dB)	47±10	68±14

M = mujeres; H = hombres; N.A. = No aplica; dB = decibelios

Los participantes en estadio preatáxico no tenían una puntuación clínicamente relevante (es decir, se situaban por debajo del umbral de corte establecido) ni en el MMSE ni en el FAB. Entre las personas en estadio atáxico, un participante obtuvo una puntuación por debajo del punto de corte en el MMSE y ocho pacientes estuvieron por debajo de dicho umbral en el FAB, correlacionando ambas medidas con el deterioro motor de manera significativa (Tabla 7). En el caso de la medida de los síntomas depresivos, cuatro individuos en estadio preatáxico y doce en estadio atáxico obtuvieron puntuaciones clínicamente significativas en el BDI-II, mientras que dos en estadio preatáxico y ocho en estadio atáxico tuvieron un nivel de ansiedad significativo medido con la HARS. Tanto la depresión como la ansiedad se correlacionaron significativamente con el grado de disfunción motora medida mediante SARA.

Tabla 7. Resultados de los test neuropsicológicos según grupo y correlación con el deterioro motor medido con la escala SARA

<i>Puntuaciones directas</i>	GRUPO PREATÁXICO		GRUPO ATÁXICO		Correlación con SARA
Test cribado (p.corte)	Individuos con puntuaciones más allá del punto de corte/Total				R _{Spearman} (p-valor)
MMSE (≤ 23)	0/11		1/19		-0.72 (<0.001)
FAB (≤ 12)	0/11		8/19		-0.74 (<0.001)
BDI-II (≥ 13)	4/11		12/19		0.46 (0.011)
HARS (≥ 14)	2/11		8/19		0.48 (0.014)
<i>Z Scores</i>					
	Media (D.T.)	p-valor	Media (D.T.)	p-valor	
Funciones ejecutivas					
WAIS-III					
<i>Digit Span Directo</i>	-0.17 (0.76)	0.959	0.09 (0.55)	0.789	-0.014 (0.953)
<i>Digit Span Inverso</i>	0.01 (0.73)	0.643	-0.25 (0.91)	0.247	-0.295 (0.194)
TMT					
<i>parte B</i>	-0.91 (0.84)	0.007	N.A.		N.A.
STROOP					
<i>Lista 1 Palabra</i>	-0.28 (0.48)	0.113	-2.14 (0.79)	<0.001	-0.927 (<0.001)
<i>Lista 2 Color</i>	-0.33 (0.71)	0.196	-2.34 (0.87)	<0.001	-0.873 (<0.001)
<i>List 3 Palabra/Color</i>	-0.04 (0.66)	0.799	-1.55 (0.89)	<0.001	-0.777 (<0.001)
<i>Interferencia</i>	0.27 (0.61)	0.182	0.45 (0.72)	0.017	0.265 (0.157)

(continua)

	Media (D.T.)	p-valor	Media (D.T.)	p-valor	R Spearman (p-valor)
WCST					
<i>Total errores</i>	0.30 (0.76)	0.262	0.28 (1.25)	0.532	-0.084 (0.658)
<i>Errores Perseverativos</i>	0.36 (0.75)	0.153	0.25 (1.38)	0.760	-0.098 (0.608)
<i>Errores No Perseverativos</i>	0.15 (1.05)	0.575	0.36 (1.40)	0.456	-0.017 (0.927)
Habilidades lingüísticas					
FLUENCIA VERBAL					
<i>Fonológica</i>	-0.81 (0.99)	0.037	-0.98 (1.04)	0.009	-0.177 (0.420)
<i>Semántica</i>	-0.27 (1.16)	0.473	-1.08 (0.93)	0.005	-0.346 (0.105)
TOKEN TEST	0.81 (0.67)	0.014	-0.20 (0.95)	1.000	-0.492 (0.045)
BNT-15	1.40 (1.15)	0.005	0.87 (1.08)	0.007	-0.523 (0.013)
Cognición visuoespacial					
BENTON JLO	0.18 (1.70)	0.798	-0.33 (1.07)	0.253	-0.276 (0.140)

En negrita, p-valores con significación nominal, aunque solo p-valores por debajo de 0.019 se consideraron significativos después de la corrección para FDR (q-valor<0.05); N.A. = No aplicado

En el grupo preatáxico, solo se encontraron alteraciones con un nivel de significación nominal en la fluidez fonológica ($z = -0.81$, $p=0.037$) y TMT-B ($z = -0.91$, $p=0.007$), mientras el resto de las pruebas se encontraron dentro del rango de normalidad. Sin embargo, los pacientes en estadio atáxico tuvieron un deterioro significativo tanto en la fluidez fonológica ($z = -0.98$, $p=0.009$) como en la fluidez semántica ($z = -1.08$, $p=0.005$), incluso después de la corrección FDR. Ninguna de las fluencias correlacionó con la puntuación SARA. La comprensión auditiva y la capacidad de denominación se

distribuyeron en general dentro del rango normal en pacientes con SCA36, sin embargo, sí mostraron una correlación inversa con la puntuación SARA. La Figura 8 muestra el rendimiento del lenguaje comparativo entre ambos grupos.

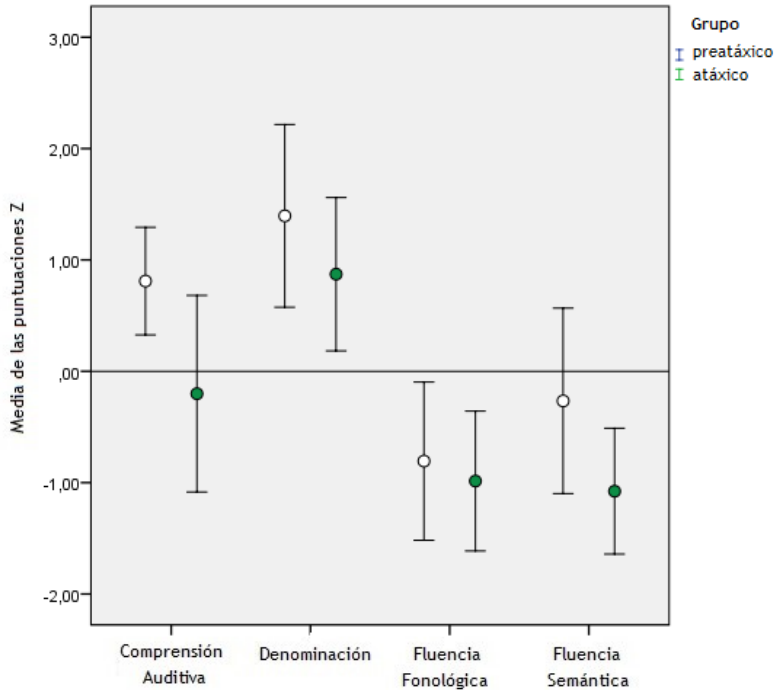


Figura 8. Puntuaciones en los test de lenguaje en los grupos preatáxico y atáxico

El grupo atáxico obtuvo puntuaciones por debajo de la puntuación normativa (y se correlacionó con el deterioro motor) para todas las listas de la prueba de Stroop. Al no aplicar el TMT-B en pacientes en estadio atáxico, en consecuencia, no tenemos puntuaciones para esta prueba ni el nivel de correlación con el deterioro motor.

Las puntuaciones tanto de *digit span* (directos e inversos), como las del WCST y las correspondientes del test JLO de Benton,

estuvieron dentro de la normalidad en ambos grupos, y no se correlacionaron con el deterioro motor.

3.4. DISCUSIÓN

La SCA36 o ataxia Costa da Morte presenta unas características tales como: aparición tardía, progresión lenta y características fenotípicas relativamente homogéneas que hacen de esta enfermedad un buen modelo para investigar las características cognitivas de los trastornos degenerativos del cerebelo. En este trabajo de investigación realizamos una evaluación extensa de las funciones cognitivas y afectivas a una de las cohortes más grandes de una sola SCA publicadas hasta la fecha, incluyendo los pacientes en estadio atáxico y los portadores sin síntomas motores (etapa preatáxica).

Tanto los participantes en estadio preatáxico como los que se encuentran en estadio atáxico presentaron síntomas de depresión, de acuerdo con lo descrito en los pacientes japoneses con SCA36, así como en otros tipos de SCAs (Abe et al., 2012; Lo et al., 2016). Alrededor del 40% de los pacientes en estadio atáxico mostraron síntomas de ansiedad, y el 60% tenían puntuaciones de depresión de importancia clínica. Queda por determinar si la ansiedad y la depresión son inespecíficas o si pertenecen al componente afectivo del síndrome de Schmahmann, lo que representaría una posible disfunción leve del "cerebelo límbico" (vermis y núcleo fastigial), aunque no es tan evidente como en otro tipo de ataxias espinocerebelosas, como pudiera ser la SCA17 (Olszewska et al., 2019). Sin embargo, la exploración del aspecto emocional realizada en este trabajo no nos permite llegar a mayores conclusiones, y sería muy conveniente profundizar en el estudio de la esfera afectiva en este tipo de pacientes, y considerar factores ligados a la patología cerebelosa como la labilidad emocional, o la influencia de factores externos como el posible impacto del consejo genético (Groves, 2017; Paneque et al., 2007).

Aunque ninguno de los participantes con SCA36 cumplía con los criterios diagnósticos de demencia, se observó cierta disminución en las funciones ejecutivas con el avance de la enfermedad. La atención

verbal y la memoria de trabajo por lo general se mantuvieron preservadas, por lo que estas funciones no interfirieron con la evaluación de otros dominios. No siempre la atención y memoria de trabajo se encuentran conservadas en las ataxias espinocerebelosas como en este caso, o en la SCA14 (Wedding et al., 2013), sino que pueden encontrarse déficits en estos dominios como en el caso de la SCA1, 2, 3 y 8 (Burk, 2007; Lilja, Arja, Hämäläinen, Kaitaranta, & Rinne, 2005).

En diversas SCAs se ha encontrado una asociación entre la disfunción ejecutiva y la gravedad de la enfermedad (Ma et al., 2014). Concretamente en pacientes japoneses con SCA36, se informó de una correlación entre la puntuación FAB y la duración de la enfermedad, detallando que la fluidez verbal estaba especialmente afectada. En el presente trabajo hemos evaluado esta función cognitiva con mayor profundidad. La fluidez verbal fonológica, proceso cognitivo entre lenguaje y función ejecutiva, se observó disminuida en el grupo preatáxico, volviendo a ser similar al perfil cognitivo descrito para SCA14 (Wedding et al., 2013). La fluidez semántica, conservada sin embargo en la etapa preatáxica, disminuyó en el grupo atáxico. Estudios previos también encontraron un deterioro anterior y más grave de la fluidez fonológica que en la semántica en trastornos cerebelosos (Arasanz, Staines, Roy, & Schweizer, 2012; Leggio et al., 2000; Neau, Arroyo-Anllo, Bonnaud, Ingrand, & Gil, 2000). Estos datos podrían respaldar la hipótesis de que para producir más respuestas válidas ante la tarea de fluidez fonológica se requiere movilizar más recursos y estrategias ejecutivas que la fluidez semántica (Martin, Wiggs, Lalonde, & Mack, 1994; Schweizer, Alexander, Susan Gillingham, Cusimano, & Stuss, 2010), por lo que la fluidez fonológica es la primera en mostrar afectación en aquellas patologías cerebelosas que conlleven cierto déficit en las funciones ejecutivas. Con respecto a otras funciones lingüísticas, como se muestra en la Figura 8, la comprensión del lenguaje (medida con el Token Test) y la denominación por confrontación visual (BNT-15) no se vieron afectados en esta cohorte; es conveniente mencionar en este punto que el BNT se considera adecuado para detectar déficits en denominación, pero no así para evaluar nivel de habilidad o destreza

en ese dominio (Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J., & D'Elia, L., 2005).

En un estudio previo de nuestro grupo de investigación con ¹⁸FDG-PET, se encontró principalmente hipometabolismo en vermis y en el hemisferio cerebeloso derecho en pacientes en estadio preatáxico (Aguiar et al., 2017), lo que podría explicar el deterioro de la fluidez verbal en estos individuos que aún no manifiestan síntomas motores, apoyando el concepto de "cerebelo lingüístico lateralizado" (Marien et al., 2001), así como la posible degeneración de las conexiones cerebelosas con las áreas del lenguaje en el hemisferio cerebral izquierdo (Stoodley & Schmahmann, 2009; Stoodley, MacMore, Makris, Sherman, & Schmahmann, 2016), incidiendo además en nuestro estudio donde todos los participantes son diestros (Jansen et al., 2005).

En relación con otro tipo de funciones ejecutivas, como la atención dividida, el cambio alternante de tarea y la planificación motora, se midieron a través de pruebas como el TMT-B y el test de Stroop. Encontramos que las puntuaciones de TMT-B estaban por debajo de lo normal para su grupo normativo en individuos en estadio preatáxico. Es posible que alguna alteración sutil de control motor pueda influir en estas puntuaciones, ya que la escala SARA no mide con precisión los signos psicomotores leves. En esta línea, las puntuaciones obtenidas en las tres listas de palabras de Stroop estuvieron también significativamente por debajo de lo normal para los pacientes en estadio atáxico, pero no así el índice de interferencia, el cual indicaría una capacidad preservada para inhibir respuestas inapropiadas. Esto es consistente con los resultados obtenidos en el WCST, según la cual los pacientes no presentan deteriorada la flexibilidad mental, ni aparecen conductas perseverantes. Aun así, no podemos descartar por completo algún tipo de déficit en la inhibición de respuesta en SCA36, ya que la velocidad de lectura de los pacientes en estadio atáxico con disartria podría presentar un impacto positivo en el cálculo del Índice de Interferencia de Stroop por el método de Golden y podría generar un posible artefacto que explique la aparente

capacidad de los pacientes en inhibir respuestas inapropiadas (Scarpina & Tagini, 2017).

El procesamiento visuoespacial, evaluado mediante el test de líneas de Benton, no se encontró alterado en ningún estadios de la enfermedad, en contraposición con otros tipos de SCA (Orsi et al., 2011; Slapik et al., 2019) donde sí se encuentran alteraciones en esta tarea. Sin embargo, en esta prueba se trabaja solo con figuras en dos dimensiones para evaluar esta función, por lo que usar otro tipo de prueba para evaluar la capacidad de operar con objetos 3D podría ser interesante. Este resultado nos indica también que la alteración encontrada en personas en estadio preatáxico en el TMT-B no se debe a anomalías en el rendimiento visuoespacial.

Las limitaciones del presente estudio, como hemos visto, son: i) el rendimiento de algunas pruebas cognitivas podría verse comprometido por el deterioro motor; ii) la pérdida de audición puede influir en la comprensión y ejecución de algunas pruebas; iii) la ausencia de grupo control; iv) los análisis de asociación entre las funciones cognitivas y el avance de la enfermedad no fue resultado de un estudio longitudinal, sino una comparación transversal de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad.

Aunque se confirma la presencia de CCAS, se debe seguir estudiando otros parámetros como problemas conductuales o de comportamiento, habilidades sociales o cognición metalingüística para ampliar la comprensión de CCAS en esta enfermedad (Guell et al., 2015; Hoche, Guell, Sherman, Vangel, & Schmahmann, 2016), como proponemos en el siguiente apartado de este capítulo.

Además, fruto de este trabajo podemos afirmar que son necesarias herramientas de cribado que faciliten la detección del CCAS de las personas con ataxia, estudio que abordaremos en el capítulo siguiente de esta tesis doctoral, así como instrumentos adaptados para la evaluación cognitivo-conductual de este tipo de pacientes.



4. CAPÍTULO II COGNICIÓN SOCIAL EN LA SCA36

El componente afectivo del CCAS abarca alteraciones neuropsiquiátricas que se pueden ver reflejadas en el comportamiento y las interacciones sociales (Schmahmann et al., 2007); es decir presentan un trastorno de la cognición social. El término ‘cognición social’ se ha definido, en un sentido amplio, como aquellos aspectos mentales que permiten y forman la experiencia del individuo en sociedad. Por tanto, en este tipo de interacciones la capacidad de reconocer las expresiones de los rostros y las emociones reflejadas es esencial.

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos por los que el cerebelo participa en el procesamiento de estímulos emocionales, hay evidencias de su implicación. Estas proceden del estudio de pacientes con patologías cerebelosas (Abel et al., 2007; Hoche et al., 2016b) asociadas a déficits en tareas de la Teoría de la Mente (ToM), -o dicho de otra manera, de la capacidad de atribuir pensamientos e intenciones a otras personas-, así como estudios de individuos sanos que muestran activación cerebelosa durante las tareas de *ToM* (Calarge, Andreasen, & O'Leary, 2003; Guell, Gabrieli, & Schmahmann, 2018). Los pacientes con degeneración cerebelosa mostraron una conectividad funcional disminuida en regiones como crus I-II, lóbulo IX y VIII, con proyección a áreas cerebrales involucradas en aspectos específicos de la cognición social (Clausi et al., 2019). En la actualidad, no se dispone de gran volumen de investigación sobre la cognición social en

las diferentes ataxias espinocerebelosas. Los estudios disponibles están realizados en aquellas SCAs más prevalentes, como la SCA2 y la SCA7 que parecen tener un mayor deterioro del procesamiento de atribución de emociones (Giocondo & Curcio, 2018).

Por tanto, la degeneración cerebelosa presente en la SCA36 podría conllevar alteración de las funciones relacionadas con la cognición social al igual que en otros subtipos de SCAs y, a su vez, proporcionar una base para investigar el papel del cerebelo en este tipo de procesamiento.

4.1. OBJETIVO

Determinar si en los pacientes con SCA36 existe un déficit en el procesamiento emocional de caras humanas.

4.2. MATERIAL Y MÉTODOS

4.2.1. Participantes

Los participantes para este estudio fueron reclutados en colaboración con la Asociación Galega de Ataxias (AGA): los portadores de la mutación de SCA36, donde se incluyeron 23 pacientes (12 mujeres y 11 hombres; edad media 57 ± 12 años); y controles (23 adultos sin antecedentes personales ni familiares de patología cerebelosa, emparejados por edad, sexo y nivel educativo con el grupo de portadores).

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: no saber leer ni escribir, padecer alguna enfermedad mental o física grave, daño cerebral adquirido de cualquier etiología, y antecedentes de abuso de sustancias. Todos los participantes tenían agudeza visual normal o corregida.

Todos los participantes recibieron explicación sobre el estudio de forma verbal y escrita recogida en la hoja de información y consentimiento aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia (anexo III).

Previamente a la evaluación neuropsicológica y neurológica, se realizó una breve anamnesis en la que se recogieron datos

sociodemográficos de cada uno de los participantes, tales como sexo, edad y nivel educativo.

4.2.2. Aplicación del test RMET en pacientes con SCA36

Para este estudio se utilizó la versión revisada del Test de Lectura de la Mirada ('Reading the Mind in the Eyes' Test –RMET-) (Baron-Cohen, Simon, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001) en castellano.

El RMET consta de 36 fotos de mujeres y hombres, impresas en escala de grises, en las que puede verse únicamente el área que rodea los ojos. Cada participante tiene que elegir la palabra, de las cuatro que rodean cada imagen, que mejor describía lo que la persona de la foto está pensando o sintiendo. Solo una de las cuatro respuestas se considera correcta. Las respuestas se puntuaron como 0 (fallo) y 1 (correcto), por lo que la puntuación máxima fue de 36. Además de esta puntuación total se calcularon otras tres subescalas que, en función de la valencia de los ítems y según la clasificación de (Harkness, Sabbagh, Jacobson, Chowdrey, & Chen, 2005) informan de las distintas valencias: positiva (8 ítems), negativa (12 ítems) y neutra (16 ítems).

La evaluación neuropsicológica realizada con este instrumento, junto con el resto de las medidas cognitivas resumidas en el siguiente apartado, se realizó en una sola sesión. La duración de dicha sesión osciló entre los 40-60 minutos, y se llevó a cabo en una estancia sin estímulos distractores y sin la presencia de acompañantes. La aplicación de todas las escalas se realizó siguiendo las normas de aplicación propuestas por cada uno de sus autores (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

4.2.3. Otras medidas cognitivas

Tanto al grupo de SCA36 como a los controles se les administró en la misma sesión de evaluación, con una pausa entre ellos, los siguientes test de cribado: MMSE, para la detección de demencia y

cognición general; FAB, para identificar síndrome disejecutivo; y el cuestionario autoinformado BDI.II para síntomas depresivos.

4.2.4. Examen neurológico

En todos los pacientes con SCA36 se llevó a cabo un examen neurológico estandarizado, inmediatamente posterior a la evaluación neuropsicológica. Este examen fue llevado a cabo por dos neurólogos del equipo de investigación, que emplearon la escala SARA, descrita en el apartado 3.2.2., para cuantificar el grado de deterioro motor. La evaluación fue llevada a cabo en una sala diferente, que contaba con todo el aparataje necesario para la correcta ejecución del examen, tales como camilla, sillas y espacio óptimo para la movilidad de los pacientes.

En base a la puntuación obtenida, los pacientes fueron divididos en dos grupos: $SARA < 3$ = estadio preatáxico (síntomas cerebelosos motores no presentes o inespecíficos) y $SARA \geq 3$ = estadio atáxico. En base a esta clasificación, los controles emparejados también fueron divididos en dos grupos: Grupo Control 1 (aquellos que emparejaban con los pacientes en estadio preatáxico) y Grupo Control 2 (los que emparejaban con los pacientes en estadio atáxico).

4.2.5. Análisis estadístico

Cada uno de los grupos de personas con SCA36 (estadio preatáxico y atáxico) se comparó con su correspondiente grupo control, emparejados por edad y sexo. Aplicamos el test no paramétrico U de Mann–Whitney para comparar los datos demográficos y puntuaciones neuropsicológicas entre los grupos-.

Para comparar las puntuaciones extraídas del RMET entre pacientes y controles se empleó también el test no paramétrico U de Mann–Whitney. Para descartar que esta comparación estuviese influida por otras variables, se realizó una regresión logística exacta para cada una de las puntuaciones de RMET, junto con BDI y FAB en el modelo.

Tomando el conjunto de todos los participantes con SCA36 (fase preatáxica y fase atáxica) llevamos a cabo una regresión logística lineal (*stepwise*) tomado como variable dependiente la intensidad de los síntomas motores (puntuación SARA) y como variable independiente la puntuación del RMET, incluyendo en el modelo edad, sexo, años de escolarización, FAB, MMSE y BDI.

Un valor $p \leq 0.05$ se consideró significativo.

Para estos análisis se utilizó el software estadístico SAS/STAT® 14.3 y SPSS™ 21, ambos para Windows.

4.3. RESULTADOS

La Tabla 8 muestra los datos demográficos y clínicos de los participantes con SCA36 y controles, así como el resultado de la comparación entre ellos.

En el MMSE ninguno de los participantes puntuó por debajo del punto de corte para el cribado de demencia. Ambos grupos de individuos con SCA36 presentaron una diferencia significativa con el grupo control en test de cribado de depresión (BDI-II). El grupo de pacientes en fase atáxica presentó también diferencias con los controles en el desempeño del test FAB de funciones ejecutivas.

Tabla 8. Datos demográficos y clínicos de 23 portadores de SCA36 y controles emparejados en edad, sexo y nivel educativo

	Grupo Preatáxico	Grupo Control 1	<i>p</i>	Grupo Atáxico	Grupo Control 2	<i>p</i>
N	9	9	-	14	14	-
M/H	7/2	7/2	-	5/9	5/9	-
Edad (años)	45±7	45±7	0.931	65±8	65±7	0.874
Escolaridad	11±3	12±3	0.546	9±3	8±2	0.874
MMSE	28.6±1.4	29.6±1.0	0.113	27.3±2.0	28.4±1.2	0.137
FAB	17.2±1.6	17.4±0.7	0.666	13.1±2.5	16.6±1.3	0.001
BDI-II	7.6±9.4	0.9±1.8	0.024	14.9±10.6	3.3±3.4	0.001
SARA	0.7±1.0	-	-	15.9±6.8	-	-

Grupo Control 1 = controles emparejados con los participantes en fase preatáxica; Grupo Control 2 = controles emparejados con los participantes en fase atáxica.

Tabla 9. Comparación de las puntuaciones RMET en portadores y controles

	Grupo Preatáxico	Grupo Control 1	<i>p</i>	Grupo atáxico	Grupo Control 2	<i>p</i>
RMET-36	23.3±3.4	27.4±4.5	0.063	14.5±3.7	16.8±5.0	0.247
RMET-19	13.0±2.0	15.7±2.0	0.014	7.6±2.6	9.1±3.4	0.280
%Positivo	68.1±17.8	65.3±21.5	0.796	38.8±17.1	46.3±27.7	0.796
%Neutro	63.2±11.5	77.8±16.0	0.031	42.5±10.9	45.0±15.0	0.631
%Negativo	63.9 ±14.4	80.6±15.6	0.031	35.8±14.7	47.5±18.4	0.143

RMET-36 = puntuación directa corregida según (Huerta-Ramos & Ferrer-Quintero, 2016); RMET-19 = puntuación directa corregida según (Redondo & Herrero-Fernandez, 2018); % Positivo = porcentaje de respuestas correctas ante ítems con valencia positiva; % Neutro = porcentaje de respuestas correctas ante ítems con valencia neutra; % Negativo = porcentaje de respuestas correctas ante ítems con valencia negativa

Media±desviación típica; *p* para el test U de Mann-Whitney, las significaciones nominales están resaltadas en negrita.

El análisis comparativo de las puntuaciones del RMET se muestra en la Tabla 9. El grupo de participantes en fase preatáxica se alcanzaron puntuaciones menores que los controles para el RMET total de 19 ítems ($p = 0.014$). Este grupo de portadores SCA36 tuvo un menor número de respuestas correctas en los ítems de valencia negativa ($p = 0.031$) y en los de valencia neutra ($p = 0.031$), pero no mostraron diferencias con los controles en los ítems de valencia positiva.

Para el grupo de pacientes en fase atáxica no se observó diferencia con respecto los controles en ninguna de las puntuaciones evaluadas. No obstante, todas las puntuaciones del grupo en fase atáxica fueron significativamente menores que las del grupo en fase preatáxica (Figura 9).

Al efectuar las regresiones logísticas exactas realizadas para comprobar el efecto de las diferencias entre grupos en las medidas del FAB y BDI en las puntuaciones del RMET, ninguna de las comparaciones mostradas en la Tabla 9 resultó significativa.

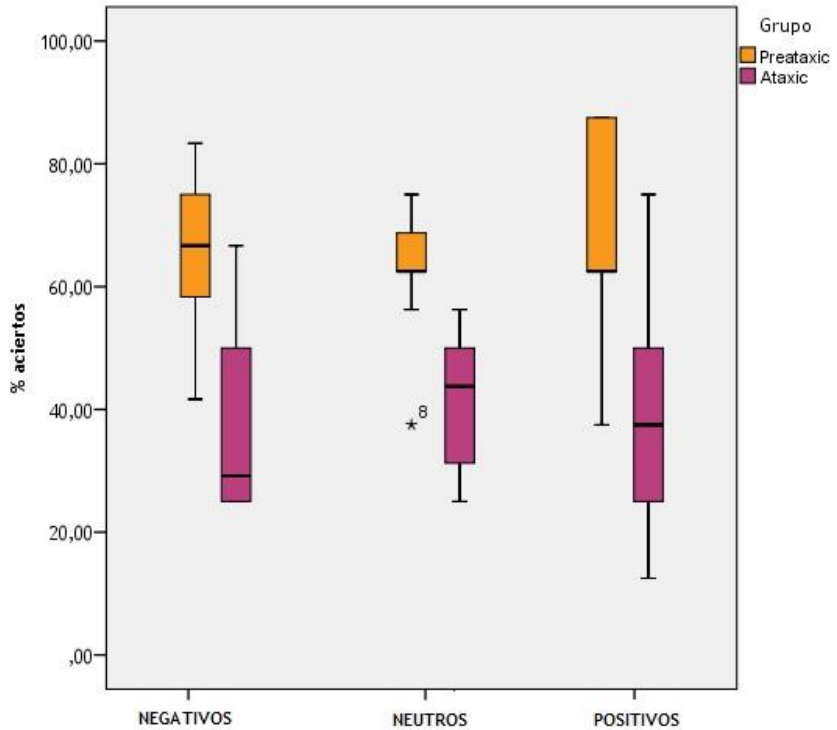


Figura 9. Porcentaje de aciertos de ítems con valencia positiva, negativa y neutra en individuos del grupo preatáxico y atáxico

Para la regresión logística lineal entre la afectación motora medida con la escala SARA y cada una de las puntuaciones RMET, (junto con el resto de variables de grupo), el modelo se completó en dos pasos: en el primero se introdujo la variable FAB y en el segundo el porcentaje de negativos, como muestra la Tabla 10.

Tabla 10. Modelo de regresión logística lineal

Modelo ^a	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	
	B	Error típ.	Beta			
1	(Constante)	47,344	8,040		5,888	,000
	FAB	-2,511	,549	-,797	-4,578	,001
2	(Constante)	48,342	6,226		7,765	,000
	FAB	-1,913	,468	-,607	-4,084	,002
	% negativos	-,207	,069	-,448	-3,012	,012

a. Variable dependiente: SARA

4.4. DISCUSIÓN

La cognición social se refiere a los procesos mentales implicados en situaciones de interacción social y que adecuan los comportamientos en tales contextos. Por ello, es parte esencial de la cognición humana y tiene cada vez más importancia en el estudio de la cognición en general, y en la posible afectación de sus diferentes esferas en patologías particulares. Por esta razón, el objetivo principal del presente capítulo fue examinar la cognición social en portadores de la mutación de SCA36, en concreto el procesamiento de emociones en diferentes caras humanas.

Con el fin de abordar este objetivo, se exploraron personas con SCA36 en distintos estadios de la enfermedad. Cuando comparamos los portadores con controles equiparados en edad, sexo y nivel educativo, se apreciaron síntomas depresivos en todos los estadios de la enfermedad, además de síndrome disejecutivo en las etapas más avanzadas, lo cual es coherente con los trabajos descritos en la literatura hasta el momento sobre el perfil de la SCA36 (Abe et al., 2012) y otras ataxias (Almeida-Silva, Hallak, Junior, & Osorio Fde, 2013).

En la literatura previa sobre el fenotipo de la SCA36 no encontramos ningún estudio que se centrara en los aspectos relacionados con la cognición social, que sí se encuentran alterados en otras patologías de

tipo cerebeloso (Adams, Schweitzer, Molenberghs, & Henry, 2019; Fernandez-Sotos et al., 2019; Green, Horan, & Lee, 2019).

En este estudio en el que valoramos el procesamiento de las emociones de caras, lo que constituye un constructo de la cognición social, ya se visualiza una tendencia en participantes en estadio preatáxico un déficit en la identificación de caras con valencia negativa y con valencia neutra, aunque no parece mantenerse si se tiene en cuenta los síntomas disejecutivos y depresivos. Se han incluido estas dos variables en el modelo ya que, a pesar de no encontrar una evidencia firme de cómo la disfunción ejecutiva y los síntomas depresivos afectan al procesamiento emocional de caras (Liao, Wang, Lin, Chan, & Zhang, 2017; Murphy, Millgate, Geary, Catmur, & Bird, 2019; Petroni et al., 2011), estas son dos variables que diferencian al grupo de casos y controles en nuestro estudio.

Sin embargo, el reconocimiento de caras negativas -junto con los déficits en función ejecutiva-, avanza a medida que lo hace la enfermedad, incluso controlando para variables como la edad (Rutter et al., 2019). Estos hallazgos están en línea con los encontrados en otras patologías cerebelosas donde los pacientes tienen más dificultades para reconocer emociones con valencia negativa que los estímulos neutros (D'Agata et al., 2011a; Hoche et al., 2016). Diversos estudios con fMRI ponen de manifiesto que el cerebelo está inmerso en un circuito relacionado con el procesamiento de los estímulos aversivos y emociones desagradables (Moulton et al., 2011; Stoodley, & Schmahmann, 2009), concretamente la parte posterior del cerebelo, y más específicamente en los lóbulos VI, Crus I y VII. Este circuito cerebelo-límbico (Schmahmann, 2010) involucraría regiones identificadas hasta ahora con el procesamiento del contenido emocional de la expresión, como la amígdala y la ínsula (Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000). En relación a la alteración de estos circuitos (Turner et al., 2007) se postula que los pacientes con lesiones cerebelosas pueden experimentar sentimientos desagradables en respuesta a estímulos aterradores, pero que no logran reclutar estructuras cerebrales que normalmente se involucran en esta tarea (p. ej., amígdala), y en su lugar se activan circuitos límbicos

“alternativos”, tales como la corteza prefrontal ventromedial, la ínsula y el giro cingular.

Adicionalmente, en el grupo preatáxico constatamos que la puntuación global del RMET era también menor que en los controles, con una significación nominal, pero solo si se calculaba según la validación española (Redondo & Herrero-Fernandez, 2018), pero no si se realizaba el sumatorio clásico propuesto por Baron-Cohen. Este hecho pone de manifiesto, en primer lugar, la necesidad de validar los instrumentos en las diferentes poblaciones donde se vaya a implementar. En el caso del RMET se encuentran discrepancias a lo largo de los diferentes estudios llevados a cabo en diferentes países (Koich Miguel, Barquete Caramanico, Yudi Huss, & Zuanazzi, 2017), y en cuanto a diferencias culturales entre poblaciones (Dodell-Feder, Ressler, & Germine, 2019). En segundo lugar, es esencial que la validación tenga en cuenta la variabilidad de dicha población, tanto en sexo, edad y nivel educativo –o todas aquellas variables conocidas e inherentes a los individuos que puedan tener efecto en lo que está midiendo el instrumento-, y que se puedan obtener puntuaciones estandarizadas en torno a estas variables para su interpretación, tanto de la puntuación global como para sus subescalas. La variable nivel educativo es la que parece estar influyendo en el grupo atáxico y control atáxico, provocando un efecto suelo en la ejecución del test (Franco-Marina et al., 2010; Morrison et al., 2019) ya que no se encuentran diferencias entre ninguna de las puntuaciones. Como podemos observar en la descripción demográfica de estos dos grupos (Tabla 8) se trata de adultos mayores con un nivel educativo bajo, cuyas características se alejan bastante de las muestras reclutadas en las validaciones españolas del RMET, que englobarían adultos jóvenes universitarios (Fernandez-Abascal, Cabello, Fernandez-Berrocal, & Baron-Cohen, 2013; Redondo & Herrero-Fernandez, 2018).

Son pocos los estudios que han evaluado algún aspecto de la cognición social en las SCAs. En SCA3 y SCA6 (Garrard et al., 2008) utilizaron dos tareas, una de atribución emocional y otra de ToM: ninguno de los pacientes mostró déficits en la tarea atribución de

emociones, pero sí en la de ToM. Se utilizaron estas mismas pruebas en un estudio posterior en pacientes con SCA1, 2 y 7 (Sokolovsky et al., 2010), pero esta vez, ante la “Emotion Attribution Task”, los pacientes con SCA2 y SCA7 proporcionaron menos atribuciones correctas ante alguna de las cinco emociones básicas (felicidad, tristeza, miedo, ira y vergüenza), pero no así los pacientes con SCA1. En cambio, ante la “Theory of Mind Task”, se encontró peor rendimiento solo en uno de los dos pacientes con SCA1, pero la ejecución fue normal en pacientes con SCA2 y SCA7. En un estudio sobre el reconocimiento de emociones básicas en pacientes con SCA2, SCA6, SCA7 y SCA8 con el Ekman 60 Faces Test y Tamietto 50 Faces Test (D'Agata et al., 2011a), se evidenciaron diferentes patrones de déficits tanto para identificar emociones positivas como negativas.

Todas estas investigaciones nos muestran déficits específicos dependiendo del tipo de SCA evaluado, por lo que estos patrones típicos de alteración en la cognición social pueden ser sumamente relevantes en las diferentes patologías. No obstante, se debe mencionar como limitación, de estos estudios y del nuestro propio, el pequeño tamaño muestral manejado, que debiera ser ampliado para obtener unas conclusiones más fiables.

Por lo tanto, la identificación de los mismos en las primeras etapas -incluso en fases preatáxicas como en el presente estudio- nos proporciona por un lado una mejor comprensión de la evolución de cada tipo de SCA, y nos permitirá por otra parte identificar posibles síntomas neuropsiquiátricos asociados y su posible tratamiento (Giocondo & Curcio, 2018). Además, en el caso concreto de la cognición social está siendo incorporada en los criterios de diagnóstico en otras patologías, como demencia frontotemporal – donde incluso es mejor predictor que otras variables como los test de función ejecutiva-, como también sugieren la CIE-11 y el DSM-5 (Schroeter et al., 2018).

En resumen, los individuos con SCA36-Ataxia da Costa da Morte parecen presentar alteraciones en la cognición social desde fases preatáxicas de la enfermedad y pudieran irse acentuando a lo largo de su progresión; tales alteraciones se ciñen principalmente a la errónea

valoración de las emociones negativas en otros. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de valorar las diferentes esferas de la cognición social, tanto en SCA36 como en otras enfermedades. Esto nos ayudaría a profundizar en la comprensión de la patología en sí, pero también en las posibles intervenciones ya que determinadas alteraciones de los aspectos de la cognición social pueden tener gran relevancia en la calidad de vida de los pacientes y su relación con el entorno.



5. CAPÍTULO III

VALIDACIÓN PRELIMINAR DE LA ESCALA DE SCHMAHMANN EN CASTELLANO

En los apartados previos, ha sido expuesto con detalle que el síndrome afectivo-cognitivo cerebeloso (CCAS) o síndrome de Schmahmann se caracteriza por una afectación de la función ejecutiva, el procesamiento lingüístico, la cognición espacial y/o la regulación del estado afectivo (Schmahmann & Sherman, 1998). El diagnóstico de deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas se basa en un amplio abanico de pruebas neuropsicológicas, generalmente desarrolladas para la detección y caracterización de pacientes con demencia. Entre estas pruebas de cribado se incluyen, por ejemplo el *Addenbrooke's Cognitive Examination -Revised* (ACE-R), el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), o el universal *Minimal State Examination* (MMSE), que se tornan insuficientes para la detección de ciertos patrones de síntomas (Carnero-Pardo, 2014; Diaz-Orueta, Blanco-Campal, & Burke, 2017). Tanto es así que, para la evaluación específica del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso, el número de test y extensión de algunos de ellos hace preciso un elevado nivel de experiencia y un considerable tiempo para su aplicación, de hasta dos horas o más. Por otra parte, las manifestaciones motoras y otras particularidades clínicas de las ataxias pueden interferir en el desempeño de los pacientes en test neuropsicológicos. Estas circunstancias dificultan la comparación de los resultados de estudios cognitivos llevados a cabo en diferentes centros y países en pacientes con ataxia. Por todo ello, es muy necesario desarrollar herramientas de cribado específicas para detectar el CCAS en este grupo de pacientes.

La escala CCAS o escala de Schmahmann (Hoche et al., 2018), de reciente publicación, es una herramienta que ayuda a identificar alteraciones cognitivas y/o conductuales en pacientes cerebelosos de manera rápida. Su aplicación lleva unos quince minutos y puede ser usada como cribado a pie de cama o en una consulta. Se compone de doce subtest que abarcan los cuatro grupos principales de síntomas relacionados con el CCAS (función ejecutiva, habilidades visoespaciales, lenguaje y síntomas neuropsiquiátricos): fluencia semántica, fluencia fonémica, cambio de categoría, registro verbal, span de dígitos directos e inversos, dibujo y/o copia de cubo, recuerdo verbal, semejanzas, go no-go y evaluación del estado afectivo. Se obtienen con esta herramienta dos medidas totales: 1) una puntuación cruda sobre 120 puntos, que refleja de forma detallada el grado de afectación; y 2) una puntuación de corte, con un rango de 0 a 10, que indica la probabilidad de presencia de CCAS. La escala del síndrome Schmahmann fue desarrollada y validada en pacientes de habla inglesa, concretamente en población estadounidense. Es necesario adaptar esta escala para población hispanoparlante, y validar su funcionamiento en diferentes culturas.

5.1. Objetivos

El objetivo general formulado de adaptar y validar la escala del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso/síndrome de Schmahmann al castellano para el cribado del síndrome, ha sido desglosado en los siguientes objetivos específicos:

- i. Traducir y adaptar la escala de Schmahmann a castellano.
- ii. Aplicar la escala a población hispanohablante para comprobar si sus puntuaciones son equivalentes a las puntuaciones originales.
- iii. Comprobar si existen diferencias entre controles hispanohablantes de diferente edad y nivel educativo.
- iv. Aplicar la escala a personas hispanohablantes portadoras de la mutación de SCA36 para la validación de la escala.

5.2. TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN AL CASTELLANO Y EQUIVALENCIA EN CONTROLES DE DIFERENTES NIVELES EDUCATIVOS

5.2.1. Material y métodos

5.2.1.1. Participantes

Los participantes para este estudio fueron reclutados a través de la plataforma *Rally* (Partners HealthCare, 2017), cuyos criterios de inclusión fueron ser hispanohablantes nativos y tener entre 18-67 años. Los criterios de exclusión fueron no saber leer ni escribir, padecer alguna enfermedad mental o física grave, haber sufrido daño cerebral adquirido, recibir tratamiento psicofarmacológico y/o abuso de sustancias. Todos los participantes tenían visión normal o corregida.

El diseño del estudio, así como el protocolo de información y consentimiento de los participantes, fueron aprobados por el Partners Human Research Committee (ver anexo IV).

Los participantes que se registraron en la web del estudio, fueron contactados telefónicamente para recibir la información completa sobre el estudio y de los criterios de inclusión y exclusión. Si decidían participar, se concertaba una cita en las instalaciones del Massachusetts General Hospital. Una vez explicado y firmado el consentimiento informado, se les realizaba una entrevista de 5-10 minutos de duración para conocer variables sociodemográficas como edad, sexo, nivel educativo, lateralidad, hábitos tóxicos, país de nacimiento y años viviendo en Estados Unidos. Si después de esta entrevista seguían cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, se les aplicaba la escala traducida y adaptada. Esta evaluación tenía una duración aproximada de 30 minutos, en una sala sin ruido y con un nivel de luz agradable y sin distracciones. Todas las evaluaciones se realizaron siempre por la misma evaluadora, previamente entrenada para su aplicación por los autores originales de la escala.

Se incluyeron finalmente 55 personas hispanohablantes que emparejaban en edad y nivel educativo con los 55 controles

angloparlantes del artículo original de la escala (edad media 40 ± 16 años, y nivel educativo 16.28 ± 1.16 años).

5.2.1.2. Traducción y adaptación de la escala CCAS al castellano

Para elaborar la versión española de la escala de Schmahmann se llevaron a cabo las siguientes tareas:

- Traducción y revisión de los enunciados. Realizamos los siguientes pasos (Beaton, Bombardier, Guillemin, & Ferraz, 2000): a) contacto con los autores del cuestionario original, quienes nos autorizaron a llevar a cabo la adaptación y validación de la escala; b) traducción de la escala original del inglés al español; c) traducción inversa (de la versión traducida al castellano de nuevo al inglés) por un equipo de traductores nativos sin contacto con la traductora del texto original al castellano; d) formación de un comité revisor integrado por los autores de la escala original –uno de ellos bilingüe- para comparar la traducción inversa con el original inglés, e) corrección de discrepancias en el enunciado de los ítems entre la versión original en inglés y la obtenida por traducción inversa.
- Adaptación transcultural de los ítems. Se adaptaron las otras tres escalas alternativas disponibles (material suplementario del artículo original), realizando adaptaciones al castellano en los subtest, según los criterios mostrados a continuación:
 - Fluencia semántica. Se mantuvo la traducción literal de los ítems originales de cada versión de la escala.
 - Fluencia fonológica. Se escogieron las letras “F, P, A, M” para cada versión en función de los estudios encontrados en población hispanohablante sobre las letras óptimas para la evaluación de este tipo de fluencia verbal (García-Laredo, Maestú, Castellanos, Molina, & Pérez-Moreno, 2015; Mungas, Reed, Haan, & González, 2005).
 - Cambio de categoría. Se mantuvo la traducción literal de los ítems originales de cada versión de la escala.

- Registro verbal. Para que la cotidianidad de las palabras a memorizar no influyese en su recuerdo, se buscaron palabras con la misma frecuencia en el español oral que las palabras de la versión en inglés de la escala. Además se eligieron aquellas que pertenecieran a la misma categoría gramatical que las originales y se priorizaron aquellas palabras con mayor similitud semántica con las originales. Se utilizó un estudio análogo (Alonso, Fernandez, & Díez, 2011) al empleado en la validación original para la comprobación de puntuaciones de frecuencias (Brysbaert & New, 2009) (ver anexo V).
- Digit Span (directos e inversos): se mantuvieron las series de números originales en todas las versiones.
- Cubo (dibujo y copia): se mantuvo la figura original.
- Recuerdo verbal: Para la adaptación de las pistas y los ítems de elección múltiple, que se emplean en el caso de que la persona no recuerde las palabras, se realizó el mismo procedimiento descrito para el registro verbal (ver anexo VI).
- Semejanzas: se mantuvo la traducción literal de los ítems originales de cada versión de la escala.
- Go No-Go: se mantuvieron las series de números originales en todas las versiones.
- Afectividad: se mantuvo la traducción literal de los ítems originales.
- Equivalencia de la escala CCAS en castellano. Una vez realizada la adaptación de cada una de las escalas alternativas (1A, 1B, 1C, 1D) se administró el cuestionario de la manera descrita en el apartado 5.2.1.1. a los participantes en el estudio, de manera que todos fueron evaluados con las cuatro versiones contrabalanceadas para las subescalas de fluencia semántica, fluencia fonológica, cambio de categoría y semejanzas. Para el resto de las subescalas (registro y recuerdo verbal, *digit span* directos e inversos y go no-go) se administraron únicamente los ítems correspondientes a cada versión. Para ello los participantes fueron asignados a uno de los cuatro grupos aleatoriamente,

usando el software Research Randomizer (Urbaniak, & Plous, 2013).

Se realizó esta evaluación con cuatro versiones diferentes con una doble intención: 1) crear versiones equivalentes de la escala original para evitar los efectos de práctica en administraciones repetidas, 2) disponer de datos alternativos los subtest principales en el caso de que éstos no fuesen equivalentes a los originales.

5.2.1.3. *Análisis estadístico*

Se utilizó el test no paramétrico U de Mann–Whitney para comparar, en cada subescala, las puntuaciones de los voluntarios hispanohablantes con los angloparlantes.

Para analizar la correlación entre las puntuaciones en cada una de las subescalas, la edad y nivel educativo se aplicó el coeficiente R de Spearman de una cola.

Se empleó el test de Kruskal-Wallis para llevar a cabo la comparación entre grupos de diferente nivel educativo en función de las puntuaciones de las subescalas.

En todos los casos se aceptó una significación estadística a partir de un valor de $p < 0.05$

Para llevar a cabo estos cálculos estadísticos utilizamos el software SPSS™ 21 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

5.2.2. Resultados

En la tabla 11 se resumen las características sociodemográficas de los controles hispanohablantes y los angloparlantes del artículo original (Hoche et al., 2018).

Tabla 11. Características sociodemográficas de los individuos a estudio

	Hispanohablantes	Angloparlantes
N	55	55
Edad (años)	43±10	40±16
Sexo	39M/16H	N.D.
Años escolaridad	17±3	16±1

M = Mujeres; H = Hombres; N.D.= sin datos

No todas las distribuciones de las puntuaciones de cada una de las subescalas cumplían los supuestos de normalidad, por lo que se aplicaron test no paramétricos para comprobar si había diferencias entre las puntuaciones obtenidas en la muestra de hispanohablantes y angloparlantes (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de las puntuaciones de las subescalas entre hispanohablantes y angloparlantes

	Hispanohablantes	Angloparlantes	p
	Media±D.T.	Media±D.T.	
Fluencia semántica <i>Animales</i>	23.73±5.1	25.71±5.5	0.076
Fluencia fonológica <i>F vs F</i>	13.49±4.5	18.45±5.3	<0.001
Fluencia alternante <i>Verdura vs Profesión</i>	14.31±3.1	15.20±3.7	0.209
Digit Span Directos	6.98±0.8	7.02±0.7	0.806
Digit Span Inversos	5.20±0.8	5.33±1.0	0.236
Cubo	14.98±0.1	14.59±1.4	0.087
Recuerdo verbal	13.04±2.1	13.21±2.0	0.680
Semejanzas	7.78±0.4	7.71±0.5	0.478
Go-NoGo	1.56±0.5	1.80±0.5	0.080
Afectividad	5.96±0.15	5.96±0.19	0.661

D.T. = desviación típica

La única subescala para la que se obtuvo una diferencia significativa en la puntuación de hispanoparlantes y angloparlantes fue la fluencia fonológica con la letra F en castellano. Se llevó a cabo la misma comparación con el resto de las subescalas de las diferentes versiones. El número de palabras producidas que empiecen por F en inglés (18.45 ± 5.3) fue similar al de palabras con P en castellano (17.25 ± 4.2 ; $p = 0.290$).

Posteriormente se combinó la muestra de hispanohablantes anterior con 36 personas más, para abarcar mayor rango de nivel educativo en la validación española (entre 8 y 22 años de escolarización). Se realizó la asignación a cada grupo y el proceso de evaluación de igual manera que los 55 controles anteriores. Se muestran los datos demográficos en la tabla 13 del total de los participantes ($N = 91$):

Tabla 13. Características demográficas de la cohorte de controles hispanohablantes

		1A	1B	1C	1D	TOTAL
N		22	24	22	23	91
Edad (años)		40±13	40±14	39±12	37±12	39±13
Sexo		13M/9H	16M/8H	13M/9H	13M/10H	55M/36H
Escolaridad	≤8 años	2	6	4	2	14
	9-12 años	4	2	3	5	14
	13-18 años	10	11	13	12	46
	≥19 años	6	5	2	4	17

M = Mujeres; H = Hombres

Solamente se analizaron los datos correspondientes a las subescalas que conforman la versión final de la escala en castellano.

Se observó un mayor número de correlaciones entre el nivel educativo y la puntuación de cada subtest, que entre dichas puntuaciones y la edad (Tabla 14).

Tabla 14. Correlación de las puntuaciones de las subescalas con edad y nivel educativo de los controles hispanohablantes

	Edad		Nivel educativo	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Fluencia semántica <i>Animales</i>	-0.151	0.076	0.311	0.001
Fluencia fonológica <i>P</i>	-0.066	0.268	0.338	0.001
Fluencia alternante <i>Verdura vs Profesión</i>	-0.086	0.208	0.290	0.003
<i>Digit Span</i> Directos	-0.200	0.029	0.288	0.003
<i>Digit Span</i> Inversos	-0.304	0.002	0.180	0.043
Cubo	-0.401	<0.001	0.338	0.001
Recuerdo verbal	-0.353	0.000	0.328	0.001
Semejanzas	-0.077	0.235	-0.033	0.380
Go-NoGo	-0.068	0.262	0.244	0.100
Afectividad	-0.178	0.046	0.266	0.005
TOTAL	-0.227	0.030	0.454	<0.001

r de Spearman; en negrita *p*-valores ≤ 0.05

Se realizó una comparación entre grupos de escolarización debido a su mayor correlación con las puntuaciones de los subtest (Tabla 15). Para aquellos subtest que mostraron diferencias significativas entre alguno de los diferentes grupos, se adjuntaron en los anexos VIII-XIII las tablas con las puntuaciones tipificadas de cada uno de ellos (salvo para “dibujo del cubo”, por depender su puntuación de una característica dicotómica (presencia de 3D: si/no).

En la Figura 10 del siguiente apartado –en la que también se representan las puntuaciones para angloparlantes-, se muestra la distribución de las puntuaciones de los subtest. La mayoría de ellas se encuentra por encima del punto de corte establecido en la escala original para cada subescala.

Tabla 15. Descriptivos de las subescalas según el nivel educativo de la muestra hispanohablante

	Nivel educativo (años)				K-W	
	≤ 8 a.	9-12 a.	13-18 a.	≥ 19 a.	H	p
Fluencia semántica <i>Animales</i>	18.6±3.4	23.9±3.7	23.4±5.3	25.7±5.1	15.8	0.001
Fluencia fonológica <i>P</i>	12.9±3.9	17.7±4.0	17.3±4.1	18.6±5.1	11.9	0.008
Fluencia alternante <i>Verdura vs Profesión</i>	11.4±2.0	14.9±3.6	13.8±2.8	15.8±2.9	21.5	<0.001
Digit Span Directos	6.1±0.9	6.6±0.8	6.9±0.8	7.2±0.9	10.4	0.016
Digit Span Inversos	4.6±1.1	4.8±0.8	5.1±0.8	5.2±0.8	4.8	0.186
Cubo	12.4±4.7	15±0	14.9±0.3	15±0	19.6	<0.001
Recuerdo verbal	10.4±2.6	11.4±3.7	12.5±2.4	13.5±2.0	12.0	0.007
Semejanzas	7.7±0.5	7.9±0.5	7.8±0.4	7.8±0.4	2.3	0.505
Go-NoGo	1.2±0.6	1.2±0.8	1.4±0.7	1.7±0.5	4.6	0.203
Afectividad	5.9±0.4	5.8±0.4	6.0±0	6.0±0	0.01	1
TOTAL	92.2±7.8	106.2±7.5	106.4±7.6	111.1±6.9	29.5	<0.001

K-W = prueba de Kruskal-Wallis; en negrita p-valores ≤ 0.05

5.2.3. Discusión

La aplicación de un instrumento en otra lengua diferente no pasa por ser una mera traducción de dicha herramienta, sino que para utilizar con garantía una escala o cuestionario es necesario comprobar que mide de igual manera que la original. Para ello, deberá pasar por un proceso de validación cuyos criterios mínimos para asegurar la calidad del instrumento: traducción, adaptación, validación de las propiedades psicométricas y redacción de las normas del instrumento en los distintos idiomas (Carvajal et al., 2011).

Así, una vez realizadas las traducciones y adaptaciones necesarias de la escala original, hemos conseguido la versión en castellano sea equivalente a la versión americana para la población normativa de misma media de edad y nivel educativo (ver anexo VII).

Sin embargo, pese a que la mayoría de los controles hispanohablantes evaluados estaban por encima del punto de corte establecido para cada subtest, se ha visto una reducción de las puntuaciones según disminuye el nivel educativo, por lo que sería óptimo comparar más controles de bajo nivel educativo y verificar cuales son las distribuciones normativas. En este apartado no se han propuesto nuevos puntos de corte por no considerar el tamaño muestral como suficiente para introducir este cambio en la escala. No obstante, los resultados indican que tanto la variable edad, como sobre todo la variable nivel educativo pueden influir negativamente en la buena ejecución de los diferentes subtest de la escala.

5.3. APLICACIÓN DE LA ESCALA A PACIENTES CON SCA36

5.3.1. Material y métodos

5.3.1.1. Participantes

Se incluyeron 21 participantes (12 mujeres y 9 hombres; edad media 57 ± 12 años), portadores de la mutación causante de SCA36, con diverso grado de afectación clínica. El grado de afectación motora, medido con SARA, fue la variable usada para dividir a los participantes en dos grupos: fase preatáxica y fase atáxica, siguiendo idéntico criterio que en los capítulos 1 y 2 de la presente tesis doctoral. Los años de media de escolarización de los pacientes fueron 9.7 ± 3 .

Los participantes de ambos grupos (preatáxico y atáxico) fueron emparejados por edad, sexo y nivel educativo con 21 participantes control nuevos, no incluidos en el estudio 5.2.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: no saber leer ni escribir, padecer alguna enfermedad mental o física grave, haber sufrido daño cerebral adquirido, y tener antecedentes de abuso de sustancias. Todos los participantes tenían visión normal o corregida.

El diseño del estudio, así como el protocolo de información y consentimiento de los participantes, fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (ver anexo III).

5.3.2.2. *Evaluación neuropsicológica*

Se administró la escala CCAS final validada (anexo VII) a todos los participantes. A ambos grupos se les administraron, además, los siguientes test de cribado: MMSE, para la detección de demencia y cognición general; FAB, para identificar síndrome disejecutivo; y el cuestionario autoinformado BDI-II para detectar síntomas depresivos.

Esta evaluación neuropsicológica se realizó en una sola sesión. La duración de dicha sesión osciló entre los 40-60 minutos, dependiendo del grado de deterioro motor y/o cansancio de cada participante, y se llevó a cabo en una estancia sin estímulos distractores y sin la presencia de acompañantes.

Se tuvieron en cuenta, para confirmar la presencia del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso y poder así categorizar a los pacientes como tal, las valoraciones exhaustivas sobre funciones ejecutivas, lenguaje, habilidad visoespacial y afectación emocional realizadas en el estudio 1 del capítulo 1, donde todos los pacientes del grupo atáxico presentaron déficits coincidentes con las características del síndrome. En el grupo de los participantes en estadio preatáxico del capítulo 1, solo se presentaron algunos síntomas característicos del síndrome de Schmahmann, por lo que no podrían ser categorizados estrictamente como positivos para el síndrome.

5.3.3.3. *Examen neurológico*

En todos los individuos con SCA36 se llevó a cabo un examen neurológico estandarizado, posteriormente a la evaluación neuropsicológica. La severidad de los síntomas y articulación del lenguaje fue medida con la escala SARA, descrita en capítulos anteriores.

Esta evaluación se realizó en otra sala diferente al examen cognitivo, que disponía de todo el material necesario para la correcta ejecución de las todas las pruebas: camilla, sillas y espacio para caminar.

5.3.2.4. Análisis estadístico

Usamos el test no paramétrico U de Mann–Whitney para todas las comparaciones entre las puntuaciones de los grupos de portadores SCA36 con sus respectivos grupos control.

Para la correlación de las puntuaciones de las subescalas con la edad, nivel educativo y/o SARA, se aplicó el coeficiente R de Spearman de una cola, tomando tanto los dos grupos control como uno único e igual procedimiento para los dos grupos SCA36.

En la Tabla 16 se resumen brevemente los análisis llevados a cabo para confirmar la fiabilidad y validez de la escala, y los estadísticos empleados.

Tabla 16. Análisis de la fiabilidad y validez de la escala

Criterio	Propiedad	Estadístico	Nivel aceptado	Motivo de no realización	
Fiabilidad	Consistencia interna	Alfa de Cronbach	$\geq 0,70$	-	
	Test-retest	Spearman, Pearson, Kappa	$\geq 0,80$	Única medición	
	Inter-observador	Spearman, Pearson, Kappa	$\geq 0,80$	Única evaluadora	
Validez	Aparente	-	-	Realizado por los autores originales	
	De contenido	Método Delphi, etc.	-	Realizada por los autores originales	
	De criterio	Concurrente	Spearman, Pearson	$\geq 0,80$	No existe instrumento previo
		Predictiva	Spearman, Pearson	$\geq 0,80$	Sin “patrón de oro”
	De constructo	Análisis factorial	KMO, Bartlett	$\geq 0,70$	No realizado para la escala original
		Convergente-divergente	Multirasgo-multimétodo, etc	0,4-0,70	
		Diagnóstica	Sensibilidad, Especificidad	≈ 0.80	-
Discriminante		Multirasgo-multimétodo, etc.	0,4 - 0,70	Sin grados establecidos de severidad	

En negro = test realizados; en gris = test no realizados.

KMO = coeficiente KaiserMeyer-Olkin; Bartlett = prueba de esfericidad de Bartlett.

Para el cálculo de la sensibilidad y especificidad, definimos concretamente los siguientes términos: a) Verdadero positivo (VP): aquellos portadores de la mutación de SCA36 que fallan una o más subescala; b) Verdadero negativo (VN): aquellos participantes control que no fallan ninguna subescala; c) Falso positivo (FP): aquellos participantes control que fallan una o más subescalas; d) Falsos negativos (FN): aquellos participantes con SCA36 que no fallan ninguna subescala.

Usamos el software estadístico SPSS™ 21 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) para analizar los datos.

5.3.2.Resultados

La Tabla 17 muestra los datos demográficos y clínicos para los pacientes con SCA36 y controles, y la comparación entre ellos.

Tabla 17. Datos demográficos y clínicos de los participantes

	Grupo Preatáxico	Grupo Control 1	<i>p</i>	Grupo atáxico	Grupo Control 2	<i>p</i>
N Total	7	7	-	14	14	-
Edad (años)	44±7	43±7	0.710	65±8	65±7	0.839
Escolarización	11±3	12±3	0.535	9±3	8±2	0.734
MMSE	28.3±1.5	29.9±0.4	0.073	27.3±2	28.5±1.3	0.105
FAB	17±1.7	17.7±0.5	0.805	13.1±2.5	16.5±1.5	<0.001
BDI-II	8.3±10.8	0.7±1.9	0.038	14.9±10.6	2.7±3.1	<0.001
SARA	0.9±1.1	-	-	15.9±6.9	-	-

Grupo Control 1 = controles emparejados con los pacientes en fase preatáxica; Grupo Control 2 = controles emparejados con los pacientes en fase atáxica.

Ninguno de los participantes puntuó por debajo del punto de corte del MMSE para cribado de demencia. La presencia de síntomas depresivos fue significativa en ambos grupos de pacientes. Los pacientes en estadio atáxico presentaron menor desempeño del FAB test, en comparación con el grupo control. Se realizaron correlaciones entre las puntuaciones de la escala y las variables edad, escolarización y SARA, para pacientes, que se muestran en el anexo XIV.

En la Figura 10 se muestra la distribución de las puntuaciones en cada subescala para los grupos de pacientes en fase atáxica y preatáxica, respectivamente, así como las puntuaciones de los controles. Asimismo, se representa también la distribución de controles de la fase I para su comparación.

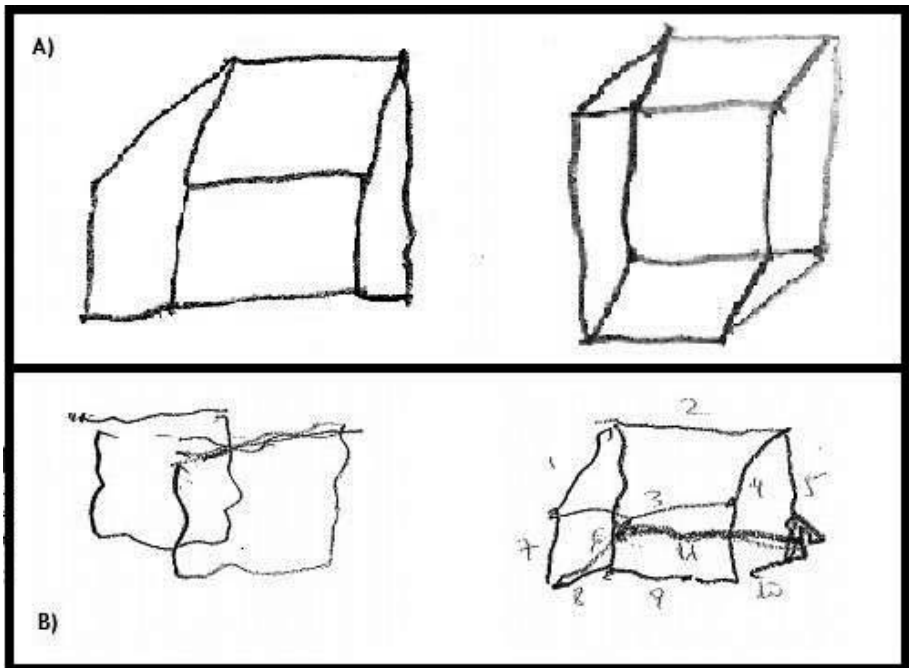


Figura 11. Ejecución de dos casos con SCA36 en dibujo del cubo (izquierda) y copia del cubo (derecha): A) mujer, 49 años, estudios primarios, SARA = 2,5 pts; B) hombre, 65 años, estudios primarios, SARA = 10,5 pts.

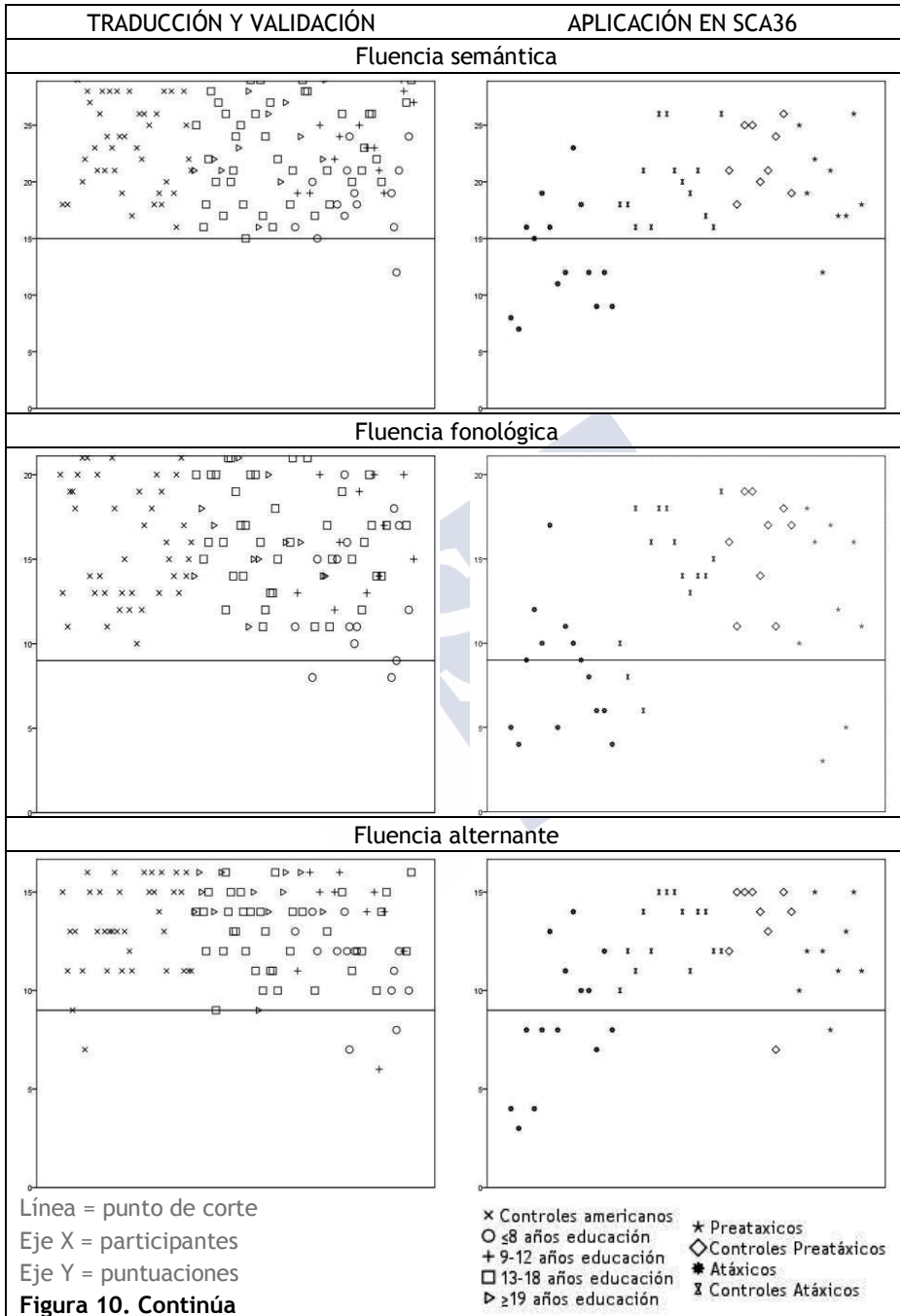


Figura 10. Continúa

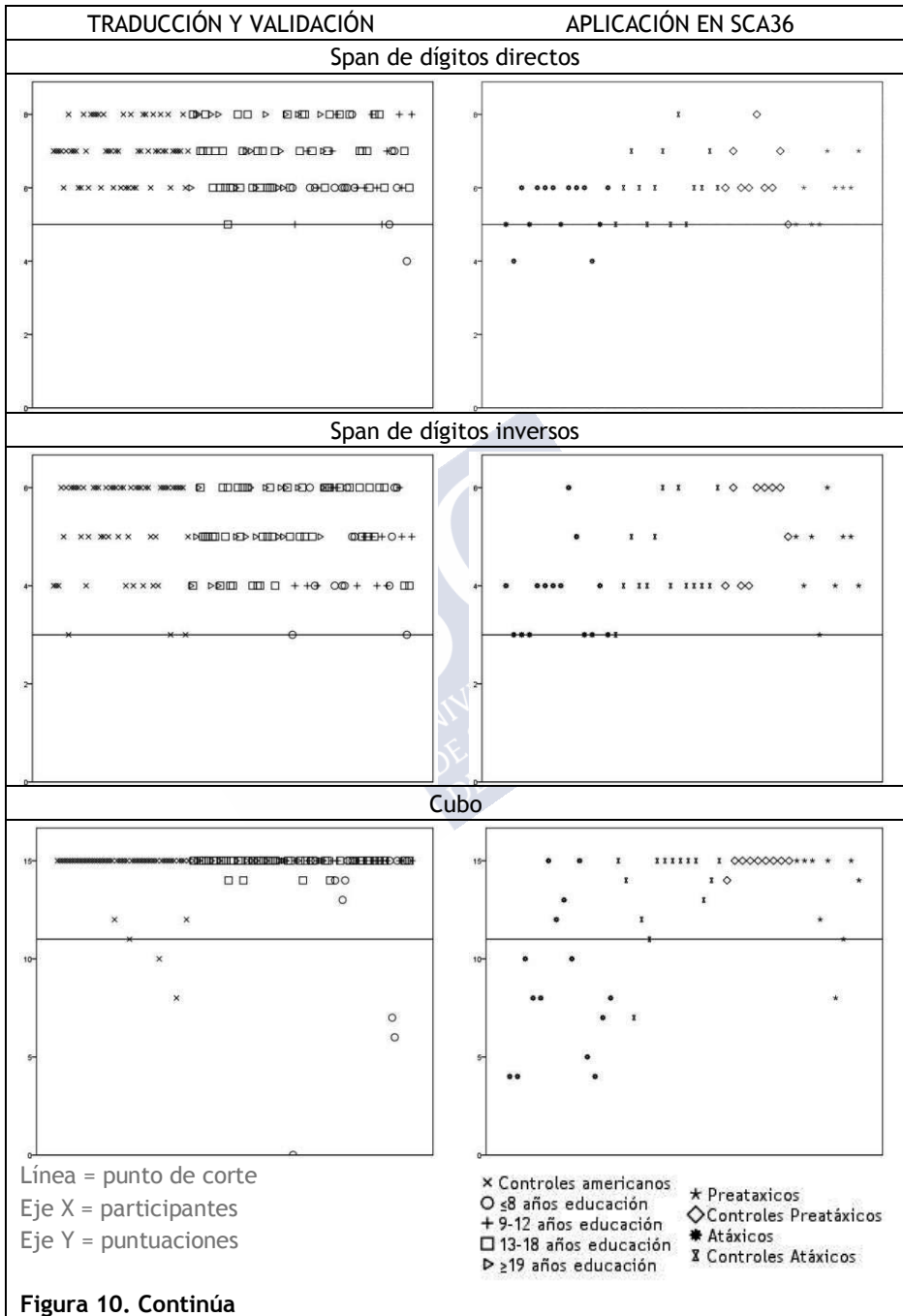
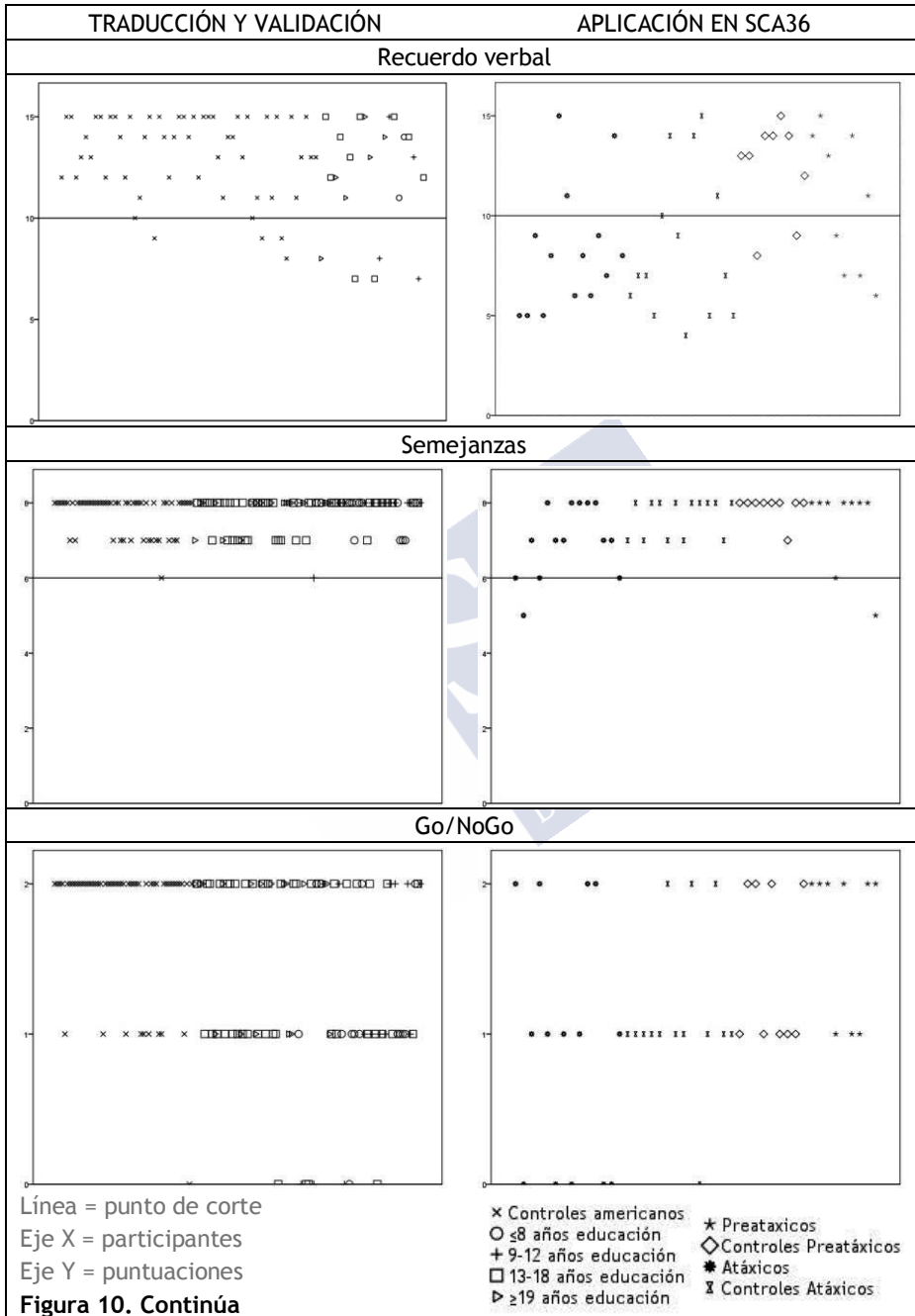


Figura 10. Continúa



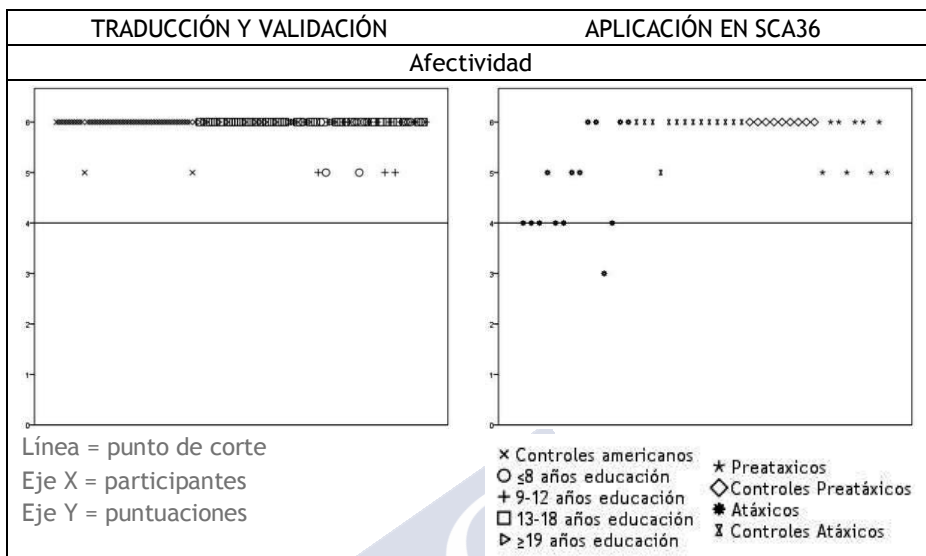


Figura 10. Dispersión de puntos de las puntuaciones de casos y controles en las subescalas de la escala CCAS/Schmahmann.

Fiabilidad

Para evaluar la consistencia interna de la escala se llevó a cabo un análisis de correlación entre las subescalas mediante una matriz (Tabla 17). El coeficiente de correlación de Spearman osciló entre un valor máximo de 0,655 (entre fluencia verbal fonológica y fluencia verbal semántica) y un mínimo de 0,034 (entre *digit span* directo y dibujo del cubo).

Tabla 17. Correlaciones entre las subescalas de la escala del CCAS

	FS	FF	FA	DSD	DSI	Cu	RV	Se	GnG	Af
Fluencia semántica	1									
Fluencia fonológica	0.655	1								
Fluencia alternante	0.430	0.351	1							
<i>Digit Span</i> Directos	0.383	0.073	0.079	1						
<i>Digit Span</i> Inversos	0.538	0.462	0.441	0.300	1					
Cubo	0.541	0.505	0.283	0.034	0.319	1				
Recuerdo verbal	0.271	0.342	0.233	0.069	0.400	0.420	1			
Semejanzas	0.531	0.315	0.411	0.289	0.495	0.371	0.337	1		
Go-NoGo	0.376	0.168	0.091	0.433	0.149	0.098	0.079	0.028	1	
Afectividad	0.315	0.392	0.500	0.090	0.434	0.278	0.239	0.183	0.365	1

El alfa de Cronbach total de la escala fue de 0,818. Al borrar cada uno de los ítems, este coeficiente se mantenía en valores más bajos, entre 0,768 y 0,822, tal y como se muestra en la tabla 18. Estos datos indican que la consistencia interna medida por el coeficiente alfa de Cronbach no aumenta cualitativamente con la eliminación de ninguno de los ítems.

Tabla 18. Estadísticos total-subescalas

	r	r corregida	Alfa de Cronbach si se elimina el ítem
Fluencia semántica	0.703	0.754	0.768
Fluencia fonológica	0.541	0.599	0.785
Fluencia alternante	0.407	0.494	0.798
<i>Digit Span</i> Directos	0.366	0.282	0.822
<i>Digit Span</i> Inversos	0.488	0.647	0.782
Cubo	0.428	0.518	0.795
Recuerdo verbal	0.306	0.400	0.810
Semejanzas	0.436	0.543	0.794
Go-NoGo	0.428	0.280	0.817
Afectividad	0.467	0.493	0.798

Validez diagnóstica

Cómo medida de precisión diagnóstica, se llevó a cabo un estudio de sensibilidad y especificidad mediante la elaboración de la curva ROC para la escala, tomando los puntos de corte de la escala original como referencia. Se muestran los datos desglosados para cada subtest en la Tabla 19, y los índices de sensibilidad y especificidad para el total de la escala en la Tabla 20 (Tablas de contingencia, anexo XV).

Tabla 19. Puntuación en los subtest de la escala para casos y controles

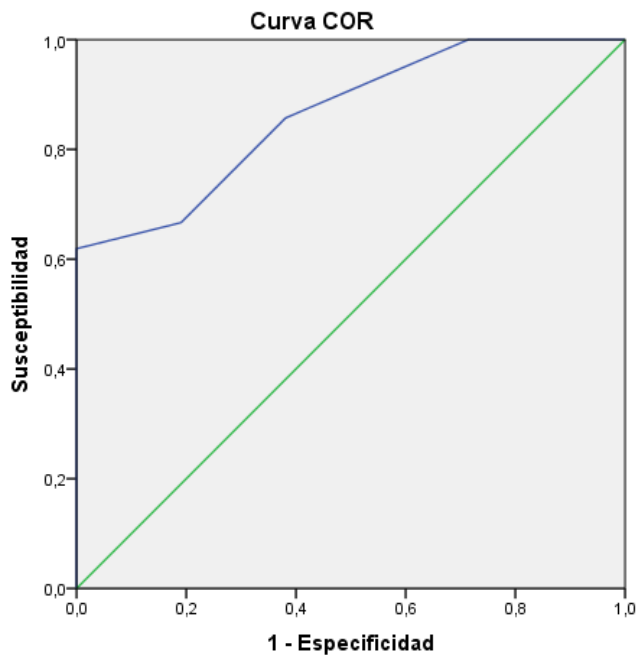
	P.corte	PFA-VP (%)	CG2-VN (%)	PFP-VP (%)	CG1-VN (%)
Fluencia semántica	≤15	9/14 (64.3)	14/14 (100)	2/7 (28.6)	7/7 (100)
Fluencia fonológica	≤9	9/14 (64.3)	12/14 (85.7)	2/7 (28.6)	7/7 (100)
Fluencia alternante	≤9	8/14 (57.1)	14/14 (100)	1/7 (14.3)	6/7 (85.7)
<i>Digit Span</i> Directos	≤5	6/14 (42.9)	10/14 (71.4)	3/7 (42.9)	6/7 (85.7)
<i>Digit Span</i> Inversos	≤3	6/14 (42.9)	13/14 (92.9)	1/7 (14.3)	7/7 (100)
Cubo	≤11	12/14 (85.7)	8/14 (57.1)	4/7 (57.1)	6/7 (85.7)
Recuerdo verbal	≤10	11/14 (78.6)	4/14 (28.6)	4/7 (57.1)	6/7 (85.7)
Semejanzas	≤6	4/14 (28.6)	14/14 (100)	2/7 (28.6)	7/7 (100)
Go-NoGo	=0	5/14 (35.7)	13/14 (92.9)	0/9 (0)	7/7 (100)
Afectividad	≤4	7/7 (50)	14/14 (100)	0/9 (0)	7/7 (100)

PFA-VP: pacientes en fase atáxica que son verdaderos positivos; CG2-VN: controles del grupo 2 que son verdaderos negativos; PFP-VP: participantes en fase preatáxica que son verdaderos positivos; CG1-VN: controles del grupo 1 que son verdaderos negativos

Tabla 20. Sensibilidad y especificidad de la escala de acuerdo a los criterios de posibilidad, probabilidad y certeza de CCAS

TOTAL	Grupo atáxico		Grupo preatáxico	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Fallo en una subescala (Posible CCAS)	100%	14%	100%	57%
Fallo en dos subescalas (Probable CCAS)	100%	43%	57%	100%
Fallo en tres o más subescalas (Certeza CCAS)	79%	71%	43%	100%

Si tomamos todo el grupo en su conjunto, de casos (sin distinción entre los grados de enfermedad) y controles, el diagnóstico de posible presencia de CCAS (fallo en una subescala) presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 24%. Presencia probable de CCAS (fallo en dos subescalas) presenta una sensibilidad del 86% y una especificidad del 62%. Certeza de presencia de CCAS (fallo en tres o más subescalas) presenta un sensibilidad del 67% y una especificidad del 81%, que producen una curva ROC (Figura 12) cuya área es 0.863 ($p < 0.0001$)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 12. Curva ROC para la certeza de CCAS

Por último, para la puntuación total del test encontramos en ambos grupos de portadores SCA36 diferencias significativas con los controles, tal y como se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Puntuación total de la escala del CCAS/síndrome de Schmahmann en casos y controles

	Grupo Preatáxico	Grupo Control 1	<i>p</i>	Grupo Atáxico	Grupo Control 2	<i>p</i>
Media±D.T.	87±16	105±6	0.011	70±15	94±11	<0.001
Puntuación mínima en el grupo	67	97	-	45	80	-
Puntuación máxima en el grupo	107	113	-	97	114	-

Grupo Control 1 = controles emparejados con los participantes en fase preatáxica; Grupo Control 2 = controles emparejados con los participantes en fase atáxica.

5.3.4. Discusión

El síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso es un conjunto sintomático que debe ser reconocido y explorado de manera rutinaria en la práctica clínica. Sin embargo, en la actualidad la exploración de todos sus dominios requiere una media de dos horas de evaluación con las herramientas cotidianas de las que disponemos. Por ello, es necesario un instrumento de evaluación rápido y que recoja de manera estandarizada todos los aspectos de este síndrome. Así, decidimos traducir y adaptar la primera escala de cribado del CCAS existente en la literatura, que solo se encontraba desarrollada por el equipo del Dr. Schmahmann y en inglés, y validarla en nuestra población de SCA36, bien filiada y donde ya habíamos confirmado la presencia del síndrome con una amplia batería de test.

La metodología escogida para la adaptación de la escala ha consistido en una traducción/retrotraducción, y realizando equivalencias lingüísticas y culturales de todas sus dimensiones. Para su validación, ya que no existe un consenso establecido para ello, hemos realizado un test para asegurar su fiabilidad (alfa de Cronbach) y otro para asegurar su validez (diagnostica, en este caso).

Se han realizado cambios sustanciales con respecto a la escala original, como por ejemplo medir la fluencia fonológica con la letra P en castellano, debido a las diferencias significativas que se encontraron entre hispanohablantes y angloparlantes con la letra F.

Este resultado podría ser considerado, a priori, un artefacto estadístico; sin embargo, debido a la literatura previa sobre el tema (Artiola i Fortuny & Mullaney, 1997; Artiola i Fortuny, Heaton, & Hermosillo, 1998; Velazquez-Cardoso, Marosi-Holczberger, Rodriguez-Agudelo, Yanez-Tellez, & Chavez-Oliveros, 2014) y otras validaciones en lengua castellana (Casals-Coll et al., 2013; Pena-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena et al., 2009) se ha decidido que la letra P era más apropiada para medir la fluencia fonológica en castellano.

Otro cambio relevante con respecto a la original, es la elección de las cinco palabras de la dimensión de “recuerdo verbal” por otras con igual frecuencia oral en español que las originales en inglés, ya que es un factor clave que influye en el recuerdo de las mismas (Baddeley, 2003; Carreiras, Alvarez, & Devega, 1993; Connine, Mullennix, Shernoff, & Yelen, 1990).

En esta fase de traducción y adaptación de la escala, además se ha generalizado su aplicación con respecto a la original, ya que se ha ampliado el rango de edad de aplicación de la escala (desde los 18 a los 75 años). Además, se han proporcionado datos estandarizados para todos los rangos de niveles educativos (desde 8 años de escolarización hasta el grado máximo académico), contenidos en los archivos anexos de este manuscrito. Sin embargo, debido a que el tamaño muestral de alguno de estos extractos poblacionales es aún limitado, se recomienda seguir aumentando la muestra para una correcta estandarización. La escala en su forma actual no es válida para aplicación en población infanto-juvenil, la cual se está desarrollando actualmente por el grupo del Dr. Schmahmann.

Por otra parte, también hemos ampliado el rango de nivel educativo de aplicación de la escala. Se confirma la influencia negativa de la edad avanzada y, sobre todo, la escolaridad en el rendimiento en la escala CCAS. Para tener en cuenta estos posibles efectos, se aportan datos tipificados (tablas anexas XIII-XVIII) para cada una de los subtest en las que más influyen las variables edad y nivel educativo, excepto para el subtest “dibujo del cubo”. En el caso de que la ejecución del dibujo no sea la correcta (no estén presentes

las doce líneas o no sea un dibujo tridimensional), la escala original añade el subtest “copia del cubo”, que es una tarea más restringida y visualmente guiada (Figura 11).

En base a lo expuesto, existen puntuaciones por debajo de los puntos de corte (que en principio las podríamos suponer como patológicas), que pueden estar en realidad en un rango de normalidad en determinado extracto poblacional (Yokomizo et al., 2018). Eso ocurre con la aplicación de muchos otros test (Borda et al., 2018; Kim, Sunwoo, Sohn, Lee, & Hong, 2016) debido a que los puntos de corte globales son referencias establecidas para estudios generalizados, pero no para el análisis de casos particulares. Diversos estudios se han encontrado con este mismo tipo de sesgo en otras escalas, cuyas puntuaciones se han adaptado para diferentes edades y/o niveles educativos (del Ser Quijano et al., 2004; Escribano-Aparicio et al., 1999).

Por otra parte, el hecho de contar con herramientas que puedan ser aplicables en adultos mayores, es un valor añadido debido a la tendencia mundial de poblaciones envejecidas y del incremento en la esperanza de vida (Shanhu et al., 2019). A nivel clínico, son necesarias también escalas de este tipo para la evaluación de enfermedades de inicio tardío, como es el caso de la SCA36.

En la fase de validación de la escala, comprobamos que es instrumento fiable, ya que las mediciones realizadas por las diferentes dimensiones de la escala son estables y consistentes, con un elevado nivel de correlación entre ellas. Además, no sería aconsejable desechar ninguno de los componentes de la escala, ya que su eliminación no aumentaría de forma considerable el valor del alfa de Cronbach (Celina Oviedo & Campo Arias, 2005), que muestra un valor calificado como aceptable por la comunidad científica. Esta fiabilidad debiera ser mejorada con un estudio que incluyese test-retest y medidas interjueces.

La validez diagnóstica se ha calculado utilizando los puntos de corte originales de la escala, obteniendo los índices de sensibilidad y especificidad para la muestra de pacientes con SCA36 (en los que se detectó con anterioridad la presencia del CCAS) y sus controles

emparejados por edad y nivel educativo. Pese a que los valores obtenidos en estas dos medidas no se pueden considerar como satisfactorios (Altman & Bland, 1994), hay que resaltar que para el punto de corte 2 o *probable CCAS*, se encuentra un 100% de sensibilidad para los pacientes en fase atáxica (es decir, la escala clasifica a todos los pacientes como positivos para el CCAS) y un 100% de especificidad en controles del grupo 1 (esto es, que todos los controles son catalogados como negativos para el CCAS). Estos resultados son debidos a una de las principales limitaciones de este estudio, que es que nuestra cohorte de pacientes no es homogénea en cuanto a nivel educativo. Así, los pacientes que se encuentran en un estadio más avanzado de la enfermedad y que pudieran presentar consecuentemente los síntomas del síndrome cognitivo-afectivo con más frecuencia y gravedad, no son valorables con los puntos de corte establecidos en la escala original, ni sus respectivos controles. Por el contrario, los participantes que están en una fase preatáxica pero que su nivel educativo es el más cercano al establecido en la escala original, no todos presentan el patrón de síntomas del síndrome de Schmahmann o lo hacen incipientemente, tal y como se muestra el capítulo 1.

Las exhaustivas valoraciones realizadas en el capítulo primero, que han sido las que nos han permitido categorizar a los pacientes como positivos para el CCAS, pudieran ser otro factor de error que pueden estar afectando a los índices de sensibilidad y especificidad (sobre todo en el caso de aquellos participantes que se encuentren en fase preatáxica), ya que tienen dos limitaciones principales: 1) que la batería de pruebas escogida para estos casos no sea la óptima, y por tanto tenga desajustes para diagnosticar el CCAS como tal; y 2) que el tiempo que ha transcurrido entre esta evaluación y la aplicación de la escala haya influido negativamente en los resultados.

Todos los hechos expuestos hasta el momento, junto con el pequeño tamaño muestral, han contribuido a que los índices de sensibilidad y especificidad no sean los óptimos para considerar válida esta escala a nivel diagnóstico, que es un factor clave al ser un instrumento de cribado.

Otro dato relevante y que aporta valor a la escala, ya que en general, los instrumentos de los que disponemos están muy bien diseñados para señalar alteración, pero no detectan niveles anteriores de disfunción que aún no se encuentran en rango clínico para ser considerados déficit en sí. Por ello, que el diseño de la presente escala nos proporcione dos tipos diferentes de medidas (por puntos de corte y por puntuación bruta total) hace que sea un instrumento óptimo para realizar seguimiento a los pacientes y poder valorar el avance del deterioro de los síntomas cognitivos, pese a que los mismos se mantengan en rango de normalidad si los comparásemos con su población normativa. En el presente trabajo no se ha tenido en cuenta la puntuación bruta porque sería conveniente realizar un estudio longitudinal a los pacientes para comprobar su eficacia de medida según evoluciona la enfermedad.

El sistema de valoración de puntos de corte para cada subtest, tal y como también destacan los autores en la población original, es a nuestro conocimiento único en la literatura y es la primera vez que se introduce esta aproximación en un instrumento de cribado cognitivo. Por todo ello, podemos afirmar que la escala es un instrumento potencialmente útil para detectar la presencia del CCAS, pero también para monitorear los cambios cognitivos a lo largo del tiempo, y ver como emergen nuevos déficits o, por el contrario, como mejoran ciertos dominios en el caso de seguimientos de rehabilitación (Tirapu Ustárroz & Muñoz-Céspedes, 2001).

Para la posible realización de seguimiento en los pacientes, hemos adaptado y disponemos de datos válidos para, por lo menos, una escala alternativa más, que sería de gran utilidad para evitar sesgos en las evaluaciones repetidas y efectos de habituación. Sin embargo, por no ser objetivo de este trabajo y no disponer de evaluaciones a pacientes con dicha versión alternativa, ni tener un estudio válido que determine que es equivalente a la versión original, no se incorporan dichos datos y será objeto de trabajos futuros.

Un instrumento de estas características para la detección del síndrome cognitivo afectivo cerebeloso permitirá, en primer lugar, una estandarización de los resultados y conseguiremos extrapolar datos de

estudios de diferentes culturas y compararlos entre sí, ya que hasta ahora la detección del CCAS se venía realizando con extensas baterías de test, pero sin ningún protocolo fijo intergrupar. Pero por otro lado, esta escala permitirá incorporar el cribado del CCAS en la práctica clínica rutinaria, ya que su aplicación ronda los 10-15 minutos, lo que ayudará a poner de manifiesto la importancia de la detección de los síntomas cognitivos en este tipo de patologías.

Antes de la aparición de síntomas motores clínicamente evidentes (Maas, van Gaalen, Klockgether, & van de Warrenburg, 2015), se pueden detectar alteraciones cognitivas y afectivas tempranas al menos en algunos subtipos de SCAs, como ocurre en numerosas enfermedades neurodegenerativas tales como el Parkinson o la enfermedad de Huntington. Precisamente para estas enfermedades neurodegenerativas se están desarrollando escalas adaptadas que permitan baremar con precisión tanto manifestaciones cognitivas como afectivas en los diferentes estadios de las patologías (Fernández-Bobadilla et al., 2017; García-Ramos García, 2010). Así, dichas manifestaciones tempranas podrían considerarse como marcadores fiables de progresión de la enfermedad (Paulsen, Miller, Hayes, & Shaw, 2017), por lo que en esta nueva era (mal llamada “preclínica”, ya que si hay manifestaciones clínicas, pero de tipo neuropsicológico) donde disponemos de datos sobre personas portadoras de mutación pero que aún no han desarrollado los primeros síntomas motores, la escala CCAS/Schmahmann puede ser una herramienta eficaz y de instauración necesaria. Consecuentemente, el reconocimiento de los primeros síntomas del CCAS sería conveniente e informativo incluirlo en la lista de la clínica inicial de la SCAs (Globas et al., 2008), caracterizando al estadio preatáxico como un puente entre el presintomático y el atáxico.

No obstante, esta validación preliminar no está exenta de limitaciones. Además de las que hemos ido enumerando, hay que sumarle que se ha probado su eficacia en una enfermedad concreta, como es la SCA36, pero no en otro tipo de patologías, tales como pacientes con daño cerebeloso derivado de ictus o tumores.

Sin embargo, sí es un instrumento que cumple con muchos de los criterios propuestos para la validación de una escala. Hemos demostrado que: 1) es viable y útil: se aplica en unos 15 minutos, a pacientes con diferentes grados de deterioro motor, y tanto en un contexto de oficina como a pie de cama; 2) es fiable: su consistencia interna, medida con el alfa de Cronbach, es aceptable; 3) detecta pacientes como positivos para el CCAS, por lo que puede ser usado antes que las clásicas escalas validadas en demencia.

Estas propiedades psicométricas deben ser mejoradas con cohortes de pacientes más amplias y diversas, pero consideramos que la versión española de la escala que proponemos en el presente trabajo la podemos considerar como equivalente a la versión original.





6. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Perfilado el fenotipo clínico general y caracterizada la mutación causal de la SCA36-Ataxia da Costa da Morte, esta tesis doctoral se ha dirigido a estudiar en profundidad el perfil neuropsicológico de este subtipo de ataxia espinocerebelosa, que afecta a un considerable número de pacientes con ancestros en la comarca atlántica gallega a la que alude su nombre.

En esta tesis también se ha realizado una evaluación de la cognición social en pacientes con SCA36 y se ha traducido y adaptado al español la escala (original en lengua inglesa) del síndrome de Schmahmann, propuesta recientemente como instrumento de cribado del síndrome cerebeloso cognitivo y afectivo.

La descoordinación motora, la atrofia lingual y la hipoacusia, pilares del cuadro clínico de la SCA36, se presentan tardíamente (mediada la quinta década de la vida). Una característica común de este grupo de pacientes es que son adultos mayores que han tenido pocos años de escolarización, debido a que han nacido en el medio rural y durante las tres-cuatro décadas posteriores al fin de la Guerra Civil española, un período de importante depresión económica y cambios sociales profundos. Esta variable ha influido en todos los estudios realizados, por el hecho principal de que los instrumentos disponibles para las evaluaciones neuropsicológicas sean validados y desarrollados principalmente en poblaciones con estudios medios-avanzados.

La serie de pacientes de SCA36, incluidos en los estudios previos (clínicos, moleculares, neurofisiológicos y de neuroimagen funcional) y en este mismo trabajo, puede considerarse como una de la más

extensas y homogéneas de las que podemos encontrar en la literatura sobre SCAs, considerando que se trata de un subtipo concreto de SCA y evaluado en el mismo centro y por el mismo equipo de investigadores.

Mediante la aplicación sistematizada de una amplia batería de test neuropsicológicos hemos comprobado que los pacientes con SCA36 presentan un síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo (CCAS). Los hallazgos principales han sido: 1) ninguno de los pacientes estudiados presentaba un cuadro de demencia, 2) La función cognitiva más precozmente afectada en la SCA36 fue la fluidez verbal fonológica, 3) Alrededor de la mitad de los pacientes manifiestan ansiedad y/o depresión. En la etiopatogenia de este trastorno afectivo puede jugar un papel la disfunción del cerebelo límbico, aunque también factores externos con impacto emocional, como las repercusiones laborales, familiares y sociales de la enfermedad. Consideramos que la disfunción afectiva es un aspecto relevante del CCAS de la SCA36, que todavía debe ser estudiado en mayor profundidad, no solo para facilitar su diagnóstico sino también para establecer una estrategia terapéutica eficaz, ya que influye significativamente en la calidad de vida de los pacientes.

La fluidez verbal fonológica está alterada en estadios preatáxicos cuando la afectación motora es casi inexistente, pero donde ya se observan alteraciones en neuroimagen funcional (hipometabolismo en hemisferio cerebeloso derecho y vermis, en estudios de $^{18}\text{FDG-PET}$), lo que podría reforzar la teoría del cerebelo lingüístico lateralizado. Con el avance de la enfermedad se afectan otras áreas cognitivas, incluida la fluidez semántica y la función ejecutiva; la atención y memoria de trabajo suelen estar preservadas hasta etapas tardías. En lo que respecta a las funciones visuoespaciales no se detectaron alteraciones en la evaluación con el test de Juicio de Líneas de Benton (bidimensional) pero sí en el test del cubo de la escala del síndrome de Schmahmann, aunque este último hallazgo debería ser confirmado con pacientes con mayor nivel de escolarización.

En términos generales, el CCAS causado por la SCA36 puede considerarse leve-moderado, aunque significativo sobre todo en los aspectos afectivos y, en menor grado, en la alteración del lenguaje.

La evaluación de la cognición social en la SCA36 es una parte novedosa de este trabajo, aunque con la limitación de haber sido explorada mediante un solo test (RMET). Se ha constatado que los participantes en estadios preatáxicos ya presentan una tendencia a una menor identificación de emociones de valencia negativa y neutra, cuando se les muestran fotos de caras. Este déficit en el reconocimiento de emociones negativas se correlaciona con el deterioro de la función ejecutiva y de la coordinación motora, causados por la enfermedad. Estos datos parciales y, en cierto modo, preliminares, abren una vía para nuevos estudios de la cognición social en las ataxias espinocerebelosas.

En la última parte de esta tesis hemos traducido al español la primera escala de cribado del CCAS, elaborada en lengua inglesa por el grupo del Dr. Schmahmann, de la Universidad de Harvard. El proceso de traducción se llevó a cabo tras el contacto personal, entrenamiento y autorización del autor. Se tuvieron en cuenta factores culturales y sociodemográficos, así como peculiaridades fonológicas propias de la lengua española.

Hemos llevado a cabo un proceso de validación preliminar de esta nueva escala en español para cribado del CCAS. Se incluyó un grupo control con rango de edad más amplio y distintos niveles educativos con respecto a la versión inglesa. La nueva escala es fiable (test alfa de Cronbach), aunque restan por efectuarse estudios de retest y de consistencia interobservador, de forma multicéntrica, en un mayor número de pacientes y con patologías cerebelosas diversas. Su validez diagnóstica debe de ser revisada aunque, si bien es cierto, las alteraciones cognitivas medidas con instrumentos convencionales en los pacientes fueron también detectadas con dicha escala.

La aplicación de la escala de Schmahmann en español a una cohorte de portadores de SCA36, además de formar parte del proceso de

adaptación de la herramienta, nos ha permitido comprobar su corto tiempo de aplicación (unos 15 minutos) y versatilidad (fácil de usar en la consulta hospitalaria, ambulatoria y a pie de cama), por lo que cumpliría el criterio de factibilidad para una herramienta de cribado.



7. CONCLUSIONS

1. SCA36 patients show a mild to moderate cognitive and affective dysfunction, consistent with Schmahmann syndrome, detectable with conventional neuropsychological tests in early stages of the disease. This supports the role of the cerebellum in the monitorization and coordination of non-motor functions.
2. SCA36 individuals in preataxic stage have a mild impairment of phonological verbal fluency, as well as symptoms of depression and anxiety. These symptoms are aggravated in the ataxic stage, when there is also deterioration of semantic verbal fluency and mild executive dysfunction.
3. The recognition of facial expression of emotions, especially those with negative valence, is already affected in SCA36 preataxic stage. This manifestation is more evident as the disease advances, and is correlated with severity of the cerebellar motor syndrome. This finding supports the notion of cerebellar involvement in social cognition.
4. A Spanish version of the scale for screening the cerebellar cognitive-affective syndrome (Schmahmann syndrome scale), was translated from the original and adapted in this work according to formal, linguistic and cultural aspects. This adapted scale meets criteria of feasibility and reliability. Its diagnostic validity must be confirmed in a larger sample of patients with SCA and with other cerebellar disorders.
5. The Schmahmann syndrome scale is a screening tool with potential high utility in clinical practice. Fast and easy to apply, the scale detected all SCA36 patients who had been previously diagnosed with cerebellar cognitive-affective syndrome using a conventional test battery.



7. CONCLUSIONES

1. Las personas con SCA36 muestran un déficit cognitivo y afectivo leve-moderado, consistente con el síndrome de Schmahmann, detectable con test neuropsicológicos convencionales desde etapas tempranas de la enfermedad. Este hallazgo refuerza el rol del cerebelo en la monitorización y coordinación de funciones no motoras.
2. El estado preatáxico en SCA36 presenta leve deterioro de la fluencia verbal fonológica, así como síntomas de depresión y ansiedad. Estos síntomas se agravan en el estado atáxico, cuando también aparece deterioro de la fluencia verbal semántica y disfunción ejecutiva.
3. El reconocimiento de emociones en caras humanas, especialmente aquellas con valencia negativa, está ya afectado en la etapa preatáxica de SCA36. Esta manifestación correlaciona con la severidad de los síntomas motores a medida que la enfermedad avanza. Este hallazgo apoya el papel del cerebelo en la cognición social.
4. La versión española de la escala para el cribado del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso (escala del síndrome de Schmahmann) fue traducida y adaptada formal, lingüística y culturalmente de la original. Esta versión adaptada cumple los criterios de fiabilidad y viabilidad. Su validez diagnóstica debe ser confirmada en una muestra más amplia de pacientes con SCA y otras patologías cerebelosas.
5. La versión española de la escala del síndrome de Schmahmann es una herramienta de cribado con un gran potencial en el uso clínico. Rápida y fácil de aplicar, la escala detecta a todos los pacientes con SCA36 que previamente habían sido diagnosticados con síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso usando una batería convencional de test.



8. BIBLIOGRAFÍA

- Abe, K., Ikeda, Y., Kurata, T., Ohta, Y., Manabe, Y., Okamoto, M., . . . Koizumi, A. (2012). Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation asidan. *European Journal of Neurology*, *19*(8), 1070-1078. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03669.x
- Abel, C. G., Stein, G., Galarregui, M., Garretto, N., Mangone, C., Genovese, O., . . . Sica, R. E. (2007). Social cognition and theory of mind assessment in non-demented patients with isolated cerebellar degeneration. [Evaluacion de la cognicion social y teoria de la mente en pacientes con enfermedad cerebelosa degenerativa aislada no dementes] *Archivos De Neuro-Psiquiatria*, *65*(2A), 304-312. doi:S0004-282X2007000200022
- Adachi, T., Kitayama, M., Nakano, T., Adachi, Y., Kato, S., & Nakashima, K. (2015). Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. *Neuropathology*, *35*(3), 273-279. doi:10.1111/neup.12184
- Adams, A. G., Schweitzer, D., Molenberghs, P., & Henry, J. D. (2019). A meta-analytic review of social cognitive function following stroke. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *102*, 400-416. doi:S0149-7634(18)30838-8
- Aguiar, P., Pardo, J., Arias, M., Quintans, B., Fernandez-Prieto, M., Martinez-Regueiro, R., . . . Cortes, J. (2017). PET and MRI detection of early and progressive neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 36. *Movement Disorders*, *32*(2), 264-273. doi:10.1002/mds.26854

- Almeida-Silva, U. C., Hallak, J. E., Junior, W. M., & Osorio Fde, L. (2013). Association between spinocerebellar ataxias caused by glutamine expansion and psychiatric and neuropsychological signals - a literature review. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 2(2), 57-69.
- Alonso, M. A., Fernandez, A., & Díez, E. (2011). Oral frequency norms for 67,979 spanish words. *Behavior Research Methods*, 43(2), 449. doi:10.3758/s13428-011-0062-3
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (1994). Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 308(6943), 1552. doi:10.1136/bmj.308.6943.1552
- Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The role of the [in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(2), 81-88. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.003
- Arasanz, C. P., Staines, W. R., Roy, E. A., & Schweizer, T. A. (2012). The cerebellum and its role in word generation: A cTBS study. *Cortex*, 48(6), 718-724. doi:10.1016/j.cortex.2011.02.021
- Arias, M., Arias-Rivas, S., Blanco-Arias, P., Dapena, D., Vázquez, F., & Rossi, M. (2008). SCA from the costa da morte: «A new SCA». description of the phenotype. *neurologia*. *Neurología*, 23, 628.
- Arias, M., Garcia-Murias, M., & Sobrido, M. J. (2017). Spinocerebellar ataxia 36 (SCA36): "Costa da morte ataxia". *Neurologia*, 32(6), 386-393. doi:S0213-4853(14)00253-9
- Artiola i Fortuny, L., Heaton, R. K., & Hermsillo, D. (1998). Neuropsychological comparisons of spanish-speaking participants from the U.S.-mexico border region versus spain. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(4), 363-379.
- Artiola i Fortuny, L., & Mullaney, H. A. (1997). Neuropsychology with spanish speakers: Language use and proficiency issues for test development. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 615-622. doi:10.1080/01688639708403747

- Baddeley, A. (2003). *Working memory and language: An overview* doi:10.1016/S0021-9924(03)00019-4
- Banfi, S., & Zoghbi, H. Y. (1994). Molecular genetics of hereditary ataxias. *Bailliere's Clinical Neurology*, 3(2), 281-295.
- Baron-Cohen, S. (2019). ARC tests. Retrieved from https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "reading the mind in the eyes" test revised version: A study with normal adults, and adults with asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 241-251. doi:10.1111/1469-7610.00715
- Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, 25(24), 3186-3191.
- Beck, A., Steer, R.A. and Brown, G.K. (2011). *Beck depression inventory - second edition*. (Sanz, J., Vázquez, C. and Dpto. I+D Pearson Clinical & Talent Assessment Trans.). Pearson.
- Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: A multi level analysis. *Brain Research*, 1079(1), 98-105. doi:S0006-8993(06)00012-6
- Bellebaum, C., & Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum*, 6(3), 184-192. doi:771178752
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35(6), 364-367.
- Borda, M. G., Reyes-Ortiz, C., Perez-Zepeda, M. U., Patino-Hernandez, D., Gomez-Arteaga, C., & Cano-Gutierrez, C. A. (2018). Educational level and its association with the domains of the montreal cognitive assessment test. *Aging & Mental Health*, 1-7. doi:10.1080/13607863.2018.1488940
- Bowers, D., Blonder, L. X., & Heilman, K. M. (1999). In Center for Neuropsychological Studies, Cognitive Neuroscience Laboratory (Ed.), *The florida affect battery* University of Florida.
- Braga-Neto, P., Pedroso, J. L., Alessi, H., Dutra, L. A., Felicio, A. C., Minett, T., . . . Barsottini, O. G. (2012). Cerebellar cognitive

- affective syndrome in machado joseph disease: Core clinical features. *Cerebellum*, *11*(2), 549-556. doi:10.1007/s12311-011-0318-6
- Braga-Neto, P., Pedroso, J. L., Barsottini, O. G., & Schmahmann, J. D. (2015). Cognition in SCA21 reflects developmental and adult onset cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, *138*(Pt 7), e364. doi:10.1093/brain/awu382
- Brysbaert, M., & New, B. (2009). Moving beyond kucera and francis: A critical evaluation of current word frequency norms and the introduction of a new and improved word frequency measure for american english. *Behavior Research Methods*, *41*(4), 977-990. doi:10.3758/BRM.41.4.977
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(5), 2322-2345. doi:10.1152/jn.00339.2011
- Buckner, R. (2013). The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron*, *80*(3), 807-815. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.044
- Burk, K. (2007). Cognition in hereditary ataxia. *Cerebellum*, *6*(3), 280-286. doi:771162940
- Burk, K., Bosch, S., Globas, C., Zuhlke, C., Daum, I., Klockgether, T., & Dichgans, J. (2001). Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1. *European Neurology*, *46*(1), 43-48. doi:50755
- Burk, K., Globas, C., Bosch, S., Klockgether, T., Zuhlke, C., Daum, I., & Dichgans, J. (2003). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Journal of Neurology*, *250*(2), 207-211. doi:10.1007/s00415-003-0976-5
- Cagnoli, C., Mariotti, C., Taroni, F., Seri, M., Brussino, A., Michielotto, C., . . . Brusco, A. (2006). SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain*, *129*(Pt 1), 235-242. doi:10.1093/brain/awh651

- Calarge, C., Andreasen, N. C., & O'Leary, D. S. (2003). Visualizing how one brain understands another: A PET study of theory of mind. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1954-1964. doi:10.1176/appi.ajp.160.11.1954
- Cardenas, M. R., & Marrero Aguiar, V. (1992). *Material fonético para logaudiometría* (Estudios ABAIRA ed.). Madrid: Hospital Ruber Internacional UNED.
- Carnero-Pardo, C. (2014). *¿Es hora de jubilar al mini-mental?* doi:10.1016/j.nrl.2013.07.003
- Carreiras, M., Alvarez, C. J., & Devesa, M. (1993). *Syllable frequency and visual word recognition in spanish* doi:10.1006/jmla.1993.1038
- Carvajal, A., Centeno, C., Watson, R., Martínez, M., & Sanz Rubiales, Á. (2011). ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, *34*(1), 63-72.
- Casals-Coll, M., Sanchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., . . . Pena-Casanova, J. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): Norms for verbal fluency tests. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, *28*(1), 33-40. doi:10.1016/j.nrl.2012.02.010
- Castrioto, A., Prontera, P., Di Gregorio, E., Rossi, V., Parnetti, L., Rossi, A., . . . Tambasco, N. (2011). A novel spinocerebellar ataxia type 15 family with involuntary movements and cognitive decline. *European Journal of Neurology*, *18*(10), 1263-1265. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03366.x
- Celina Oviedo, H., & Campo Arias, A. (2005). Aproximación al uso del coeficiente alfa de cronbach. *Revista Colombiana De Psiquiatría*, *XXXIV*, 572-572-580.
- Choudhury, S., Chatterjee, S., Chatterjee, K., Banerjee, R., Humby, J., Mondal, B., . . . Kumar, H. (2017). Clinical characterization of genetically diagnosed cases of spinocerebellar ataxia type 12 from india. *Movement Disorders Clinical Practice*, *5*(1), 39-46. doi:10.1002/mdc3.12551

- Chung, M. Y., Lu, Y. C., Cheng, N. C., & Soong, B. W. (2003). A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA22) linked to chromosome 1p21-q23. *Brain*, *126*(Pt 6), 1293-1299. doi:10.1093/brain/awg130
- Clausi, S., Olivito, G., Lupo, M., Siciliano, L., Bozzali, M., & Leggio, M. (2019). The cerebellar predictions for social interactions: Theory of mind abilities in patients with degenerative cerebellar atrophy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 510. doi:10.3389/fncel.2018.00510
- Comine, C. M., Mullennix, J., Shernoff, E., & Yelen, J. (1990). Word familiarity and frequency in visual and auditory word recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *16*(6), 1084-1096.
- Cooper, F. E., Grube, M., Elsegood, K. J., Welch, J. L., Kelly, T. P., Chinnery, P. F., & Griffiths, T. D. (2010). The contribution of the cerebellum to cognition in spinocerebellar ataxia type 6. *Behavioural Neurology*, *23*(1-2), 3-15. doi:10.3233/BEN-2010-0265
- D'Agata, F., Caroppo, P., Baudino, B., Caglio, M., Croce, M., Bergui, M., . . . Orsi, L. (2011a). The recognition of facial emotions in spinocerebellar ataxia patients. *Cerebellum*, *10*(3), 600-610. doi:10.1007/s12311-011-0276-z
- D'Agata, F., Caroppo, P., Boghi, A., Coriasco, M., Caglio, M., Baudino, B., . . . Mortara, P. (2011b). Linking coordinative and executive dysfunctions to atrophy in spinocerebellar ataxia 2 patients. *Brain Structure & Function*, *216*(3), 275-288. doi:10.1007/s00429-011-0310-4
- Damasio, A. (1994). Emociones y sentimientos. *El error de descartes* (pp. 151-191). Editorial Andrés Bello.
- David, G., Giunti, P., Abbas, N., Coullin, P., Stevanin, G., Horta, W., . . . Brice, A. (1996). The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: Genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *American Journal of Human Genetics*, *59*(6), 1328-1336.
- De Smet, H. J., Paquier, P., Verhoeven, J., & Marien, P. (2013). The cerebellum: Its role in language and related cognitive and

- affective functions. *Brain and Language*, 127(3), 334-342. doi:10.1016/j.bandl.2012.11.001
- del Ser Quijano, T., García, D. Y., Sánchez Sánchez, F., Frades Payo, B., Rodríguez Laso, Á., Bartolomé Martínez, M., & Otero, Á. (2004). Evaluación cognitiva del anciano. Datos normativos de una muestra poblacional española de más de 70 años. *Medicina Clínica*, 122, 727-740.
- Delgado-García, J. M. (2001). Estructura y función del cerebelo. *Revista de Neurología*, 33(7), 0635-642.
- Delplanque, J., Devos, D., Huin, V., Genet, A., Sand, O., Moreau, C., . . . Sablonniere, B. (2014). TMEM240 mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. *Brain*, 137(Pt 10), 2657-2663. doi:10.1093/brain/awu202
- Díaz-Orueta, U., Blanco-Campal, A., & Burke, T. (2017). Process-based approach neuropsychological assessment: Review of the evidence and proposal for improvement of dementia screening tools. [Evaluación neuropsicológica basada en los procesos: revisión de la evidencia y propuesta para la mejora de las herramientas de cribado de demencia] *Revista de Neurología*, 64(11), 514-524. doi:rn2017104
- D'Mello, A. M., & Stoodley, C. J. (2015). Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 408. doi:10.3389/fnins.2015.00408
- Dodell-Feder, D., Ressler, K. J., & Germine, L. T. (2019). Social cognition or social class and culture? on the interpretation of differences in social cognitive performance. *Psychological Medicine*, , 1-13. doi:10.1017/S003329171800404X
- Dohlinger, S., Hauser, T., Borkert, J., Luft, A., & Schulz, J. (2008). Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *The Cerebellum*, 7(2), 204-214. doi:10.1007/s12311-008-0025-0
- Dow, R. S. (1974). Some novel concepts of cerebellar physiology. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 41(1), 103-119.

- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.
- Ekman, P. (1999). Chapter 3 - basic emotions & chapter 17 - facial expressions. In T. Dalgleish, & M. J. & Power (Eds.), *The handbook of cognition and emotion* (pp. 15-320) Wiley Online Library. doi:10.1002/0470013494
- Ekman, P., & Friesen, W. (1976). Pictures of facial affect. *Consulting Psychologists Press*.
- Escribano-Aparicio, M., V., Pérez-Dively, M., García-García, F., J., Pérez-Martín, A., Romero, L., Ferrer, G., . . . Sánchez-Ayala, M., I. (1999). Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Revista Española De Geriatría y Gerontología*, *34*(6), 319-326.
- Esteves, S., Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Chade, A., Gomez Arevalo, G., Gershanik, O., . . . Roca, M. (2018). Performance of patients with early parkinson disease on an executive and social cognition battery. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *31*(3), 142-150. doi:10.1097/WNN.0000000000000159
- Fancellu, R., Paridi, D., Tomasello, C., Panzeri, M., Castaldo, A., Genitrini, S., . . . Girotti, F. (2013). Longitudinal study of cognitive and psychiatric functions in spinocerebellar ataxia types 1 and 2. *Journal of Neurology*, *260*(12), 3134-3143. doi:10.1007/s00415-013-7138-1
- Felten, D., O'Banion, M., & Maida, M. (2016). *Netter. Atlas de neurociencia*. (3rd ed.) Elsevier Masson.
- Feng, L., Chen, D. B., Hou, L., Huang, L. H., Lu, S. Y., Liang, X. L., & Li, X. H. (2014). Cognitive impairment in native chinese with spinocerebellar ataxia type 3. *European Neurology*, *71*(5-6), 262-270. doi:10.1159/000357404
- Fernández-Bobadilla, R., Martínez-Horta, S., Marín-Lahoz, J., Horta-Barba, A., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2017). Development and validation of an alternative version of the parkinson's disease-cognitive rating scale (PD-CRS). *Parkinsonism & Related Disorders*, *43*, 73-77. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.015

- Fernandez-Abascal, E., Cabello, R., Fernandez-Berrocal, P., & Baron-Cohen, S. (2013). Test-retest reliability of the 'reading the mind in the eyes' test: A one-year follow-up study. *Molecular Autism*, 4(1), 33. doi:10.1186/2040-2392-4-33
- Fernandez-Sotos, P., Torio, I., Fernandez-Caballero, A., Navarro, E., Gonzalez, P., Dompablo, M., & Rodriguez-Jimenez, R. (2019). Social cognition remediation interventions: A systematic mapping review. *PloS One*, 14(6), e0218720. doi:10.1371/journal.pone.0218720
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR and Fanjian G. (2002). [MMSE: Mini-mental state examination] (Lobo A, Saz P, Marcos G, ZARADEMP Group Trans.). Madrid: TEA Ediciones.
- Franco-Marina, F., Garcia-Gonzalez, J. J., Wagner-Echeagaray, F., Gallo, J., Ugalde, O., Sanchez-Garcia, S., . . . Garcia-Pena, C. (2010). The mini-mental state examination revisited: Ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging mexican population. *International Psychogeriatrics*, 22(1), 72-81. doi:10.1017/S1041610209990822
- García-Laredo, E., Maestú, F., Castellanos, M., Molina, J. D., & Pérez-Moreno, E. (2015). The relationship between educational years and phonemic verbal fluency (PVF) and semantic verbal fluency (SVF) tasks in spanish patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, and psychotic bipolar disorder. *Medicine*, 94(39), e1596. doi:e1596
- García de Yebenes Prous, M. A., Rodriguez Salvanes, F., & Carmona Ortells, L. (2009). Validation of questionnaires. [Validacion de cuestionarios] *Reumatologia Clinica*, 5(4), 171-177. doi:10.1016/j.reuma.2008.09.007
- García Murias, M. (2015). *Estudio genético-molecular de varias familias con ataxia dominante y ancestros en A Costa da Morte (Galicia, España)*. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10347/12075>
- García-Murias, M., Quintans, B., Arias, M., Seixas, A. I., Cacheiro, P., Tarrío, R., . . . Sobrido, M. J. (2012). 'Costa da morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: Clinical and genetic

- characterization. *Brain*, 135(Pt 5), 1423-1435. doi:10.1093/brain/aws069
- García-Ramos García, M. d. R. (2010). *Validación al castellano de la escala LARS de apatía en la enfermedad de parkinson*. Retrieved from <https://eprints.ucm.es/10839/>
- Gardner, R. J. (2008). "SCA16" is really SCA15. *Journal of Medical Genetics*, 45(3), 192. doi:10.1136/jmg.2007.056341
- Garrard, P., Martin, N. H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2008). Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia : A preliminary characterization. *Journal of Neurology*, 255(3), 398-405. doi:10.1007/s00415-008-0680-6
- Giocondo, F., & Curcio, G. (2018). Spinocerebellar ataxia: A critical review of cognitive and socio-cognitive deficits. *The International Journal of Neuroscience*, 128(2), 182-191. doi:10.1080/00207454.2017.1377198
- Globas, C., Bösch, S., Zühlke, C., Daum, I., Dichgans, J., & Bürk, K. (2003). The cerebellum and cognition. intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Journal of Neurology*, 250(12), 1482-1487. doi:10.1007/s00415-003-0258-2
- Golden, C. J. (1978). *STROOP. test de colores y palabras* (Dpto. de I+D+i Trans.). Madrid: TEA Ediciones.
- Goodglass, H., Kaplan, E. and Barresi, B. (2005). *Boston diagnostic aphasia examination - third edition (BDAE-3)*. [Evaluación de la Afasia y de Trastornos Relacionados.] (J. E. García-Albea Trans.). Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana.
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2019). Nonsocial and social cognition in schizophrenia: Current evidence and future directions. *World Psychiatry*, 18(2), 146-161. doi:10.1002/wps.20624
- Grodd, W., Hulsmann, E., Lotze, M., Wildgruber, D., & Erb, M. (2001). Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Human Brain Mapping*, 13(2), 55-73.
- Groves, M. (2017). The highly anxious individual presenting for huntington disease-predictive genetic testing: The psychiatrist's

- role in assessment and counseling. *Handbook of Clinical Neurology*, 144, 99-105. doi:B978-0-12-801893-4.00008-0
- Guell, X., Gabrieli, J. D. E., & Schmahmann, J. D. (2018). Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: Convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. *NeuroImage*, 172, 437-449. doi:S1053-8119(18)30082-X
- Guell, X., Hoche, F., & Schmahmann, J. D. (2015). Metalinguistic deficits in patients with cerebellar dysfunction: Empirical support for the dysmetria of thought theory. *Cerebellum*, 14(1), 50-58. doi:10.1007/s12311-014-0630-z
- Harding, A. E. (1983). Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 1(8334), 1151-1155. doi:S0140-6736(83)90673-6
- Harkness, K., Sabbagh, M., Jacobson, J., Chowdrey, N., & Chen, T. (2005). Enhanced accuracy of mental state decoding in dysphoric college students. *Cognition and Emotion*, 19(7), 999-1025. doi:10.1080/02699930541000110
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 223-233. doi:S1364-6613(00)01482-0
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtis, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded* (M.^a Victoria de la Cruz Trans.). Madrid: TEA Ediciones.
- Hernandez-Castillo, C. R., Vaca-Palomares, I., Galvez, V., Campos-Romo, A., Diaz, R., & Fernandez-Ruiz, J. (2016). Cognitive deficits correlate with white matter deterioration in spinocerebellar ataxia type 2. *Journal of the International Neuropsychological*, 22(4), 486-491. doi:10.1017/S1355617716000084
- Hoche, F., Guell, X., Sherman, J. C., Vangel, M. G., & Schmahmann, J. D. (2016). Cerebellar contribution to social

- cognition. *Cerebellum*, 15(6), 732-743. doi:10.1007/s12311-015-0746-9
- Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2018). The cerebellar cognitive affective/schmahmann syndrome scale. *Brain*, 141(1), 248-270. doi:10.1093/brain/awx317
- Holmes, S. E., O'Hearn, E. E., McInnis, M. G., Gorelick-Feldman, D. A., Kleiderlein, J. J., Callahan, C., . . . Margolis, R. L. (1999). Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nature Genetics*, 23(4), 391-392. doi:10.1038/70493
- Huerta-Ramos, E. & Ferrer-Quintero, M. (2016). Adult eyes test - español. Retrieved from https://www.autismresearchcentre.com/arc_tests
- Huin, V., Strubi-Vuillaume, I., Dujardin, K., Brion, M., Delliaux, M., Dellacherie, D., . . . Devos, D. (2017). Expanding the phenotype of SCA19/22: Parkinsonism, cognitive impairment and epilepsy. *Parkinsonism & Related Disorders*, 45, 85-89. doi:S1353-8020(17)30343-7
- Ikeda, Y., Ohta, Y., Kobayashi, H., Okamoto, M., Takamatsu, K., Ota, T., . . . Abe, K. (2012). Clinical features of SCA36: A novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (asidan). *Neurology*, 79(4), 333-341. doi:10.1212/WNL.0b013e318260436f
- Jansen, A., Floel, A., Van Randenborgh, J., Konrad, C., Rotte, M., Forster, A. F., . . . Knecht, S. (2005). Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Human Brain Mapping*, 24(3), 165-172. doi:10.1002/hbm.20077
- Kawaguchi, Y., Okamoto, T., Taniwaki, M., Aizawa, M., Inoue, M., Katayama, S., . . . Akiguchi, I. (1994). CAG expansions in a novel gene for machado-joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nature Genetics*, 8(3), 221-228. doi:10.1038/ng1194-221
- Kim, J. I., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., Lee, P. H., & Hong, J. Y. (2016). The MMSE and MoCA for screening cognitive impairment in less educated patients with parkinson's disease.

- Journal of Movement Disorders*, 9(3), 152-159.
doi:10.14802/jmd.16020
- Kim, S. G., Ugurbil, K., & Strick, P. L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*, 265(5174), 949-951. doi:10.1126/science.8052851
- Klebe, S., Durr, A., Rentschler, A., Hahn-Barma, V., Abele, M., Bouslam, N., . . . Stevanin, G. (2005). New mutations in protein kinase C δ^3 associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Annals of Neurology*, 58(5), 720-729. doi:10.1002/ana.20628
- Klinke, I., Minnerop, M., Schmitz-Hubsch, T., Hendriks, M., Klockgether, T., Wullner, U., & Helmstaedter, C. (2010). Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum*, 9(3), 433-442. doi:10.1007/s12311-010-0183-8
- Klockgether, T., & Paulson, H. (2011). Milestones in ataxia. *Movement Disorders*, 26(6), 1134-1141. doi:10.1002/mds.23559
- Kobayashi, H., Abe, K., Matsuura, T., Ikeda, Y., Hitomi, T., Akechi, Y., . . . Koizumi, A. (2011). Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *American Journal of Human Genetics*, 89(1), 121-130. doi:10.1016/j.ajhg.2011.05.015
- Koich Miguel, F., Barquete Caramanico, R., Yudi Huss, E., & Zuanazzi, A. (2017). Validity of the reading the mind in the eyes test in a brazilian sample. *Paidéia*, 27, 23. doi: 10.1590/1982-43272766201703
- Koide, R., Kobayashi, S., Shimohata, T., Ikeuchi, T., Maruyama, M., Saito, M., . . . Tsuji, S. (1999). A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: A new polyglutamine disease? *Human Molecular Genetics*, 8(11), 2047-2053. doi: 10.1093/hmg/8.11.2047
- Koob, M. D., Moseley, M. L., Schut, L. J., Benzow, K. A., Bird, T. D., Day, J. W., & Ranum, L. P. (1999). An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nature Genetics*, 21(4), 379-384. doi:10.1038/7710

- Korman, J., Voiklis, J., & Malle, B. F. (2015). The social life of cognition. *Cognition*, *135*, 30-35. doi:10.1016/j.cognition.2014.11.005
- Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Nielsen, J. E., Gade, A., & Vogel, A. (2016). Social cognition, executive functions and self-report of psychological distress in huntington's disease. *PLoS Currents*, *8*.doi:10.1371/currents.hd.bba3a680813122013e6d3e8a144c1da8.
- Lasek, K., Lencer, R., Gaser, C., Hagenah, J., Walter, U., Wolters, A., . . . Binkofski, F. (2006). Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain*, *129*(9), 2341-2352.
- Le Pira, F., Zappalá, G., Saponara, R., Domina, E., Restivo, D. A., Reggio, E., . . . Giuffrida, S. (2002). Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: Relationship to genetic and clinical variables. *Journal of the Neurological Sciences*, *201*(1), 53-57. doi:10.1016/S0022-510X(02)00194-6
- Lee, Y. C., Tsai, P. C., Guo, Y. C., Hsiao, C. T., Liu, G. T., Liao, Y. C., & Soong, B. W. (2016). Spinocerebellar ataxia type 36 in the han chinese. *Neurology Genetics*, *2*(3), e68. doi:10.1212/NXG.0000000000000068
- Leggio, M. G., Silveri, M. C., Petrosini, L., & Molinari, M. (2000). Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: A verbal fluency study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *69*(1), 102-106.
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral Neuroscience*, *100*(4), 443-454.
- Liao, X., Wang, K., Lin, K., Chan, R. C. K., & Zhang, X. (2017). Neural temporal dynamics of facial emotion processing: Age effects and relationship to cognitive function. *Frontiers in Psychology*, *8*, 1110. doi:10.3389/fpsyg.2017.01110
- Lilja, A., Hamalainen, P., Kaitaranta, E., & Rinne, R. (2005). Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 8. *Journal of the Neurological Sciences*, *237*(1-2), 31-38. doi:S0022-510X(05)00191-7

- Lo, R. Y., Figueroa, K. P., Pulst, S. M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C., . . . Kuo, S. (2016). Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, 87-92. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.11.021
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., & Baró, E. (2002). Validación de las versiones en español de la montgomery-asberg depression rating scale y la hamilton anxiety rating scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina Clínica*, 118(13), 493-499.
- Lopes, T. M., D'Abreu, A., Franca, M. C., Jr, Yasuda, C. L., Betting, L. E., Samara, A. B., . . . Cendes, F. (2013). Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Journal of Neurology*, 260(9), 2370-2379. doi:10.1007/s00415-013-6998-8
- Ma, J., Wu, C., Lei, J., & Zhang, X. (2014). Cognitive impairments in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3 are positively correlated to the clinical severity of ataxia symptoms. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(12), 5765-5771.
- Manto, M., & Marien, P. (2015). Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. *Cerebellum & Ataxias*, 2(1), 1-5. doi:10.1186/s40673-015-0023-1
- Marien, P., Engelborghs, S., Fabbro, F., & De Deyn, P. P. (2001). The lateralized linguistic cerebellum: A review and a new hypothesis. *Brain and Language*, 79(3), 580-600. doi:10.1006/brln.2001.2569
- Martin, A., Wiggs, C. L., Lalonde, F., & Mack, C. (1994). Word retrieval to letter and semantic cues: A double dissociation in normal subjects using interference tasks. *Neuropsychologia*, 32(12), 1487-1494.
- Matsuura, T., & Ashizawa, T. (1993). Spinocerebellar ataxia type 10. In R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, . . . K. Stephens (Eds.), *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. doi:NBK1175

- McMurtray, A., Saito, E., & Perlman, S. (2008). Neuropsychiatric and cognitive symptoms in spinocerebellar ataxia: Relationship to neuropathological differences. *Current Psychiatry Reviews*, 4(3):157-161. doi:10.2174/157340008785829968
- Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J., & D'Elia, L. (2005). Boston naming test. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed., pp. 173-199). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Molinari, M., Petrosini, L., Misciagna, S., & Leggio, M. G. (2004). Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(2), 235. doi:10.1136/jnnp.2003.015453
- Moriarty, A., Cook, A., Hunt, H., Adams, M. E., Cipolotti, L., & Giunti, P. (2016). A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 82. doi:10.1186/s13023-016-0447-6
- Moro, A., Munhoz, R. P., Moscovich, M., Arruda, W. O., Raskin, S., Silveira-Moriyama, L., . . . Teive, H. (2017). Nonmotor symptoms in patients with spinocerebellar ataxia type 10. *The Cerebellum*, 16(5), 938-944. doi:10.1007/s12311-017-0869-2
- Morrison, K. E., Pinkham, A. E., Kelsven, S., Ludwig, K., Penn, D. L., & Sasson, N. J. (2019). Psychometric evaluation of social cognitive measures for adults with autism. *Autism Research*, 12(5), 766-778. doi:10.1002/aur.2084
- Mothersill, O., Knee-Zaska, C., & Donohoe, G. (2016). Emotion and theory of mind in schizophrenia-investigating the role of the cerebellum. *Cerebellum*, 15(3), 357-368. doi:10.1007/s12311-015-0696-2
- Moulton, E. A., Elman, I., Pendse, G., Schmahmann, J., Baccara, L., & Borsook, D. (2011). Aversion-related circuitry in the cerebellum: Responses to noxious heat and unpleasant images. *The Journal of Neuroscience*, 31(10), 3795-3804. doi:10.1523/JNEUROSCI.6709-10.2011
- Mungas, D., Reed, B. R., Haan, M. N., & González, H. (2005). Spanish and english neuropsychological assessment scales:

- Relationship to demographics, language, cognition, and independent function. *Neuropsychology*, 19(4), 466-475. doi:10.1037/0894-4105.19.4.466
- Murphy, J., Millgate, E., Geary, H., Catmur, C., & Bird, G. (2019). No effect of age on emotion recognition after accounting for cognitive factors and depression. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, in press. doi:10.1177/1747021819859514
- Neau, J. P., Arroyo-Anllo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P., & Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102(6), 363-370.
- Nielsen, T. T., Mardosiene, S., Løkkegaard, A., Stokholm, J., Ehrenfels, S., Bech, S., . . . Nielsen, J. (2012). Severe and rapidly progressing cognitive phenotype in a SCA17-family with only marginally expanded CAG/CAA repeats in the TATA-box binding protein gene: A case report. *BMC Neurology*, 12(1), 73. doi:10.1186/1471-2377-12-73
- Obayashi, M., Stevanin, G., Synofzik, M., Monin, M. -, Duyckaerts, C., Sato, N., . . . Durr, A. (2014). Spinocerebellar ataxia type 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCCTG repeat expansion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, doi:10.1136/jnnp-2014-309153
- Ochsner, K. N. (2008). The social-emotional processing stream: Five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biological Psychiatry*, 64(1), 48-61. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.024
- Ohta, Y., Hayashi, T., Nagai, M., Okamoto, M., Nagotani, S., Nagano, I., . . . Abe, K. (2007). Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. *Internal Medicine*, 46(11), 751-755. doi:JST.JSTAGE/internalmedicine/46.6261
- Olivito, G., Lupo, M., Iacobacci, C., Clausi, S., Romano, S., Masciullo, M., . . . Leggio, M. (2017). Microstructural MRI basis of the cognitive functions in patients with spinocerebellar

- ataxia type 2. *Neuroscience*, 16(366), 44-53. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.10.007
- Olszewska, D. A., Fallon, E. M., Pastores, G. M., Murphy, K., Blanco, A., Lynch, T., & Murphy, S. M. (2019). Autosomal dominant gene negative frontotemporal dementia-think of SCA17. *Cerebellum*, doi:10.1007/s12311-018-0998-2
- Orr, H. T., Chung, M. Y., Banfi, S., Kwiatkowski, T. J., Jr, Servadio, A., Beaudet, A. L., . . . Zoghbi, H. Y. (1993). Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genetics*, 4(3), 221-226. doi:10.1038/ng0793-221
- Orsi, L., D'Agata, F., Caroppo, P., Franco, A., Caglio, M. M., Avidano, F., . . . Mortara, P. (2011). Neuropsychological picture of 33 spinocerebellar ataxia cases. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(3), 315-325. doi:10.1080/13803395.2010.518139
- Palmeri, R., Lo Buono, V., Corallo, F., Foti, M., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Nonmotor symptoms in parkinson disease: A descriptive review on social cognition ability. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(2), 109-121. doi:10.1177/0891988716687872
- Paneque, H. M., Prieto, A. L., Reynaldo, R. R., Cruz, M. T., Santos, F. N., Almaguer, M. L., . . . Heredero, B. L. (2007). Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar ataxia type 2 in cuba. *Public Health Genomics*, 10(3), 132-139. doi:10.1159/000101754
- Partners HealthCare. (2017). Retrieved from https://rally.partners.org/study/ccas_healthy
- Paulsen, F., & Waschke, J. (2012). Cabeza, cuello y neuroanatomía. *Sobotta. Atlas de anatomía humana*. (23rd ed.). Elsevier Masson.
- Paulsen, J. S., Miller, A. C., Hayes, T., & Shaw, E. (2017). Cognitive and behavioral changes in huntington disease before diagnosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 144, 69-91. doi:B978-0-12-801893-4.00006-7

- Pedersen, A., Koelkebeck, K., Brandt, M., Wee, M., Kueppers, K. A., Kugel, H., . . . Ohrmann, P. (2012). Theory of mind in patients with schizophrenia: Is mentalizing delayed? *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 224-229. doi:10.1016/j.schres.2012.02.022
- Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., . . . NEURONORMA Study Team. (2009a). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 395-411. doi:10.1093/arclin/acp042
- Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., . . . NEURONORMA Study Team. (2009b). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321-341. doi:10.1093/arclin/acp038
- Pereira, L., Airan, R. D., Fishman, A., Pillai, J. J., Kansal, K., Onyike, C. U., . . . Sair, H. I. (2017). Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Human Brain Mapping*, 38(6), 3001-3010. doi:10.1002/hbm.23568
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1989). Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(2), 153-170. doi:10.1162/jocn.1989.1.2.153
- Petroni, A., Canales-Johnson, A., Urquina, H., Guex, R., Hurtado, E., Blenkman, A., . . . Ibanez, A. (2011). The cortical processing of facial emotional expression is associated with social cognition skills and executive functioning: A preliminary study. *Neuroscience Letters*, 505(1), 41-46. doi:10.1016/j.neulet.2011.09.062

- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *1*(4), 515-526. doi:DOI: 10.1017/S0140525X00076512
- Quemada, J. I., Rusu, O., & Fonseca, P. (2017). La cognición social y su contribución a la rehabilitación de los trastornos de la conducta por traumatismo craneal. *Revista Colombiana De Psiquiatría*, *46*(1), 36-42. doi:10.1016/j.rcp.2017.05.005
- Ramada-Rodilla, J. M., Serra-Pujadas, C., & Delclos-Clanchet, G. L. (2013). Cross-cultural adaptation and health questionnaires validation: Revision and methodological recommendations. [Adaptacion cultural y validacion de cuestionarios de salud: revision y recomendaciones metodologicas] *Salud Publica De Mexico*, *55*(1), 57-66. doi:S0036-36342013000100009
- Ramos, E. M., Martins, S., Alonso, I., Emmel, V. E., Saraiva-Pereira, M. L., Jardim, L. B., . . . Silveira, I. (2010). Common origin of pure and interrupted repeat expansions in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *153B*(2), 524-531. doi:10.1002/ajmg.b.31013
- Rasmussen, A., Matsuura, T., Ruano, L., Yescas, P., Ochoa, A., Ashizawa, T., & Alonso, E. (2001). Clinical and genetic analysis of 4 mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Annals of Neurology*, *50*(2), 234-239. doi:10.1002/ana.1081
- Redondo, I., & Herrero-Fernandez, D. (2018). Validation of the reading the mind in the eyes test in a healthy spanish sample and women with anorexia nervosa. *Cognitive Neuropsychiatry*, *23*(4), 201-217. doi:10.1080/13546805.2018.1461618
- Rentiya, Z., Khan, N. S., Ergun, E., Ying, S. H., & Desmond, J. E. (2017). Distinct cerebellar regions related to motor and cognitive performance in SCA6 patients. *Neuropsychologia*, *107*, 25-30. doi:S0028-3932(17)30412-8
- Rodriguez-Labrada, R., Velazquez-Perez, L., Aguilera-Rodriguez, R., Seifried-Oberschmidt, C., Pena-Acosta, A., Canales-Ochoa, N., . . . Laffita Mesa, J. M. (2014). Executive deficit in spinocerebellar ataxia type 2 is related to expanded CAG

- repeats: Evidence from antisaccadic eye movements. *Brain and Cognition*, 91, 28-34. doi:10.1016/j.bandc.2014.07.007
- Roeske, S., Filla, I., Heim, S., Amunts, K., Helmstaedter, C., Wallner, U., . . . Minnerop, M. (2013). Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Movement Disorders*, 28(10), 1435-1438. doi:10.1002/mds.25512
- Roman, F., Rojas, G., Roman, N., Iturry, M., Blanco, R., Leis, A., . . . Argencog. (2012). Baremos del test de la mirada en español en adultos normales de buenos aires. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 4(3), 1-5.
- Rubin, M. & Safdieh, J.E. (2008). Cerebelo. *Netter. neuroanatomía esencial*. (V. Götzens García Trans.). (pp. 155). Barcelona: Masson.
- Rutter, L. A., Dodell-Feder, D., Vahia, I. V., Forester, B. P., Ressler, K. J., Wilmer, J. B., & Germine, L. (2019). Emotion sensitivity across the lifespan: Mapping clinical risk periods to sensitivity to facial emotion intensity. *Journal of Experimental Psychology: General*, doi:10.1037/xge0000559
- Sarto, E., Magri, S., Mariotti, C., Nanetti, L., Gellera, C., Di Bella, D., & Taroni, F. (2013). SCA36 molecular analysis in patients with spinocerebellar ataxia. Paper presented at the *PCN 62. Paris, France: International Conference on Spinocerebellar Degenerations*.
- Sasaki, H., Fukazawa, T., Yanagihara, T., Hamada, T., Shima, K., Matsumoto, A., . . . Tashiro, K. (1996). Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93(1), 64-71.
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The stroop color and word test. *Frontiers in Psychology*, 8, 557; 557-557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
- Schelhaas, H. J., van de Warrenburg, B. P., Hageman, G., Ippel, E. E., van Hout, M., & Kremer, B. (2003). Cognitive impairment in SCA-19. *Acta Neurologica Belgica*, 103(4), 199-205.
- Schelhaas, H. J., Verbeek, D. S., Van de Warrenburg, B. P., & Sinke, R. J. (2004). SCA19 and SCA22: Evidence for one locus with a

- worldwide distribution. *Brain*, 127(Pt 1), E6; author reply E7. doi:10.1093/brain/awh036
- Schmahmann, J. D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*, 20(3), 236-260. doi:10.1007/s11065-010-9142-x
- Schmahmann, J. D., Gardner, R., MacMore, J., & Vangel, M. G. (2009). Development of a brief ataxia rating scale (BARS) based on a modified form of the ICARS. *Movement Disorders*, 24(12), 1820-1828. doi:10.1002/mds.22681
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561-579.
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., & Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3), 254-267. doi:780980962
- Schmitz-Hubsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., . . . Klockgether, T. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717-1720. doi:10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
- Schroeter, M. L., Pawelke, S., Bisenius, S., Kynast, J., Schuemberg, K., Polyakova, M., . . . Diehl-Schmid, J. (2018). A modified reading the mind in the eyes test predicts behavioral variant frontotemporal dementia better than executive function tests. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 11. doi:10.3389/fnagi.2018.00011
- Schweizer, T. A., Alexander, M. P., Susan Gillingham, B. A., Cusimano, M., & Stuss, D. T. (2010). Lateralized cerebellar contributions to word generation: A phonemic and semantic fluency study. *Behavioural Neurology*, 23(1-2), 31-37. doi:10.3233/BEN-2010-0269
- Shanhu, X., Linhui, C., Xiaoqing, J., Jing, Y., Saizhu, X., Ying, X., . . . Yu, J. (2019). Effects of age and education on clock-drawing performance by elderly adults in china. *The Clinical Neuropsychologist*, 1-10. doi:10.1080/13854046.2019.1640285

- Silveira, I., Lopes-Cendes, I., Kish, S., Maciel, P., Gaspar, C., Coutinho, P., . . . Rouleau, G. A. (1996). Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and machado-joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*, *46*(1), 214-218. doi:10.1212/wnl.46.1.214
- Slapik, M., Kronemer, S. I., Morgan, O., Bloes, R., Lieberman, S., Mandel, J., . . . Marvel, C. (2019). Visuospatial organization and recall in cerebellar ataxia. *Cerebellum*, *18*(1), 33-46. doi:10.1007/s12311-018-0948-z
- Snider, R.S. & Eldred, E. (1948). Cerebral projections to the tactile, auditory and visual areas of the cerebellum. *Anatomical Record*, *100*, 714.
- Sokolovsky, N., Cook, A., Hunt, H., Giunti, P., & Cipolotti, L. (2010). *A preliminary characterisation of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1, and 7*
- Spittgerber, R. (2019). El cerebelo y sus conexiones. *Snell. neuroanatomía clínica*. Wolkers Routers.
- Spreen, O. and Benton, A.L. (1969). *Neurosensory center comprehensive examination for aphasia*. Victoria, B.C., Canadá: Neuropsychology Laboratory, University of Victoria.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Baldas, E. M., Ratheiser, I., Sutherland, C. A. M., Muller, H. P., . . . Orth, M. (2016). The neuropsychology of first impressions: Evidence from huntington's disease. *Cortex*, *85*, 100-115. doi:S0010-9452(16)30280-5
- Squintone A, S., Guerini, J. C., Fonseca, I. B., Samar, M. E., & Spitale, L. S. (2012). Estudio morfométrico comparativo de la corteza cerebelosa humana en dos grupos etarios. *International Journal of Morphology*, *30*(3), 825-828.
- Stoodley, C. J. & S.,J.D. (2016). Functional topography of the human cerebellum. In D. L. Gruol, N. Koibuchi, M. Manto, M. Molinari & J. D. & S. Schmahmann Y. (Eds.), *Essentials of cerebellum and cerebellar disorders. A primer for graduate students* (pp. 373-381). Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-319-24551-5

- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2), 489-501. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039
- Stoodley, C. J., MacMore, J. P., Makris, N., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2016). Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage: Clinical*, 12, 765-775. doi:10.1016/j.nicl.2016.10.013
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). The cerebellum and language: Evidence from patients with cerebellar degeneration. *Brain and Language*, 110(3), 149-153. doi:10.1016/j.bandl.2009.07.006
- Storey, E., & Gardner, R. J. (2012). Spinocerebellar ataxia type 15. *Handbook of Clinical Neurology*, 103, 561-565. doi:10.1016/B978-0-444-51892-7.00037-1
- Strauss, E., Sherman, E. and Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary (3rd edition)* Oxford University Press.
- Suenaga, M., Kawai, Y., Watanabe, H., Atsuta, N., Ito, M., Tanaka, F., . . . Sobue, G. (2008). Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(5), 496.
- Sugihara, K., Maruyama, H., Morino, H., Miyamoto, R., Ueno, H., Matsumoto, M., . . . Kawakami, H. (2012). The clinical characteristics of spinocerebellar ataxia 36: A study of 2121 japanese ataxia patients. *Movement Disorders*, 27(9), 1158-1163. doi:10.1002/mds.25092
- Szpisjak, L., Nemeth, V. L., Szepefalusi, N., Zadori, D., Maroti, Z., Kalmar, T., . . . Klivenyi, P. (2017). Neurocognitive characterization of an SCA28 family caused by a novel AFG3L2 gene mutation. *Cerebellum*, 16(5), 979-985. doi:10.1007/s12311-017-0870-9
- Tamura, I., Takei, A., Hamada, S., Nonaka, M., Kurosaki, Y., & Moriwaka, F. (2017). Cognitive dysfunction in patients with

- spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of Neurology*, 264(2), 260-267. doi:10.1007/s00415-016-8344-4
- Tirapu Ustárroz, J., & Muñoz-Céspedes, J. (2001). Rehabilitación neuropsicológica. *Madrid: Síntesis*.
- Toomey, R., Schulzberg, D., Corrigan, P., & Green, M. F. (2002). Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53(1-2), 83-91. doi:S0920996401001773
- Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., . . . Manyam, B. (1997). International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. the ataxia neuropharmacology committee of the world federation of neurology. *Journal of the Neurological Sciences*, 145(2), 205-211. doi:S0022510X96002316
- Turner, B. M., Paradiso, S., Marvel, C. L., Pierson, R., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D., & Robinson, R. G. (2007). The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*, 45(6), 1331-1341. doi:S0028-3932(06)00391-5
- Urbaniak, G. C., & Plous, S. (2013). Research randomizer (version 4.0) [computer software]. Retrieved from <http://www.randomizer.org/>
- Valera, J. M., Diaz, T., Petty, L. E., Quintans, B., Yanez, Z., Boerwinkle, E., . . . Fogel, B. L. (2017). Prevalence of spinocerebellar ataxia 36 in a US population. *Neurology Genetics*, 3(4), e174. doi:10.1212/NXG.0000000000000174
- Valis, M., Masopust, J., Bazant, J., Rihova, Z., Kalnicka, D., Urban, A., . . . Hort, J. (2011). Cognitive changes in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuro Endocrinology Letters*, 32(3), 354-359. doi:NEL320311A12
- van Gaalen, J., de Swart, B. J., Oostveen, J., Knuijt, S., van de Warrenburg, B. P., & Kremer, B. H. (2014). Language impairment in cerebellar ataxia. *Movement Disorders*, 29(10), 1307-1312. doi:10.1002/mds.25854

- Velazquez-Cardoso, J., Marosi-Holczberger, E., Rodriguez-Agudelo, Y., Yanez-Tellez, G., & Chavez-Oliveros, M. (2014). Recall strategies for the verbal fluency test in patients with multiple sclerosis. *Neurologia*, 29(3), 139-145. doi:10.1016/j.nrl.2013.03.007
- Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Labrada, R., Cruz-Rivas, E., Fernández-Ruiz, J., Vaca-Palomares, I., Lilia-Campins, J., . . . González-Zaldivar, Y. (2014). Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: Delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum*, 13(5), 568-579. doi:10.1007/s12311-014-0574-3
- Verbeek, D. S., Schelhaas, J. H., Ippel, E. F., Beemer, F. A., Pearson, P. L., & Sinke, R. J. (2002). Identification of a novel SCA locus (SCA19) in a dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family on chromosome region 1p21-q21. *Human Genetics*, 111(4-5), 388-393. doi:10.1007/s00439-002-0782-7
- Vielhaber, S., Ebert, A. D., Feistner, H., & Herrmann, M. (2000). Frontal-executive dysfunction in early onset cerebellar ataxia of holmes' type. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 102(2), 102-105. doi:S0303-8467(00)00068-8
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 21(9), 370-375. doi:10.1016/S0166-2236(98)01318-6
- Vuillaume, I., Devos, D., Schraen-Maschke, S., Dina, C., Lemainque, A., Vasseur, F., . . . Sablonniere, B. (2002). A new locus for spinocerebellar ataxia (SCA21) maps to chromosome 7p21.3-p15.1. *Annals of Neurology*, 52(5), 666-670. doi:10.1002/ana.10344
- Wang, R., Tan, S., Song, B., Wang, J., Ge, F., Sun, S., . . . Xu, Y. (2013). Cognitive impairments in patients with spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) in china. *Life Science Journal*, 10(1), 1655-1659.
- Wechsler, D. (1997). In The Psychological Corporation, San Antonio, Texas (Ed.), *WAIS-III, wechsler adult intelligence scale - third edition* (Dpto. I+D TEA Ediciones Trans.). Madrid.: TEA Ediciones.

- Wedding, I. M., Koht, J., Dietrichs, E., Landro, N. I., & Tallaksen, C. M. (2013). Cognition is only minimally impaired in spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14): A neuropsychological study of ten norwegian subjects compared to intrafamilial controls and population norm. *BMC Neurology*, *13*, 186-2377-13-186. doi:10.1186/1471-2377-13-186
- Yamashita, I., Sasaki, H., Yabe, I., Fukazawa, T., Nogoshi, S., Komeichi, K., . . . Tashiro, K. (2000). A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qtter. *Annals of Neurology*, *48*(2), 156-163.
- Yokomizo, J. E., Seeher, K., Oliveira, G. M., Silva, L. D. S. V. E., Saran, L., Brodaty, H., . . . Bottino, C. M. C. (2018). Cognitive screening test in primary care: Cut points for low education. *Revista De Saude Publica*, *52*, 88-8787.2018052000462. doi:S0034-89102018000100276
- Zawacki, T. M., Grace, J., Friedman, J. H., & Sudarsky, L. (2002). Executive and emotional dysfunction in machado-joseph disease. *Movement Disorders*, *17*(5), 1004-1010. doi:10.1002/mds.10033
- Zeman, A., Stone, J., Porteous, M., Burns, E., Barron, L., & Warner, J. (2004). Spinocerebellar ataxia type 8 in scotland: Genetic and clinical features in seven unrelated cases and a review of published reports. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(3), 459. doi: 10.1136/jnnp.2003.018895
- Zhuchenko, O., Bailey, J., Bonnen, P., Ashizawa, T., Stockton, D. W., Amos, C., . . . Lee, C. C. (1997). Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nature Genetics*, *15*(1), 62-69. doi:10.1038/ng0197-62
- Zu, L., Figueroa, K. P., Grewal, R., & Pulst, S. M. (1999). Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *American Journal of Human Genetics*, *64*(2), 594-599. doi:S0002-9297(07)61766-2



9. ANEXOS





Anexo I. Copyright de las figuras no originales y permisos de reproducción

Figura nº	Descripción	Nº de licencia*	Editor
1	Anatomía externa del cerebelo	4493380554979	Elsevier
2	Nomenclatura del cerebelo	4493371450726	Elsevier
3	Lesiones asociadas con los síndromes	4633430811541	Elsevier
4	Visualización de los homúnculos	4618890747402	John Wiley and Sons
6	Porcentaje de pacientes de SCA36	S/N	Sociedad Española de Neurología
7	PET y MRI de SCA36	4635081026156	John Wiley and Sons

*Para todas las licencias de reproducción mencionadas se dispone de un acuerdo por escrito que describe los términos y condiciones aceptados entre ambas partes (Rocío Martínez Regueiro -como investigadora predoctoral de la Universidad de Santiago de Compostela- y el editor correspondiente), para el uso único y exclusivo en la presente tesis doctoral.



HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES

TÍTULO DEL PROYECTO: SCA36 Fase II.

INSTITUCIONES EN LAS QUE SE LLEVA A CABO EL PROYECTO: Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-SERGAS, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Universidade de Santiago de Compostela.

INVESTIGADORES RESPONSABLES: M^a Jesús Sobrido Gómez, Julio Pardo Fernández, María Jesús Taboada Ilesias.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre una investigación en la que se le invita a participar y que fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. Antes de decidir, debe recibir usted información personalizada del investigador, leer este documento y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el estudio. Puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si desea participar o no. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si acepta hacerlo, puede cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento, sin obligación de dar explicaciones. Su decisión no afectará en modo alguno a la relación con sus médicos ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La SCA36 es un tipo de ataxia hereditaria cuya causa genética (mutación) ha sido identificada recientemente. El propósito de este estudio es comprender qué funciones concretas están dañadas en las células del sistema nervioso como consecuencia de esta mutación, conocimiento que es necesario para desarrollar posibles tratamientos en el futuro. Sabemos que la mutación de SCA36 consiste en una expansión (aumento de tamaño) de un gen llamado *NOP56*. Sin embargo esta expansión no es de igual tamaño en todos los pacientes, no se conoce cómo se origina, por qué cambia de tamaño al transmitirse de padres a hijos, si puede o no variar de tamaño a lo largo de la vida de una persona y qué relación hay entre el tamaño de la mutación y los síntomas.

Por ello nos proponemos ahora evaluar con detalle los síntomas y pruebas médicas de pacientes con SCA36, para así comprender cómo afecta la mutación al cerebelo (centro relacionado con el equilibrio) y también a otras funciones del sistema nervioso como la memoria y la audición. Se llevarán a cabo pruebas que incluirán exploraciones neurológicas, de funciones intelectuales, y auditivas. También se realizarán pruebas neurofisiológicas como electromiografías y potenciales evocados, que sirven para medir la velocidad y funcionamiento de los centros nerviosos. Se obtendrán imágenes del cerebro mediante resonancia magnética y mediante PET (prueba de medicina nuclear similar a un escáner que sirve para observar en funcionamiento diversas zonas del cerebro). Además se utilizarán los datos obtenidos para construir programas informáticos que servirán para poder analizar mejor, utilizando ordenadores, las características de las ataxias y otras enfermedades neurológicas y a relacionar las alteraciones genéticas con los síntomas.

Además de comprender mejor los síntomas de la SCA36 y cómo evolucionan, el presente estudio también tiene por objeto profundizar en la comprensión de las alteraciones que se



producen en las células de los pacientes. Para ello se planificarán estudios genéticos en sangre y otros tipos de muestras comparando personas con y sin la mutación SCA36. Se analizará no sólo la mutación causante en el gen NOP56, sino otros genes y proteínas, con la finalidad de entender detalladamente cómo se produce la pérdida de la función normal de las células en esta enfermedad.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de los pacientes que, como usted, son invitados a participar, no responde a ningún motivo más que la meditación por parte de los investigadores acerca de qué personas sería conveniente estudiar con el fin de recoger la máxima información posible acerca de la SCA36, sus síntomas y evolución (por ejemplo, es necesario comparar personas de diferente edad o de diferente sexo). Es decir, el que haya sido seleccionado no significa que se trate en su caso de una ataxia más grave, ni más leve, ni que se le vaya a realizar un tratamiento diferente a lo habitual para su enfermedad. Se espera que participen al menos entre 50 y 100 personas. Todos los candidatos a participar serán seleccionados por los miembros del equipo de investigación en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y el Servicio de Neurología del Hospital Clínico de Santiago.

¿En qué consiste mi participación?

El proceso de evaluación se desarrollará en momentos diferentes, siendo la participación en las distintas partes del estudio independiente unas de otras. La participación en este estudio no variará su tratamiento, pero sí puede requerir un mayor número de visitas ya que puede solicitarse su participación en una o varias de las siguientes pruebas:

- **Consulta neurológica.** Similar a una consulta normal de neurología, más detenida en aspectos relacionados con la ataxia, por lo que puede durar algo más que una consulta normal (tiempo estimado 2 horas). Incluye la realización de una historia clínica protocolizada y detallada de los síntomas, antecedentes de otras enfermedades, exploración general y neurológica con aplicación de escalas específicas para medir la intensidad de la ataxia (SARA, ICARS), escalas de la marcha (test de los 25 pasos) y función de las extremidades superiores (test de los nueve agujeros).
- **Evaluación neurocognitiva** (tiempo estimado 2 horas). Test verbales y manipulativos para evaluar capacidades motoras, cognitivas (memoria, atención, lenguaje, rapidez mental, otras funciones intelectuales) y la situación emocional.
- **Evaluación auditiva y vestibular** (1 ó 2 sesiones de unas 2 horas cada una): exploraciones otorrinolaringológicas, como timpanometría y electrococleografía. Son pruebas realizadas rutinariamente por el otorrino, inocuas para el paciente, basadas en estímulos sonoros para medir la audición, así como movimientos y estímulos visuales para evaluar la función del oído en el equilibrio y coordinación.
- **Evaluación neurofisiológica** (1 ó 2 sesiones de aproximadamente 1 hora cada una): estudios electromiográficos y de potenciales evocados. Son pruebas habituales para estudiar enfermedades neurológicas, consisten en aplicar un estímulo generalmente sobre un nervio (pequeña descarga eléctrica) que permite analizar si existe alteración en la conducción del sistema nervioso. En los potenciales evocados auditivos el estímulo es un click mediante auriculares. Para los potenciales evocados visuales se hace mirar al paciente para una tabla con cuadros blancos y negros. Para los potenciales evocados somato-sensoriales se aplica una pequeña descarga eléctrica sobre brazo o pierna. En la electromiografía se registran las señales



eléctricas del músculo mediante un electrodo de aguja, para lo cual una aguja fina se inserta en el músculo.

- **Pruebas de neuroimagen** para estudio morfológico y funcional del sistema nervioso central (1 ó 2 sesiones de 1-2 horas cada una). Se realizarán dos tipos de pruebas, 1) Resonancia magnética (RM): su finalidad es obtener una imagen de la anatomía del cerebro y sus diferentes partes. A veces se estudia también la médula espinal. Esta prueba es utilizada rutinariamente en medicina, no implica radiactividad, precisa estar acostado 45-60 minutos dentro de una especie de túnel; 2) Tomografía por emisión de positrones (PET): su finalidad es obtener una imagen del metabolismo cerebral. Para ello se le inyecta al paciente por vena una sustancia radiactiva, que luego permite ver con qué intensidad se detecta en diversas zonas del cerebro (indicando así su mayor o menor funcionamiento).
- **Estudio genético y celular.** Se le pedirá autorización para llevar a cabo algunas de las siguientes pruebas:
 - Realizarle una extracción de 20-40 ml de sangre (mediante punción en vena por el mismo procedimiento que se emplea para los análisis rutinarios). Esta muestra será utilizada para los procedimientos que se señalan a continuación:
 - Extracción de ADN y ARN
 - Una parte se empleará para obtener células linfoblastoides, llamadas también "inmortalizadas" porque se pueden guardar congeladas y hacer crecer en sucesivas ocasiones en el laboratorio y pueden así servir como fuente permanente de ADN y proteínas, además de permitir realizar pruebas de tratamientos sobre estas células y otro tipo de estudios para comprender el daño celular en la SCA36.
 - Realizarle una toma de muestra de su piel. La muestra (biopsia) será realizada por los médicos del equipo, con una punción de escasos milímetros con anestesia local. Esta muestra de piel permitirá obtener y cultivar en el laboratorio un tipo de células llamadas fibroblastos, diferentes de las células sanguíneas y muy usados para estudios moleculares de enfermedades genéticas. Los fibroblastos tienen un período de vida limitado (es decir, después de crecer durante un tiempo en el laboratorio - tiempo durante el cual se pueden estudiar-mueren), pero a partir de ellos se tratarán de obtener además otro tipo de células llamadas células inmortalizadas pluripotenciales (iPS), que tienen la capacidad de multiplicarse durante un tiempo indefinido, además de otras cualidades biológicas que las hacen de gran utilidad para comprender los procesos de la enfermedad.
 - En los varones, obtención de esperma como fuente de ADN, para poder estudiar cómo se comporta la mutación SCA36 en este tipo de células, responsables de su transmisión a las siguientes generaciones. No se estudiará la mutación en óvulos no por carecer de interés, sino por la considerablemente mayor facilidad para obtener células del esperma en comparación con los óvulos.

Toda la información recogida a lo largo de la presente investigación (clínica, genealógica y genética), será archivada en una base de datos especial dedicada únicamente a esta investigación, no será incorporada en su historia clínica rutinaria, y sólo tendrán acceso a estos datos, mediante clave, los investigadores del estudio. La conservación futura y otros usos que puedan hacerse de estos datos se realizará únicamente con su consentimiento (ver hoja anexa). Este proyecto tendrá una duración total estimada de tres años. Los investigadores podrán decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o bien interrumpir su participación en el mismo por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.



¿Qué riesgos o inconvenientes tiene el participar?

Las exploraciones neurológica y cognitiva son similares a las que se llevan a cabo en una consulta rutinaria con el neurólogo o psicólogo, aunque se prevé que sean algo más detalladas y extensas que una consulta estándar. Entre las posibles molestias se encuentra el cansancio -por la duración de la exploración- y el estrés que se pudiera derivar de la realización de exámenes médicos con exploración de los movimientos, así como test intelectuales y emocionales.

Las exploraciones otorrinolaringológicas son pruebas inocuas basadas en la presentación de estímulos auditivos, visuales y movimientos. Pueden ocasionar molestia derivada del tiempo de duración de la prueba, así como sensación de mareo pasajera.

Para los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales usted deberá estar relajado y tranquilo, pero no precisan de su colaboración. Se le aplicarán electrodos que se pueden sentir pegajosos y extraños sobre la piel, pero no deben causar ninguna otra molestia. Durante el examen de los potenciales evocados somatosensoriales se aplica una pequeña descarga eléctrica sobre el brazo o la pierna. Para medir los potenciales evocados auditivos se le ponen unos auriculares y se producirá un click. Los potenciales evocados visuales sí precisan de su colaboración, pero no causan molestia alguna, se le mostrarán recuadros blancos y negros, o estímulos luminosos. En la electromiografía se puede sentir algo de dolor cuando se introducen los electrodos en el músculo o se aplica una pequeña descarga eléctrica para estimular el nervio, pero la mayoría de las personas son capaces de completar el examen sin mayor dificultad. Posteriormente, el músculo puede estar sensible o presentar hematomas por unos cuantos días.

Para la realización del PET es necesario administrar un contraste radiactivo, por vía venosa, por lo que sentirá un leve pinchazo y podría experimentar una sensación de frío por el brazo, pero por lo general no existen otros efectos secundarios. Es importante que permanezca quieto mientras se graban las imágenes. A pesar de que la medicina nuclear en sí no causa dolor, podría experimentar alguna molestia a causa de tener que mantenerse quieto. La pequeña cantidad de radioactividad inyectada en el cuerpo perderá su efecto con el paso del tiempo. La resonancia magnética no implica radiaciones, pero es imprescindible permanecer inmóvil en una especie de túnel y la prueba es algo ruidosa. Puede producir sensación de agobio en algunas personas. No es aconsejable realizar esta prueba si se tienen determinado tipo de prótesis o implantes, así como aparato de ortodoncia. Tampoco pueden realizarla los portadores de marcapasos y otros dispositivos eléctricos en el cuerpo. En el supuesto de que usted se encuentre en este caso, deberá informar de ello previamente.

La extracción de sangre puede conllevar ligeras molestias derivadas del pinchazo o la aparición de un pequeño hematoma. Puede ser que, como en cualquier otra extracción de sangre, pueda sufrir ligeras molestias en el lugar de punción o algún mareo, que en la inmensa mayoría de los casos son muy poco duraderas. La obtención de esperma será llevada a cabo por el paciente en su domicilio. La obtención de la muestra de piel implica aplicar anestesia local, generalmente en la piel del antebrazo. El riesgo de reacción alérgica es raro, si ha sufrido con anterioridad reacciones con la anestesia, debe advertir de ello. Tras la anestesia, el punch no debería ser doloroso. Existe la posibilidad de que persistan dolor, pequeñas molestias o un hematoma en el sitio de punción durante los días siguientes. La infección de la piel en el sitio de la biopsia es poco frecuente.

Riesgo de impacto psicológico adverso, ansiedad o depresión por los resultados. Como consecuencia de la participación en esta investigación puede suceder que, siendo Vd. un



miembro de la familia aparentemente sano y sin sospecha de tener ningún problema, sea diagnosticado como portador de la enfermedad. Esto podría suceder bien por descubrirse durante la exploración signos de la enfermedad o bien por encontrársele la mutación causal. Los resultados de este conocimiento – que se denomina predictivo porque nos indica que alguien aún no enfermo muy probablemente desarrollará la enfermedad más adelante - le serán comunicados exclusivamente a Vd. salvo que haya expresado previamente el deseo de no conocerlos. En este último caso ni Vd. ni ninguna otra persona, salvo los investigadores del estudio (es decir, ni sus familiares ni su médico) serán informados de este hallazgo, salvo que Vd. nos haya expresado previamente el deseo de conocer este resultado, marcando la casilla correspondiente en la hoja anexa. El conocimiento de este riesgo por parte de compañías aseguradoras de salud o de vida podría repercutir en posibles contratos que usted tenga con ellas.

Los estudios genéticos que se llevarán a cabo serán amplios y pueden incluir la secuenciación del genoma completo de una persona. Por ello podría ocurrir que, como hallazgo incidental no buscado, se descubrieran ciertas condiciones que tal vez afecten en el futuro a su salud pero que, según el conocimiento médico, actual no son fácilmente interpretables o no tienen una aplicación clínica. Estos resultados de significado incierto en ningún caso se le serán comunicados. Los hallazgos genéticos colaterales no buscados pueden incluir también: a) Mutaciones en genes no relacionados con la enfermedad; b) Falsa paternidad: es decir, que el padre o madre legal no es el padre biológico de la persona. Esto último puede darse siempre que se lleven a cabo análisis genéticos de varios miembros de una familia. La comparación de datos genéticos entre diversos miembros de una familia es importante para encontrar el gen responsable de su enfermedad. En caso de surgir, este tipo de información no buscada será mantenida en la confidencialidad, sin comunicárselo a Vd., a sus familiares ni a nadie ajeno a la investigación, salvo si: I) La información es requerida por un juez; II) Vd. haya expresado previamente el deseo de conocer (señalando para ello la casilla al final de este documento) el descubrimiento de alteraciones relacionados con otras enfermedades.

Riesgo para la confidencialidad. La información clínica y genética obtenida en este proyecto será almacenada en una base de datos protegida por la legislación vigente, custodiada bajo la responsabilidad de los investigadores e instituciones responsables. Estos datos serán conservados para futuros estudios, a no ser que Vd. indique lo contrario. En la investigación médica, especialmente en el campo de las enfermedades raras, puede ser de gran importancia el compartir datos con otros investigadores para que se pueda producir avance del conocimiento y para prestar un servicio cada vez mejor a los pacientes de todo el mundo. Por ello, los resultados de esta investigación se podrán difundir en revistas, bases de datos médicas y foros científicos. Aunque no se desvelarán datos personales que pudieran reconocerle, puede existir cierto riesgo de que, de manera indirecta, alguien pudiera llegar a reconocer su identidad.

¿Obtendrá algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar. La investigación pretende avanzar en la comprensión de aspectos desconocidos o poco claros sobre SCA36. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para desarrollar un tratamiento o para conocer mejor también otras enfermedades similares, y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas.



¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio, pero los datos individuales no se le comunicarán, excepto en el caso de que tengan una implicación significativa para su vida, decisiones reproductivas, tratamiento o seguimiento médico y siempre que usted haya expresado el deseo de conocer los resultados. Puesto que estos datos pueden tener implicaciones que afecten al futuro de su salud o la de sus familiares, y además algunos resultados pueden no tener una interpretación clara, si desea disponer de ellos se le serán proporcionados directamente por los médicos de la investigación, junto con un adecuado asesoramiento genético (es decir, no se incorporarán directamente a su historial clínico ni se le proporcionarán por correo u otros métodos que no sean la información directa por los investigadores).

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión. Asimismo, algunos datos clínicos o genéticos podrán difundirse entre la comunidad científica a través de bases de datos en internet, sin asociar ningún dato personal que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. El responsable de la custodia de los códigos de identificación de las personas participantes en el estudio es la coordinadora del proyecto, la Dra. María Jesús Sobrido Gómez. Como participante, usted podrá ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición contactando con cualquiera de los investigadores principales del proyecto en los teléfonos que se indican al final de este documento. Sólo el equipo investigador y sus colaboradores así como las autoridades sanitarias, que tienen deber de garantizar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Qué ocurrirá con las muestras obtenidas?

Sus muestras serán guardadas en los laboratorios de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Santiago de Compostela. Se almacenarán de forma codificada, lo que quiere decir que las muestras poseen un código que permite identificar al donante. Esta información está a cargo de los investigadores principales y sólo podrán acceder a ellas los miembros del equipo investigador, sus colaboradores y las autoridades sanitarias en el ejercicio de sus funciones. El responsable de la custodia de las muestras y códigos es M^a Jesús Sobrido Gómez y serán almacenadas de esta manera codificada durante el tiempo necesario para terminar el estudio.

Una vez finalizado el estudio, si Vd. accede, estas muestras serán conservadas para futuros estudios de investigación relacionados. Para ello, las muestras podrán guardarse de manera codificada (los investigadores podrán saber a qué persona corresponde un código determinado), o bien de manera anonimizada (esto quiere decir que no será ya posible saber de quién proceden) y pasarán a formar parte de la colección C.0001360, cuya finalidad es la investigación en genética de enfermedades neurológicas y cuya responsable es igualmente la Dra. Sobrido. Debe señalar para ello la opción de su preferencia en la hoja de consentimiento. Además, en algunos casos de especial interés para el estudio, el



investigador puede solicitarle permiso para transferir parte de la muestra al CIBERER BIOBANK, biobanco de carácter público y sin ánimo de lucro puesto en marcha por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ubicado en el Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP) de Valencia y que centraliza la recepción de muestras de alto valor biológico para la investigación en enfermedades raras en España. En este biobanco permanecerán de manera indefinida.

Las muestras podrían ser cedidas a otros grupos de investigación para ser utilizadas en investigaciones relacionadas con la presente, a no ser que Vd. exprese su deseo de que no sean compartidas por otros grupos. Todos los estudios que utilicen su muestra deberán ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación oficialmente acreditado.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Los investigadores no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio (adicional a su salario habitual como investigadores o médicos). Vd. no será retribuido por participar. Se le reintegrarán los gastos de desplazamiento o comidas cuando se produzcan como consecuencia de la participación en el estudio, mientras el presupuesto del proyecto lo permita. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Vd. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Quién me puede dar más información?

Para más información y aclaraciones no dude en contactar con cualquiera de los investigadores principales del estudio: Doctoras M^a Jesús Sobrido, Beatriz Quintáns (teléfono 981955309), Montserrat Fernández (teléfono 881815447), doctores Julio Pardo o Manuel Arias (teléfono: 981950332) o doctora María Jesús Taboada (teléfono 981563100-extensión 13561).

Muchas gracias por su colaboración.

El equipo investigador



TÍTULO DEL PROYECTO: SCA36 Fase II.

Yo, _____

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con el investigador _____, hacerle todas las preguntas necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Accedo a que se me realicen las siguientes pruebas (señale a lo que consiente):

MOLECULARES

- Análisis genéticos en sangre
- Establecimiento de líneas linfoblastoides
- Biopsia de la piel para generar fibroblastos y células inmortalizadas pluripotenciales (iPSs)
- Obtención de esperma
- NEUROLÓGICAS Y COGNITIVAS
- OTORRINOLARINGOLÓGICAS
- NEUROFISIOLÓGICAS (electromiografía, conducción nerviosa, potenciales evocados, estimulación magnética transcraneal)
- RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL
- TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)



Con respecto a los resultados de las pruebas realizadas:

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas
- DESEO conocer hallazgos colaterales (resultados no relacionados con la ataxia, únicamente cuando se disponga de un tratamiento efectivo o tengan significado médico comprobado)

Con respecto a mis datos:

- Accedo a que los resultados obtenidos de la evaluación se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele mi identidad.

Una vez finalizado el presente estudio:

- Accedo a que mis datos y muestras se conserven codificadas en la colección C.0001360 para usos posteriores en líneas de investigación relacionadas con enfermedades neurológicas, en las condiciones mencionadas.
- Accedo a que mis datos y muestras se conserven una vez terminado el estudio, pero únicamente cuando sea imposible, incluso para los investigadores, identificarlos por ningún medio (anonimizadas).
- NO accedo a que mis datos y muestras sean conservados una vez terminado el presente estudio

** Para marcar sólo en aquellos casos en los que el investigador así se lo haya explicado y solicitado.*

- Accedo a que durante el transcurso del proyecto mis muestras se envíen al Biobanco del CIBERER donde serán conservadas una vez finalizado este estudio.

Fecha y firma del participante/representante legal,

Fecha y firma del investigador,

REVOCO EL CONSENTIMIENTO ANTERIORMENTE OTORGADO

Fecha y firma del participante/representante legal,

Fecha y firma del investigador,



Anexo III
Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

DOCUMENTO INFORMATIVO PARA LOS PARTICIPANTES

TÍTULO DEL PROYECTO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

INSTITUCIONES EN LAS QUE SE LLEVA A CABO EL PROYECTO: Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Si fuese necesario para la correcta marcha del proyecto centros públicos o privados concertados para tal fin.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: M^a Jesús Sobrido Gómez

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre una investigación en la que se le invita a participar y que fue aprobada por el Comité Autnómico de Ética de la investigación de Galicia. Antes de decidir, debe recibir usted información personalizada del investigador, leer este documento y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el estudio. Puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si desea participar o no. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si acepta hacerlo, puede cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento, sin obligación de dar explicaciones. Su decisión no afectará en modo alguno a la relación con sus médicos ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Las ataxias espinocerebelosas son un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios caracterizados por problemas para la coordinación y el equilibrio. Las personas afectadas pueden tener otros síntomas adicionales como rigidez muscular (espasticidad), por lo que a veces los síntomas de algunos tipos de ataxias se parecen a los de otro grupo de enfermedades neurológicas denominadas paraparesias espásticas. Los pacientes con ataxias espinocerebelosas también pueden presentar dificultades para tragar o debilidad muscular, entre otros síntomas. En la actualidad no se dispone de tratamientos curativos para estas enfermedades. En alrededor del 50% de los pacientes con ataxia o paraparesia espástica, después de haber analizado los genes habituales con pruebas diagnósticas, no se conoce todavía el gen causante.

Uno de los objetivos del presente proyecto es estudiar familias con este tipo de enfermedades espino-cerebelosas en las que no se haya identificado todavía su causa. Para ello se llevará a cabo una evaluación detallada de estos pacientes y familias mediante exploración clínica general y neurológica. Realizaremos estudios de secuenciación masiva de todos los genes (exoma) o incluso de todo el genoma completo. Puede que también sea necesario realizar alguna de las pruebas complementarias explicadas más abajo. Son pruebas asistenciales, es decir, no son pruebas experimentales ya que se realizan rutinariamente a pacientes con diversas enfermedades neurológicas y/o auditivas.

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



Instituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

La SCA36 es un tipo de ataxia hereditaria cuya causa genética (mutación) ha sido identificada en los últimos años. Sabemos que la mutación de SCA36 consiste en una expansión (aumento de tamaño) de un fragmento de un gen llamado *NOP56*. Sin embargo, esta expansión no es de igual tamaño en todos los pacientes, no se conoce cómo se origina, por qué cambia de tamaño al transmitirse de padres a hijos, si puede o no variar de tamaño a lo largo de la vida de una persona y qué relación hay entre el tamaño de la mutación y la progresión de los síntomas. Uno de los objetivos de este estudio es avanzar en el conocimiento de relación entre el tamaño de la expansión de SCA36 y los síntomas clínicos que presentan algunos pacientes con características clínicas o genéticas peculiares. También queremos profundizar en el estudio del origen de la expansión de SCA36 estudiando a pacientes de distintas zonas geográficas. **Para ello, tanto en pacientes con SCA36 como en personas no afectadas (controles) se llevarán a cabo diversas pruebas médicas. Aunque son pruebas que se realizan normalmente en pacientes neurológicos, en este caso no se hacen por ser necesarias para los participantes, sino por la utilidad del resultado para la investigación de la enfermedad.**

Otro objetivo de esta investigación es ayudar a comprender cómo la mutación de SCA36 pone en marcha el funcionamiento incorrecto de las células del cerebelo (zona del cerebro relacionada con el equilibrio). Se cree que ocurre una acumulación de un tipo de productos tóxicos originados en las células en presencia de la mutación y que, además, puede estar alterado el funcionamiento de otros genes. Nos proponemos identificar esos productos tóxicos y medir la actividad de genes en muestras de pacientes, comparándolos con las de otros tipos de ataxias y enfermedades solapantes, así como con personas sanas, como usted (controles). Estas sustancias y genes se medirán en muestras de diverso tipo, como por ejemplo células procedentes de biopsia de piel. También se medirán en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR es el fluido biológico que está en contacto directo con el cerebro y la médula espinal, y es fácilmente accesible a través de una punción lumbar. La identificación de estos productos y genes alterados puede ser el primer paso para avanzar hacia el objetivo más importante, que es encontrar una posible diana terapéutica (es decir, alguna proteína o función celular cuya corrección mediante medicamentos mejore la enfermedad). Dichos productos tóxicos y genes, si se encuentran, también podrían ser útiles como "marcadores" (se denomina así a cualquier sustancia o elemento que se puede medir en una persona y que refleja la presencia o gravedad de una enfermedad). De este modo se podrá mejorar el diagnóstico y evaluar el efecto de posibles tratamientos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos tratamientos no forma parte de los objetivos concretos del presente proyecto.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Como se indica en el apartado anterior, para el estudio de una enfermedad, comprender cuáles son las alteraciones que la producen y sus síntomas, es muy importante comparar a los pacientes con personas sanas (llamados "controles"). Los controles idóneos son hombres y mujeres de edad similar a los pacientes y, si es posible, que compartan con ellos el entorno y costumbres. Por ejemplo, para estudiar el caso de un paciente con SCA36 de origen gallego, una persona sana de origen gallego será más valiosa como control en esta investigación que una persona procedente de otro lugar. Por eso a menudo los mejores controles para investigar una enfermedad son los propios familiares sanos del paciente, ya que - exceptuando la enfermedad, que no padecen - son quienes más características, ambiente y hábitos comparten con los enfermos.

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



Instituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Usted cumple con los requisitos para ser un individuo control muy adecuado para esta investigación, y por eso solicitamos su participación. **La selección de sujetos control que, como usted, son invitados a participar, responde al hecho de que usted no presenta una ataxia espinoocerebelosa y es mayor de edad.** Todos los candidatos para participar serán seleccionados por los miembros del equipo de investigación en el grupo de Neurogenética del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS) y los Servicios de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, de A Coruña y de Albacete.

¿En qué consiste mi participación?

El proceso de evaluación se desarrollará en momentos diferentes, siendo la participación en las distintas partes del estudio independiente unas de otras. La participación en este estudio puede requerir un mayor número de visitas ya que puede solicitarse su participación en una o varias de las siguientes pruebas:

- **Consulta neurológica.** Será similar a una consulta normal de neurología, aunque más detenida en aspectos relacionados con la ataxia. Puede durar algo más que una consulta normal (60-90 minutos). Incluye la realización de una historia clínica protocolizada y detallada, antecedentes de otras enfermedades, **exploración general y neurológica con aplicación de cuestionarios o escalas específicas para medir su fuerza, coordinación y otras funciones neurológicas.** Se le podrá pedir permiso para tomar fotos y vídeos durante el examen clínico.
- **Elaboración de un árbol genealógico.** Se le harán preguntas acerca de sus familiares, relación de parentesco, síntomas neurológicos y otras enfermedades que hayan padecido. Esta información se guardará en archivos en forma de árbol genealógico, asociada al código de su muestra. Esta información genealógica es muy importante, pues permitirá a los investigadores buscar alteraciones genéticas presentes en las personas afectadas de una misma familia, así como establecer relaciones entre dichas alteraciones genéticas y las manifestaciones clínicas.
- **Evaluación neurocognitiva** (tiempo estimado 2 horas). Test verbales y manipulativos para evaluar capacidades motoras, cognitivas (memoria, atención, lenguaje, rapidez mental, otras funciones intelectuales) y la situación emocional.
- **Evaluación auditiva y vestibular** (1 ó 2 sesiones de unas 2 horas cada una): exploraciones otorrinolaringológicas, como timpanometría y electrocoqueografía. Son pruebas realizadas rutinariamente por el otorrino, inocuas para el paciente, basadas en estímulos sonoros para medir la audición, así como movimientos y estímulos visuales para evaluar la función del oído en el equilibrio y coordinación.
- **Evaluación neurofisiológica** (1 ó 2 sesiones de aproximadamente 1 hora cada una): estudios electromiográficos y de potenciales evocados. Son pruebas habituales para estudiar enfermedades neurológicas, consisten en aplicar un estímulo generalmente sobre un nervio (pequeña descarga eléctrica) que permite analizar si existe alteración en la conducción del sistema nervioso. En los potenciales evocados auditivos el estímulo es un click mediante auriculares. Para los potenciales evocados visuales se hace mirar al paciente para una tabla con cuadros blancos y negros. Para los potenciales evocados somatosensoriales se aplica una pequeña descarga eléctrica sobre brazo o pierna. En la electromiografía se registran las señales eléctricas del músculo mediante un electrodo de aguja, para lo cual una aguja fina se inserta en el músculo.
- **Pruebas de neuroimagen.** Resonancia magnética (RM): su finalidad es obtener una imagen de la anatomía del cerebro y sus diferentes partes. A veces se estudia también

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



Instituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

la médula espinal. Esta prueba es utilizada rutinariamente en medicina, no implica radiactividad, precisa estar acostado 45-60 minutos dentro de una especie de túnel.

- **Estudio genético y celular.** Se le pedirá autorización para llevar a cabo algunas de las siguientes pruebas:
 - Realizarle una extracción de 10-15 ml de sangre (mediante punción en vena por el mismo procedimiento que se emplea para los análisis rutinarios). Esta muestra será utilizada para la extracción de ADN y ARN presente en los leucocitos.
 - Realizarle una toma de muestra de su piel. La muestra (biopsia) será realizada por los médicos del equipo, con una punción de escasos milímetros con anestesia local. Esta muestra de piel permitirá obtener y cultivar en el laboratorio un tipo de células llamadas fibroblastos, diferentes de las células sanguíneas y muy usados para estudios moleculares de enfermedades genéticas. Los fibroblastos tienen un período de vida limitado (es decir, después de crecer durante un tiempo en el laboratorio - tiempo durante el cual se pueden estudiar- mueren), pero a partir de ellos se tratarán de obtener además otro tipo de células llamadas células inmortalizadas pluripotenciales (iPS), que tienen la capacidad de multiplicarse durante un tiempo indefinido, además de otras cualidades biológicas que las hacen de gran utilidad para comprender los procesos de la enfermedad.
 - En los varones, obtención de espermatozoides como fuente de ADN, para poder estudiar cómo se comporta la mutación SCA36 en este tipo de células, responsables de su transmisión a las siguientes generaciones. No se estudiará la mutación en óvulos no por carecer de interés, sino por la mayor facilidad para obtener células del espermatozoides en comparación con los óvulos.

Como se explica más arriba, estas pruebas se le están solicitando únicamente por participar en el estudio. En la medida de lo posible se aprovecharán las solicitudes por su médico/a asistencial (por ejemplo, análisis que necesitare por otro motivo) para evitar así la repetición de pruebas.

Toda la información recogida a lo largo de la presente investigación (clínica, genealógica y genética), será archivada en una base de datos especial dedicada únicamente a esta investigación, no será incorporada en su historia clínica rutinaria, y sólo tendrán acceso a estos datos, mediante clave, los investigadores del estudio. La conservación futura y otros usos que puedan hacerse de estos datos se realizará únicamente con su consentimiento (ver hoja anexa). Este proyecto tendrá una duración total estimada de tres años. Los investigadores podrán decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o bien interrumpir su participación en el mismo por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene el participar?

Las exploraciones neurológicas y cognitivas son similares a las que se llevan a cabo en una consulta rutinaria con el neurólogo o psicólogo, aunque se prevé que sean algo más detalladas y extensas que una consulta estándar. Entre las posibles molestias se encuentra el cansancio -por la duración de la exploración- y el estrés que se pudiera derivar de la realización de exámenes médicos con exploración de los movimientos, así como test intelectuales y emocionales.

Las exploraciones otorrinolaringológicas son pruebas inocuas basadas en la presentación de estímulos auditivos, visuales y movimientos. Pueden ocasionar molestia derivada del tiempo de duración de la prueba, así como sensación de mareo pasajera.

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación

SERVICIO
GALEGO
de SAÚDEXerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de CompostelaInstituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA

Para los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales usted deberá estar relajado y tranquilo, pero no precisan de su colaboración. Se le aplicarán electrodos que se pueden sentir pegajosos y extraños sobre la piel, pero no deben causar ninguna otra molestia. Durante el examen de los potenciales evocados somatosensoriales se aplica una pequeña descarga eléctrica sobre el brazo o la pierna. Para medir los potenciales evocados auditivos se le ponen unos auriculares y se producirá un click. Los potenciales evocados visuales sí precisan de su colaboración, pero no causan molestia alguna, se le mostrarán recuadros blancos y negros, o estímulos luminosos. En la electromiografía se puede sentir algo de dolor cuando se introducen los electrodos en el músculo o se aplica una pequeña descarga eléctrica para estimular el nervio, pero la mayoría de las personas son capaces de completar el examen sin mayor dificultad. Posteriormente, el músculo puede estar sensible o presentar hematomas por unos cuantos días.

La extracción de sangre puede conllevar ligeras molestias derivadas del pinchazo o la aparición de un pequeño hematoma. Puede ser que, como en cualquier otra extracción de sangre, pueda sufrir ligeras molestias en el lugar de punción o algún mareo, que en la inmensa mayoría de los casos son muy poco duraderas. La obtención de esperma será llevada a cabo por el paciente en su domicilio. La obtención de la muestra de piel implica aplicar anestesia local, generalmente en la piel del antebrazo. El riesgo de reacción alérgica es raro, si ha sufrido con anterioridad reacciones con la anestesia, debe advertir de ello. Tras la anestesia, el punch no debería ser doloroso. Existe la posibilidad de que persistan dolor, pequeñas molestias o un hematoma en el sitio de punción durante los días siguientes. La infección de la piel en el sitio de la biopsia es poco frecuente.

Riesgo de impacto psicológico adverso, ansiedad o depresión por los resultados. Como consecuencia de la participación en esta investigación puede suceder que, siendo Vd. una persona aparentemente sana y sin sospecha de tener ningún problema, sea diagnosticado como portador de la enfermedad. Esto podría suceder bien por descubrirse durante la exploración signos de la enfermedad o bien por encontrarse una mutación causal. Los resultados de este conocimiento – que se denomina predictivo porque nos indica que alguien aún no enfermo muy probablemente desarrollará la enfermedad más adelante - le serán comunicados exclusivamente a Vd. salvo que haya expresado previamente el deseo de no conocerlos. En este último caso ni Vd. ni ninguna otra persona, salvo los investigadores del estudio (es decir, ni sus familiares ni su médico) serán informados de este hallazgo. El conocimiento de este riesgo por parte de compañías aseguradoras de salud o de vida podría repercutir en posibles contratos que usted tenga con ellas.

Riesgo de hallazgos de significado incierto. Los estudios genéticos que se llevarán a cabo serán amplios y pueden incluir la secuenciación del genoma completo de una persona. Asimismo, las pruebas no genéticas podrían mostrar hallazgos o alteraciones de difícil interpretación. Por ello podría ocurrir que, como hallazgo incidental no buscado, se descubrieran ciertas condiciones que tal vez afecten en el futuro a su salud pero que, según el conocimiento médico, actual no son fácilmente interpretables o no tienen una aplicación clínica. Estos resultados de significado incierto en ningún caso le serán comunicados.

Riesgo de hallazgos incidentales. Los resultados colaterales no buscados pueden consistir también en hallazgos incidentales, entre los que se incluyen: a) Datos de otras enfermedades en la exploración clínica o pruebas complementarias (por ejemplo, que al realizar la resonancia magnética se observe la presencia de un tumor cerebral que era desconocido); b) Mutaciones en genes causantes de otras enfermedades, no relacionados con la enfermedad neurológica a estudio (por ejemplo, que se observe la presencia de una

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

mutación que causa una enfermedad cardíaca, de la que usted no tenía consciencia) ; c) Falsa paternidad: es decir, que el padre o madre legal no es el padre biológico de la persona. Esto último puede darse siempre que se lleven a cabo análisis genéticos de varios miembros de una familia. La comparación de datos genéticos entre diversos miembros de una familia es importante para encontrar el gen responsable de su enfermedad. En caso de surgir, este tipo de información no buscada será mantenida en la confidencialidad, sin comunicárselo a Vd., a sus familiares ni a nadie ajeno a la investigación, salvo si: I) La información es requerida por un juez; II) Vd. haya expresado previamente el deseo de conocer (señalando para ello la casilla al final de este documento) el descubrimiento de alteraciones relacionados con otras enfermedades.

Riesgo para la confidencialidad. La información clínica y genética obtenida en este proyecto será almacenada en una base de datos protegida por la legislación vigente, custodiada bajo la responsabilidad de los investigadores e instituciones responsables. Estos datos serán conservados para futuros estudios, a no ser que Vd. indique lo contrario. En la investigación médica, especialmente en el campo de las enfermedades raras, puede ser de gran importancia el compartir datos con otros investigadores para que se pueda producir avance del conocimiento y para prestar un servicio cada vez mejor a los pacientes de todo el mundo. Por ello, los resultados de esta investigación se podrán difundir en revistas, bases de datos médicas y foros científicos. Aunque no se desvelarán datos personales que pudieran reconocerle, puede existir cierto riesgo de que, de manera indirecta, alguien pudiera llegar a reconocer su identidad.

¿Obtendrá algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar. La investigación pretende avanzar en la comprensión de aspectos desconocidos o poco claros sobre SCA36 y otras ataxias de causa genética. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para desarrollar un tratamiento o para conocer mejor también otras enfermedades similares, y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas.

Si Vd. participó por presentar en su familia una ataxia sin diagnóstico molecular definitivo, puede que esta investigación desvele cuál es la mutación (alteración genética) que causa la ataxia en el caso de su familia. Este conocimiento es poco probable que tenga relevancia para tomar decisiones sobre algún tipo de tratamiento, aunque puede ser de gran importancia para Vd. y para sus familiares. Por ejemplo, una vez identificada la mutación causante, ésta puede ser analizada en familiares sin síntomas que están a riesgo de ser portadores de la misma. También puede ser analizada en el período prenatal para evitar transmitirla a los hijos. Un resultado negativo no excluye que la enfermedad presente en sus familiares no sea hereditaria, ya que podría estar causada por un gen que no se haya analizado o una mutación que no se haya encontrado.

Además del beneficio particular para el paciente y la familia participantes, el conocimiento derivado de esta investigación también puede ser beneficioso para otros pacientes con ataxia o trastornos similares. Es de esperar que los conocimientos de este estudio contribuyan a avanzar en la comprensión de las causas de las ataxias, en particular en SCA36, y hacia el desarrollo de mejores tratamientos en el futuro. Esto quizás pueda beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas.

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Instituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

a) Si Vd. y su familia han participado en el estudio para investigar una forma de ataxia o síndrome espino-cerebeloso de causa desconocida, cuando esté concluido el estudio le será ofrecida la posibilidad de explicárselo a Vd. y a su familia de manera adecuada y comprensible a través de una consulta de asesoramiento genético, salvo que Vd. haya decidido no conocer el resultado, tanto si su resultado es positivo como si es negativo.

b) Si Vd. o su familia presentan ataxia de tipo SCA36, si lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. Los datos individuales no se le comunicarán, excepto en el caso de que tengan una implicación significativa para su vida, decisiones reproductivas, tratamiento o seguimiento médico y siempre que usted haya expresado el deseo de conocer los resultados.

En ambos casos, puesto que los resultados de la investigación pueden tener implicaciones que afecten al futuro de su salud o la de sus familiares, y además algunos resultados pueden no tener una interpretación clara, si desea disponer de ellos se le serán proporcionados directamente por miembros del equipo, junto con un adecuado asesoramiento genético (es decir, no se incorporarán directamente a su historial clínico ni se le proporcionarán por correo u otros métodos que no sean la información directa por los investigadores).

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión. Asimismo, algunos datos clínicos o genéticos podrán difundirse entre la comunidad científica a través de bases de datos en internet, sin asociar ningún dato personal que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

Información referente a sus datos/muestras

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos/muestras se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de datos a través de los siguientes medios: correo electrónico: delegado.proteccion.datos@sergas.gal.

Los datos y muestras necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo **seudonimizado**, (codificado), la seudonimización es el tratamiento de los datos personales de manera tal que no se puede atribuir a un/a interesado/a sin que se emplee información adicional. En este estudio solo el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que rige el tratamiento de datos de personas le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de sus datos. También puede solicitar una copia de estos, o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Para ejercer estos derechos puede usted dirigirse al Delegado de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico: maria.jesus.sobrido@sergas.es, o bien ssobrido@gmail.com.

Asimismo, usted tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no fue respetado. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa española y europea.

Sus muestras serán guardadas en los laboratorios del centro de investigación al que está adscrita la investigadora principal. Se almacenarán de forma codificada, es decir, con un código que permite a los investigadores identificar al donante. Esta información está a cargo de la investigadora principal y sólo podrán acceder a ellas los miembros del equipo investigador, sus colaboradores y las autoridades sanitarias en el ejercicio de sus funciones. Estas muestras pasarán a formar parte de la colección C.0001360, cuya finalidad es la investigación genética de enfermedades neurológicas y cuya responsable es igualmente la Dra. Sobrido durante el tiempo necesario para terminar el estudio.

Al finalizar el estudio, conforme a la normativa, sus muestras biológicas y sus datos serán tratados de alguna de las siguientes maneras:

1. Destruídos

2. Anonimizados, es decir, que se rompe todo vínculo que pueda identificar a la persona donante de la muestra/datos, no pudiendo ser identificado ni siquiera por el equipo investigador.

3. Seudonimizados (Codificados), conservados en la colección para la línea de investigación de enfermedades neurológicas, n°C.0001360, dada de alta en la Red Nacional de Biobancos, de la que es titular María Jesús Sobrido Gómez. En este caso las muestras/datos podrán ser utilizados para otros estudios en la misma línea de investigación previo informe favorable de un Comité de Ética da Investigación.

- **Ud. tendrá a su disposición, si así lo solicita al investigador/a, toda la información sobre los estudios de investigación en los que se utilice la muestra/datos. Un Comité de Ética decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe información de manera individualizada.**
- **Sus datos de muestras quedarán bajo la custodia del responsable de la colección, y solo tendrán acceso a datos que lo identifiquen el responsable y su equipo. Las muestras solo podrán ser cedidas a otros grupos de investigación con su consentimiento.**

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación

SERVICIO
GALEGO
de SAÚDEXerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de CompostelaInstituto de Investigación Sanitaria
SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Ud. puede restringir el uso de sus datos y muestras dirigiéndose al responsable de la colección.

4. Ceditas gratuitamente a un Biobanco, para lo cual se le facilitará un documento específico para autorizar dicha cesión. donde permanecerán de manera indefinida y podrán ser cedidas a otros grupos de investigación para ser utilizadas en investigaciones relacionadas o no con el proyecto y línea de investigación presente. Debe señalar para ello la opción de su preferencia en la hoja de consentimiento. En cualquier caso, todos los estudios que utilicen su muestra deberán ser aprobados por un comité de ética de la investigación oficialmente acreditado.

Usted podrá solicitar la destrucción o anonimización de su muestra en cualquier momento, dirigiéndose al investigador principal. Tiene que saber que esto no será de aplicación a los datos resultantes de los análisis que ya fueran hechos.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Los investigadores no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio (adicional a su salario habitual como investigadores o médicos). Vd. no será retribuido por participar. Se le reintegrarán los gastos de desplazamiento o comidas cuando se produzcan como consecuencia de la participación en el estudio, mientras el presupuesto del proyecto lo permita. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Vd. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Quién me puede proporcionar más información?

Para más información y aclaraciones puede contactar con la investigadora principal del estudio, Doctora M^a Jesús Sobrido (maria.jesus.sobrido@sergas.es, ssobrido@gmail.com, teléfono 981 955 309).

Muchas gracias por su colaboración.
El equipo investigador

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN (CONTROLES)

TÍTULO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

Yo, _____

- *He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me ha entregado, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias.*
- *Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Accedo a que los resultados obtenidos del estudio se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele mi identidad.*
- *Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.*
-

Respecto a los DATOS/MUESTRAS acepto que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección previamente indicada.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a emplear mis muestras en investigaciones que

.....
.....
.....

Firmado.: El/la participante,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en los que el participante no puede leer/escribir; el testigo imparcial debe identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador).

TÍTULO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

Yo _____, como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

-Se le ha leído a _____ la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado, que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.

-Ha comprendido que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

-Accede a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

-Accede a que los resultados obtenidos del estudio se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele su identidad.

-Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Respecto a los DATOS/MUESTRAS acepta que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección previamente indicada.

RESTRICCIONES DE USO: No autoriza a emplear sus muestras en investigaciones que

.....
.....
.....

Firmado.: El/la testigo,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espino-cerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

Yo, _____, representante legal de _____:

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Accedo a que los resultados obtenidos del estudio se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele su identidad.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Respecto a los DATOS/MUESTRAS acepto que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección previamente indicada.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a emplear las muestras en investigaciones que
.....
.....
.....

Firmado.: El/la representante legal,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha:



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

DOCUMENTO INFORMATIVO PARA LOS PARTICIPANTES

TÍTULO DEL PROYECTO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espinocerebelosos no filiados" (PI18/01050).

INSTITUCIONES EN LAS QUE SE LLEVA A CABO EL PROYECTO: Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Si fuese necesario para la correcta marcha del proyecto centros públicos o privados concertados para tal fin.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: M^º Jesús Sobrido Gómez

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre una investigación en la que se le invita a participar y que fue aprobada por el Comité Autnómico de Ética de la investigación de Galicia. Antes de decidir, debe recibir usted información personalizada del investigador, leer este documento y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el estudio. Puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si desea participar o no. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si acepta hacerlo, puede cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento, sin obligación de dar explicaciones. Su decisión no afectará en modo alguno a la relación con sus médicos ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Las ataxias espinocerebelosas son un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios caracterizados por problemas para la coordinación y el equilibrio. Las personas afectadas pueden tener otros síntomas adicionales como rigidez muscular (espasticidad), por lo que a veces los síntomas de algunos tipos de ataxias se parecen a los de otro grupo de enfermedades neurológicas denominadas paraparesias espásticas. Los pacientes con ataxias espinocerebelosas también pueden presentar dificultades para tragar o debilidad muscular, entre otros síntomas. En la actualidad no se dispone de tratamientos curativos para estas enfermedades. En alrededor del 50% de los pacientes con ataxia o paraparesia espástica, después de haber analizado los genes habituales con pruebas diagnósticas, no se conoce todavía el gen causante.

Uno de los objetivos del presente proyecto es estudiar familias con este tipo de enfermedades espino-cerebelosas en las que no se haya identificado todavía su causa.

Hoja de información al participante -CASOS Fecha:10/12/2018

1

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Para ello se llevará a cabo una evaluación detallada de estos pacientes y familias mediante exploración clínica general y neurológica. Realizaremos estudios de secuenciación masiva de todos los genes (exoma) o incluso de todo el genoma completo. Puede que también sea necesario realizar alguna de las pruebas complementarias explicadas más abajo. Son pruebas asistenciales, es decir, no son pruebas experimentales ya que se realizan rutinariamente a pacientes con diversas enfermedades neurológicas y/o auditivas.

La SCA36 es un tipo de ataxia hereditaria cuya causa genética (mutación) ha sido identificada en los últimos años. Sabemos que la mutación de SCA36 consiste en una expansión (aumento de tamaño) de un fragmento de un gen llamado *NOP56*. Sin embargo, esta expansión no es de igual tamaño en todos los pacientes, no se conoce cómo se origina, por qué cambia de tamaño al transmitirse de padres a hijos, si puede o no variar de tamaño a lo largo de la vida de una persona y qué relación hay entre el tamaño de la mutación y la progresión de los síntomas. Uno de los objetivos de este estudio es avanzar en el conocimiento de relación entre el tamaño de la expansión de SCA36 y los síntomas clínicos que presentan algunos pacientes con características clínicas o génicas peculiares. También queremos profundizar en el estudio del origen de la expansión de SCA36 estudiando a pacientes de distintas zonas geográficas. **Para ello, tanto en pacientes con SCA36 como en personas no afectadas (controles) se llevarán a cabo diversas pruebas médicas. Aunque son pruebas que se realizan normalmente en pacientes neurológicos, en este caso no se hacen por ser necesarias para los participantes, sino por la utilidad del resultado para la investigación de la enfermedad.**

Otro objetivo de esta investigación es ayudar a comprender cómo la mutación de SCA36 pone en marcha el funcionamiento incorrecto de las células del cerebelo (zona del cerebro relacionada con el equilibrio). Se cree que ocurre una acumulación de un tipo de productos tóxicos originados en las células en presencia de la mutación y que, además, puede estar alterado el funcionamiento de otros genes. Nos proponemos identificar esos productos tóxicos y medir la actividad de genes en muestras de pacientes, comparándolos con las de otros tipos de ataxias y enfermedades solapantes, así como con personas sanas. Estas sustancias y genes se medirán en muestras de diverso tipo, como por ejemplo células procedentes de biopsia de piel. También se medirán en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR es el fluido biológico que está en contacto directo con el cerebro y la médula espinal, y es fácilmente accesible a través de una punción lumbar. La identificación de estos productos y genes alterados puede ser el primer paso para avanzar hacia el objetivo más importante, que es encontrar una posible diana terapéutica (es decir, alguna proteína o función celular cuya corrección mediante medicamentos mejore la enfermedad). Dichos productos tóxicos y genes, si se encuentran, también podrían ser útiles como "marcadores" (se denomina así a cualquier sustancia o elemento que se puede medir en una persona y que refleja la presencia o gravedad de una enfermedad). De este modo se podrá mejorar el diagnóstico y evaluar el efecto de posibles tratamientos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos tratamientos no forma parte de los objetivos concretos del presente proyecto.

Hoja de información al participante - CASOS Fecha: 10/12/2018

2

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de pacientes que, como usted, son invitados a participar, **responde al hecho de que usted presenta una ataxia espino-cerebelosa y es tratado/a en el Servicio de Neurología**. Es decir, el que haya sido seleccionado no significa que se trate en su caso de una ataxia más grave, ni más leve, ni que se le vaya a realizar un tratamiento diferente a lo habitual para su enfermedad.

Atendiendo a los objetivos expuestos en el párrafo anterior, se invitará a participar tanto a pacientes con SCA36 como aquellos con otros tipos de ataxias/paraparesias, con o sin causa genética conocida. Todos los candidatos a participar serán seleccionados por los miembros del equipo de investigación en el grupo de Neurogenética del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS) y los Servicios de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, de A Coruña y de Albacete. El estudio está abierto a personas **mayores de edad** de ambos sexos, cualquier área sanitaria y zona de residencia. El estar a tratamiento por otras enfermedades no impide participar en el presente estudio, si se desea.

¿En qué consiste mi participación?

El proceso de evaluación se desarrollará en momentos diferentes, siendo la participación en las distintas partes del estudio independiente unas de otras. La participación en este estudio no variará su tratamiento, pero sí puede requerir un mayor número de visitas ya que puede solicitarse su participación en una o varias de las siguientes pruebas:

- **Consulta neurológica.** Será similar a una consulta normal de neurología, aunque más detenida en aspectos relacionados con la ataxia. Puede durar algo más que una consulta normal (60-90 minutos). Incluye la realización de una historia clínica protocolizada y detallada de los síntomas, antecedentes de otras enfermedades, exploración general y neurológica con aplicación de cuestionarios o escalas específicas para medir la intensidad de la ataxia (SARA, ICARS), escalas de espasticidad y velocidad de la marcha (test de los 25 pasos) y función de las extremidades superiores (test de los nueve agujeros). Se le podrá pedir permiso para tomar fotos y videos durante el examen clínico.
- **Elaboración de un árbol genealógico.** Se le harán preguntas acerca de sus familiares, relación de parentesco, síntomas neurológicos y otras enfermedades que hayan padecido. Esta información se guardará en archivos en forma de árbol genealógico, asociada al código de su muestra. Esta información genealógica es muy importante, pues permitirá a los investigadores buscar alteraciones genéticas presentes en las personas afectadas de una misma familia, así como establecer relaciones entre dichas alteraciones genéticas y las manifestaciones clínicas.
- **Evaluación neurocognitiva** (tiempo estimado 2 horas). Test verbales y manipulativos para evaluar capacidades motoras, cognitivas (memoria, atención, lenguaje, rapidez mental, otras funciones intelectuales) y la situación emocional.
- **Evaluación auditiva y vestibular** (1 ó 2 sesiones de unas 2 horas cada una): exploraciones otorrinolaringológicas, como timpanometría y electrococleografía. Son pruebas realizadas rutinariamente por el otorrino, inocuas para el paciente, basadas

Hoja de información al participante -CASOS Fecha:10/12/2018

3

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

en estímulos sonoros para medir la audición, así como movimientos y estímulos visuales para evaluar la función del oído en el equilibrio y coordinación.

- **Evaluación neurofisiológica** (1 ó 2 sesiones de aproximadamente 1 hora cada una): estudios electromiográficos y de potenciales evocados. Son pruebas habituales para estudiar enfermedades neurológicas, consisten en aplicar un estímulo generalmente sobre un nervio (pequeña descarga eléctrica) que permite analizar si existe alteración en la conducción del sistema nervioso. En los potenciales evocados auditivos el estímulo es un click mediante auriculares. Para los potenciales evocados visuales se hace mirar al paciente para una tabla con cuadros blancos y negros. Para los potenciales evocados somato-sensoriales se aplica una pequeña descarga eléctrica sobre brazo o pierna. En la electromiografía se registran las señales eléctricas del músculo mediante un electrodo de aguja, para lo cual una aguja fina se inserta en el músculo.
- **Pruebas de neuroimagen** para estudio morfológico y funcional del sistema nervioso central (1 ó 2 sesiones de 1-2 horas cada una). Se realizarán dos tipos de pruebas, 1) Resonancia magnética (RM): su finalidad es obtener una imagen de la anatomía del cerebro y sus diferentes partes. A veces se estudia también la médula espinal. Esta prueba es utilizada rutinariamente en medicina, no implica radiactividad, precisa estar acostado 45-60 minutos dentro de una especie de túnel; 2) Tomografía por emisión de positrones (PET): su finalidad es obtener una imagen del metabolismo cerebral. Para ello se le inyecta al paciente por vena una sustancia radiactiva, que luego permite ver con qué intensidad se detecta en diversas zonas del cerebro (indicando así su mayor o menor funcionamiento).
- **Estudio genético y celular**. Se le pedirá autorización para llevar a cabo algunas de las siguientes pruebas:
 - Realizarle una extracción de 10-15 ml de sangre (mediante punción en vena por el mismo procedimiento que se emplea para los análisis rutinarios). Esta muestra será utilizada para la extracción de ADN y ARN presente en los leucocitos.
 - Realizarle una toma de muestra de su piel. La muestra (biopsia) será realizada por los médicos del equipo, con una punción de escasos milímetros con anestesia local. Esta muestra de piel permitirá obtener y cultivar en el laboratorio un tipo de células llamadas fibroblastos, diferentes de las células sanguíneas y muy usados para estudios moleculares de enfermedades genéticas. Los fibroblastos tienen un período de vida limitado (es decir, después de crecer durante un tiempo en el laboratorio - tiempo durante el cual se pueden estudiar-mueren), pero a partir de ellos se tratarán de obtener además otro tipo de células llamadas células inmortalizadas pluripotenciales (iPS), que tienen la capacidad de multiplicarse durante un tiempo indefinido, además de otras cualidades biológicas que las hacen de gran utilidad para comprender los procesos de la enfermedad.
 - En los varones, obtención de espermatozoides como fuente de ADN, para poder estudiar cómo se comporta la mutación SCA36 en este tipo de células, responsables de su transmisión a las siguientes generaciones. No se estudiará la mutación en óvulos no por carecer de interés, sino por la mayor facilidad para obtener células del espermatozoides en comparación con los óvulos.
 - Realizarle la extracción de una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo (LCR), que está rodeando al cerebro y la médula espinal. La técnica es relativamente sencilla y muy rutinaria en las consultas de neurología. Consiste

Hoja de información al participante -CASOS Fecha: 10/12/2018

4

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

en pinchar con una aguja entre 2 vértebras, al final de la columna lumbar, donde ya no llega la médula espinal. Tras colocar al paciente tumbado de lado o sentado, se localiza un espacio entre dos vértebras en la región lumbar (generalmente L3-L4) y se punciona la piel profundizando poco a poco hasta obtener líquido cefalorraquídeo, posteriormente se retira la aguja. Se realiza de forma ambulatoria y no requiere ayuno previo.

Como se explica más arriba, estas pruebas no se le están solicitando por su patología sino por participar en el estudio. No obstante, en la medida de lo posible se aprovecharán las solicitadas por su médico/a asistencial para evitar repetición de pruebas.

Toda la información recogida a lo largo de la presente investigación (clínica, genealógica y genética), será archivada en una base de datos especial dedicada únicamente a esta investigación, no será incorporada en su historia clínica rutinaria, y sólo tendrán acceso a estos datos, mediante clave, los investigadores del estudio. La conservación futura y otros usos que puedan hacerse de estos datos se realizará únicamente con su consentimiento (ver hoja anexa). Este proyecto tendrá una duración total estimada de tres años. Los investigadores podrán decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o bien interrumpir su participación en el mismo por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene el participar?

Las exploraciones neurológica y cognitiva son similares a las que se llevan a cabo en una consulta rutinaria con el neurólogo o psicólogo, aunque se prevé que sean algo más detalladas y extensas que una consulta estándar. Entre las posibles molestias se encuentra el cansancio -por la duración de la exploración- y el estrés que se pudiera derivar de la realización de exámenes médicos con exploración de los movimientos, así como test intelectuales y emocionales.

Las exploraciones otorrinolaringológicas son pruebas inocuas basadas en la presentación de estímulos auditivos, visuales y movimientos. Pueden ocasionar molestia derivada del tiempo de duración de la prueba, así como sensación de mareo pasajera.

Para los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales usted deberá estar relajado y tranquilo, pero no precisan de su colaboración. Se le aplicarán electrodos que se pueden sentir pegajosos y extraños sobre la piel, pero no deben causar ninguna otra molestia. Durante el examen de los potenciales evocados somatosensoriales se aplica una pequeña descarga eléctrica sobre el brazo o la pierna. Para medir los potenciales evocados auditivos se le ponen unos auriculares y se producirá un click. Los potenciales evocados visuales sí precisan de su colaboración, pero no causan molestia alguna, se le mostrarán recuadros blancos y negros, o estímulos luminosos. En la electromiografía se puede sentir algo de dolor cuando se introducen los electrodos en el músculo o se aplica una pequeña descarga eléctrica para estimular el nervio, pero la mayoría de las personas son capaces de completar el examen sin mayor dificultad. Posteriormente, el músculo puede estar sensible o presentar hematomas por unos cuantos días.

Hoja de información al participante - CASOS Fecha: 10/12/2018

5

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Para la realización del PET es necesario administrar un contraste radiactivo, por vía venosa, por lo que sentirá un leve pinchazo y podría experimentar una sensación de frío por el brazo, pero por lo general no existen otros efectos secundarios. Es importante que permanezca quieto mientras se graban las imágenes. A pesar de que la medicina nuclear en sí no causa dolor, podría experimentar alguna molestia a causa de tener que mantenerse quieto. **Aunque infrecuente, existe la posibilidad de sufrir una reacción alérgica al contraste de la PET.** La pequeña cantidad de radioactividad inyectada en el cuerpo perderá su efecto con el paso del tiempo. La resonancia magnética no implica radiaciones, pero es imprescindible permanecer inmóvil en una especie de túnel y la prueba es algo ruidosa. Puede producir sensación de agobio en algunas personas. No es aconsejable realizar esta prueba si se tienen determinado tipo de prótesis o implantes, así como aparato de ortodoncia. Tampoco pueden realizarla los portadores de marcapasos y otros dispositivos eléctricos en el cuerpo. En el supuesto de que usted se encuentre en este caso, deberá informar de ello previamente.

La extracción de sangre puede conllevar ligeras molestias derivadas del pinchazo o la aparición de un pequeño hematoma. Puede ser que, como en cualquier otra extracción de sangre, pueda sufrir ligeras molestias en el lugar de punción o algún mareo, que en la inmensa mayoría de los casos son muy poco duraderas. La obtención de esperma será llevada a cabo por el paciente en su domicilio. La obtención de la muestra de piel implica aplicar anestesia local, generalmente en la piel del antebrazo. El riesgo de reacción alérgica es raro, si ha sufrido con anterioridad reacciones con la anestesia, debe advertir de ello. Tras la anestesia, el punch no debería ser doloroso. Existe la posibilidad de que persistan dolor, pequeñas molestias o un hematoma en el sitio de punción durante los días siguientes. La infección de la piel en el sitio de la biopsia es poco frecuente.

La realización de la punción lumbar para extracción de una muestra de LCR, puede producir con cierta frecuencia dolor en la zona de la punción y dolor de cabeza en las horas siguientes, que generalmente remite con reposo, ingesta de líquidos y analgésicos. Cabe la posibilidad de que en algún caso aislado pueda producirse una infección en el punto de punción, un hematoma **o la lesión de raíces nerviosas (que puede ocasionar hormigueos, pérdida de sensibilidad, dolor, debilidad o parálisis en las piernas, así como pérdida de sensibilidad en la zona genital, incontinencia urinaria o anal), si bien todos ellos son riesgos muy infrecuentes.**

Riesgo de hallazgos de significado incierto. Los estudios genéticos que se llevarán a cabo serán amplios y pueden incluir la secuenciación del genoma completo de una persona. Asimismo, las pruebas no genéticas podrían mostrar hallazgos o alteraciones de difícil interpretación. Por ello podría ocurrir que, como hallazgo incidental no buscado, se descubrieran ciertas condiciones que tal vez afecten en el futuro a su salud pero que, según el conocimiento médico, actual no son fácilmente interpretables o no tienen una aplicación clínica. Estos resultados de significado incierto en ningún caso le serán comunicados.

Riesgo de hallazgos incidentales. Los resultados colaterales no buscados pueden consistir también en hallazgos incidentales, entre los que se incluyen: a) Datos de otras enfermedades en la exploración clínica o pruebas complementarias (por ejemplo, que al

Hoja de información al participante -CASOS Fecha:10/12/2018

6

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

realizar la resonancia magnética se observe la presencia de un tumor cerebral que era desconocido); b) Mutaciones en genes causantes de otras enfermedades, no relacionados con la enfermedad neurológica a estudio (por ejemplo, que se observe la presencia de una mutación que causa una enfermedad cardíaca, de la que usted no tenía consciencia) ; c) Falsa paternidad: es decir, que el padre o madre legal no es el padre biológico de la persona. Esto último puede darse siempre que se lleven a cabo análisis genéticos de varios miembros de una familia. La comparación de datos genéticos entre diversos miembros de una familia es importante para encontrar el gen responsable de su enfermedad. En caso de surgir, este tipo de información no buscada será mantenida en la confidencialidad, sin comunicárselo a Vd., a sus familiares ni a nadie ajeno a la investigación, salvo si: I) La información es requerida por un juez; II) Vd. haya expresado previamente el deseo de conocer (señalando para ello la casilla al final de este documento) el descubrimiento de alteraciones relacionados con otras enfermedades.

Riesgo para la confidencialidad. La información clínica y genética obtenida en este proyecto será almacenada en una base de datos protegida por la legislación vigente, custodiada bajo la responsabilidad de los investigadores e instituciones responsables. Estos datos serán conservados para futuros estudios, a no ser que Vd. indique lo contrario. En la investigación médica, especialmente en el campo de las enfermedades raras, puede ser de gran importancia el compartir datos con otros investigadores para que se pueda producir avance del conocimiento y para prestar un servicio cada vez mejor a los pacientes de todo el mundo. Por ello, los resultados de esta investigación se podrán difundir en revistas, bases de datos médicas y foros científicos. Aunque no se desvelarán datos personales que pudieran reconocerle, puede existir cierto riesgo de que, de manera indirecta, alguien pudiera llegar a reconocer su identidad.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar. La investigación pretende avanzar en la comprensión de aspectos desconocidos o poco claros sobre SCA36 y otras ataxias de causa genética. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para desarrollar un tratamiento o para conocer mejor también otras enfermedades similares, y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas.

Si Vd. o su familia participaron por presentar una ataxia sin diagnóstico molecular definitivo, puede que esta investigación desvele cuál es la mutación (alteración genética) que causa la ataxia en el caso de su familia. Este conocimiento es poco probable que tenga relevancia para tomar decisiones sobre su tratamiento, aunque puede ser de gran importancia para Vd. y para sus familiares. Por ejemplo, una vez identificada la mutación causante de la enfermedad, ésta puede ser analizada en el periodo prenatal para evitar transmitirla a los hijos. Un resultado negativo no excluye que la enfermedad que Vd. o sus familiares presentan sea hereditaria, ya que podría estar causada por un gen que no se haya analizado o una mutación que no se haya encontrado.

Además del beneficio particular para el paciente y la familia participantes, el conocimiento derivado de esta investigación también puede ser beneficioso para otros pacientes con ataxia o trastornos similares. Es de esperar que los conocimientos de este estudio

7

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación

Hoja de información al participante - CASOS Fecha: 10/12/2018



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

contribuyan a avanzar en la comprensión de las causas de las ataxias, en particular en SCA36, y hacia el desarrollo de mejores tratamientos en el futuro. Esto quizás pueda beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

a) Si Vd. y su familia han participado en el estudio para investigar una forma de ataxia o síndrome espino-cerebeloso de causa desconocida, cuando esté concluido el estudio le será ofrecida la posibilidad de explicárselo a Vd. y a su familia de manera adecuada y comprensible a través de una consulta de asesoramiento genético, salvo que Vd. haya decidido no conocer el resultado, tanto si su resultado es positivo como si es negativo.

b) Si Vd. o su familia presentan ataxia de tipo SCA36, si lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. Los datos individuales no se le comunicarán, excepto en el caso de que tengan una implicación significativa para su vida, decisiones reproductivas, tratamiento o seguimiento médico y siempre que usted haya expresado el deseo de conocer los resultados.

En ambos casos, puesto que los resultados de la investigación pueden tener implicaciones que afecten al futuro de su salud o la de sus familiares, y además algunos resultados pueden no tener una interpretación clara, si desea disponer de ellos se le serán proporcionados directamente por miembros del equipo, junto con un adecuado asesoramiento genético (es decir, no se incorporarán directamente a su historial clínico ni se le proporcionarán por correo u otros métodos que no sean la información directa por los investigadores).

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión. Asimismo, algunos datos clínicos o genéticos podrán difundirse entre la comunidad científica a través de bases de datos en internet, sin asociar ningún dato personal que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

Información referente a sus datos/muestras

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos/muestras se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de datos a través de los siguientes medios: correo electrónico: delegado.proteccion.datos@sergas.gal.

Los datos y muestras necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y

8

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

conservados de modo seudonimizado, (codificado), la seudonimización es el tratamiento de los datos personales de manera tal que no se puede atribuir a un/a interesado/a sin que se emplee información adicional. En este estudio solo el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que rige el tratamiento de datos de personas le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de sus datos. También puede solicitar una copia de estos, o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede usted dirigirse al Delegado de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico: maria.jesus.sobrido@sergas.es, o bien ssobrido@gmail.com.

Asimismo, usted tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no fue respetado. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa española y europea.

Sus muestras serán guardadas en los laboratorios del centro de investigación al que está adscrita la investigadora principal. Se almacenarán de forma codificada, es decir, con un código que permite a los investigadores identificar al donante. Esta información está a cargo de la investigadora principal y sólo podrán acceder a ellas los miembros del equipo investigador, sus colaboradores y las autoridades sanitarias en el ejercicio de sus funciones. Estas muestras pasarán a formar parte de la colección C.0001360, cuya finalidad es la investigación genética de enfermedades neurológicas y cuya responsable es igualmente la Dra. Sobrido durante el tiempo necesario para terminar el estudio.

Al finalizar el estudio, conforme a la normativa, sus muestras biológicas y sus datos serán tratados de alguna de las siguientes maneras:

1. Destruídos

2. Anonimizados, es decir, que se rompe todo vínculo que pueda identificar a la persona donante de la muestra/datos, no pudiendo ser identificado ni siquiera por el equipo investigador.

3. Seudonimizados (Codificados), conservados en la colección para la línea de investigación de enfermedades neurológicas, nºC.0001360, dada de alta en la Red Nacional de Biobancos, de la que es titular María Jesús Sobrido Gómez. En este caso las muestras/datos podrán ser utilizados para otros estudios en la misma línea de investigación previo informe favorable de un

9

Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia de Xestión Integrada
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela

Comité de Ética da Investigación.

- Ud. tendrá a su disposición, si así lo solicita al investigador/a, toda la información sobre los estudios de investigación en los que se utilice la muestra/datos. Un Comité de Ética decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe información de manera individualizada.
- Sus datos de muestras quedarán bajo la custodia del responsable de la colección, y solo tendrán acceso a datos que lo identifiquen el responsable y su equipo. Las muestras solo podrán ser cedidas a otros grupos de investigación con su consentimiento.
- Ud. puede restringir el uso de sus datos y muestras dirigiéndose al responsable de la colección.

4. Cedidas gratuitamente a un Biobanco, para lo cual se le facilitará un documento específico para autorizar dicha cesión. donde permanecerán de manera indefinida y podrán ser cedidas a otros grupos de investigación para ser utilizadas en investigaciones relacionadas o no con el proyecto y línea de investigación presente. Debe señalar para ello la opción de su preferencia en la hoja de consentimiento. En cualquier caso, todos los estudios que utilicen su muestra deberán ser aprobados por un comité de ética de la investigación oficialmente acreditado.

Usted podrá solicitar la destrucción o anonimización de su muestra en cualquier momento, dirigiéndose al investigador principal. Tiene que saber que esto no será de aplicación a los datos resultantes de los análisis que ya fueran hechos.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Los investigadores no recibirán retribución específica por la dedicación al estudio (adicional a su salario habitual como investigadores o médicos). Vd. no será retribuido por participar. Se le reintegrarán los gastos de desplazamiento o comidas cuando se produzcan como consecuencia de la participación en el estudio, mientras el presupuesto del proyecto lo permita. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Vd. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Quién me puede proporcionar más información?

Para más información y aclaraciones puede contactar con la investigadora principal del estudio, Doctora M^a Jesús Sobrido (maria.jesus.sobrido@sergas.es, ssobrido@gmail.com, teléfono 981 955 309).

Muchas gracias por su colaboración.
El equipo investigador

Hoja de información al participante -CASOS Fecha:10/12/2018

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN (PACIENTES)

TÍTULO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

Yo, _____

- *He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me ha entregado, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias.*
- *Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Accedo a que los resultados obtenidos del estudio se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele mi identidad.*
- *Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.*
-

Respecto a los DATOS/MUESTRAS acepto que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección previamente indicada.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a emplear mis muestras en investigaciones que

.....
.....
.....

Firmado.: El/la participante,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en los que el participante no puede leer/escribir; el testigo imparcial debe identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador).

TÍTULO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

Yo _____, como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

-Se le ha leído a _____ la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado, que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.

-Ha comprendido que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

-Accede a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

-Accede a que los resultados obtenidos del estudio se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele su identidad.

-Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Respecto a los DATOS/MUESTRAS acepta que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección previamente indicada.

RESTRICCIONES DE USO: No autoriza a emplear sus muestras en investigaciones que

.....
.....
.....

Firmado.: El/la testigo,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha: _____

Fecha: _____

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Proyecto coordinado constituido por los proyectos "Investigación de mutaciones y mecanismos moleculares en ataxias espinocerebelosas y síndromes neurológicos relacionados" (PI17/01582) e "Investigación clínico-molecular de un nuevo clúster español con SCA36 y otros síndromes espino-cerebelosos no filiados" (PI18/01050).

Yo, _____, representante legal de _____:

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Accedo a que los resultados obtenidos del estudio se publiquen en revistas científicas o que se almacenen en una base de datos sin que se revele su identidad.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Respecto a los DATOS/MUESTRAS acepto que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección previamente indicada.

RESTRICCIONES DE USO: No autorizo a emplear las muestras en investigaciones que
.....
.....
.....

Firmado.: El/la representante legal,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha:

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: February 2010

Protocol Title: Prospective evaluation of the sensitivity and specificity of cognitive tasks for diagnosis of the cerebellar cognitive affective syndrome

Principal Investigator: Jeremy D. Schmahmann, MD

Site Principal Investigator:

Description of Subject Population: 100 healthy controls

About this consent form

Please read this form carefully. It tells you important information about a research study. A member of our research team will also talk to you about taking part in this research study. People who agree to take part in research studies are called "subjects." This term will be used throughout this consent form.

Partners HealthCare System is made up of Partners hospitals, health care providers, and researchers. In the rest of this consent form, we refer to the Partners system simply as "Partners."

If you have any questions about the research or about this form, please ask us. Taking part in this research study is up to you. If you decide to take part in this research study, you must sign this form to show that you want to take part. We will give you a signed copy of this form to keep.

Throughout the consent form, "you" always refers to the person who takes part in the study.

Why is this research study being done?

Cerebellar cognitive and affective syndrome (CCAS) is a pattern of cognitive changes that can result from cerebellar injury or disease. CCAS can involve impairment of planning, abstract reasoning, working memory, and visuospatial processing as well as language difficulties and personality changes. The signs of CCAS can be subtle in some patients. The specific aim of this study is to determine which cognitive tasks are most helpful to detect CCAS in the hope of developing a brief assessment for clinicians to diagnose CCAS quickly and accurately in patients with cerebellar injury or disease.

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: February 2010

We are asking you to take part in this study as a healthy control.

What will happen in this research study?

Neuropsychological test battery at Massachusetts General Hospital.

We will give you age appropriate tests to assess major domains of cognitive function.

How long will I take part in this research study?

The study will require one 2-3 hour visit for the testing.

What are the risks and possible discomforts from being in this research study?

There are no clear risks associated with neuropsychological or neuropsychiatric testing. Should a significant deficit be discovered in you as a result of our investigation, the information will be communicated directly to you, but will otherwise be kept in strict confidence. If this occurs, you will be given appropriate clinical referrals by the Principal Investigator to either a behavioral neurology clinic or a psychiatry clinic. There is a small possibility of emotional discomfort and employment difficulties as a result of this information.

What are the possible benefits from being in this research study?

There are no direct benefits to you, however there are expected benefits to science that include a detailed understanding of how best to test for CCAS in a clinical setting.

Can I still get medical care within Partners if I don't take part in this research study, or if I stop taking part?

Yes. Your decision won't change the medical care you get within Partners now or in the future. There will be no penalty, and you won't lose any benefits you receive now or have a right to receive.

Taking part in this research study is up to you. You can decide not to take part. If you decide to take part now, you can change your mind and drop out later. We will tell you if we learn new information that could make you change your mind about taking part in this research study.

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: February 2010

What should I do if I want to stop taking part in the study?

If you take part in this research study, and want to drop out, you should tell us. We will make sure that you stop the study safely. We will also talk to you about follow-up care, if needed.

It is possible that we will have to ask you to drop out before you finish the study. If this happens, we will tell you why. We will also help arrange other care for you, if needed.

Will I be paid to take part in this research study?

Yes; you will be paid \$30 for your participation in this study.

What will I have to pay for if I take part in this research study?

There are no costs to you or your family for any of the testing procedures to be performed.

What happens if I am injured as a result of taking part in this research study?

We will offer you the care needed to treat any injury that directly results from taking part in this research study. We reserve the right to bill your insurance company or other third parties, if appropriate, for the care you get for the injury. We will try to have these costs paid for, but you may be responsible for some of them. For example, if the care is billed to your insurer, you will be responsible for payment of any deductibles and co-payments required by your insurer.

Injuries sometimes happen in research even when no one is at fault. There are no plans to pay you or give you other compensation for an injury, should one occur. However, you are not giving up any of your legal rights by signing this form.

If you think you have been injured or have experienced a medical problem as a result of taking part in this research study, tell the person in charge of this study as soon as possible. The researcher's name and phone number are listed in the next section of this consent form.

If I have questions or concerns about this research study, whom can I call?

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: February 2010

You can call us with your questions or concerns. Our telephone numbers are listed below. Ask questions as often as you want.

Jeremy D. Schmahmann, MD is the person in charge of this research study. You can call him at 617-726-3216, Monday - Friday 10am to 5pm. You can also call Laura Horton at 617-726-3669, Monday - Friday 9am to 4pm with questions about this research study.

If you have questions about the scheduling of appointments or study visits, contact Laura Horton at 617-726-3669 or via email at lhorton2@partners.org.

If you want to speak with someone **not** directly involved in this research study, please contact the Partners Human Research Committee office. You can call them at 857 282-1900.

You can talk to them about:

- Your rights as a research subject
- Your concerns about the research
- A complaint about the research

Also, if you feel pressured to take part in this research study, or to continue with it, they want to know and can help.

If I take part in this research study, how will you protect my privacy?

During this research, identifiable information about your health will be collected. In the rest of this section, we refer to this information simply as "health information." In general, under federal law, health information is private. However, there are exceptions to this rule, and you should know who may be able to see, use, and share your health information for research and why they may need to do so.

In this study, we may collect health information about you from:

- Past, present, and future medical records
- Research procedures, including research office visits, tests, interviews, and questionnaires

Who may see, use, and share your identifiable health information and why they may need to do so:

- Partners research staff involved in this study
- The sponsor(s) of this study, and the people or groups it hires to help perform this research

Partners HealthCare System Research Consent Form

Subject Identification

General Template
Version Date: February 2010

- Other researchers and medical centers that are part of this study and their ethics boards
- A group that oversees the data (study information) and safety of this research
- Non-research staff within Partners who need this information to do their jobs (such as for treatment, payment (billing), or health care operations)
- The Partners ethics board that oversees the research and the Partners research quality improvement programs.
- People from organizations that provide independent accreditation and oversight of hospitals and research
- People or groups that we hire to do work for us, such as data storage companies, insurers, and lawyers
- Federal and state agencies (such as the Food and Drug Administration, the Department of Health and Human Services, the National Institutes of Health, and other US or foreign government bodies that oversee or review research)
- Public health and safety authorities (for example, if we learn information that could mean harm to you or others, we may need to report this, as required by law)
- Other:

Some people or groups who get your health information might not have to follow the same privacy rules that we follow. We share your health information only when we must, and we ask anyone who receives it from us to protect your privacy. However, once your information is shared outside Partners, we cannot promise that it will remain private.

Because research is an ongoing process, we cannot give you an exact date when we will either destroy or stop using or sharing your health information.

The results of this research study may be published in a medical book or journal, or used to teach others. However, your name or other identifying information **will not** be used for these purposes without your specific permission.

Your Privacy Rights

You have the right **not** to sign this form that allows us to use and share your health information for research; however, if you don't sign it, you can't take part in this research study.

You have the right to withdraw your permission for us to use or share your health information for this research study. If you want to withdraw your permission, you must notify the person in charge of this research study in writing. Once permission is withdrawn, you cannot continue to take part in the study.

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

General Template
Version Date: February 2010

Subject Identification

If you withdraw your permission, we will not be able to take back information that has already been used or shared with others.

You have the right to see and get a copy of your health information that is used or shared for treatment or for payment. To ask for this information, please contact the person in charge of this research study. You may only get such information after the research is finished.

Informed Consent and Authorization

Statement of Study Doctor or Person Obtaining Consent

- I have explained the research to the study subject.
- I have answered all questions about this research study to the best of my ability.

Study Doctor or Person Obtaining Consent

Date/Time

Statement of Person Giving Informed Consent and Authorization

- I have read this consent form.
- This research study has been explained to me, including risks and possible benefits (if any), other possible treatments or procedures, and other important things about the study.
- I have had the opportunity to ask questions.
- I understand the information given to me.

Signature of Subject:

I give my consent to take part in this research study and agree to allow my health information to be used and shared as described above.

Subject

Date/Time

**Partners HealthCare System
Research Consent Form**

Subject Identification

General Template
Version Date: December 2008

Consent Form Version: 03/06/2017



Anexo V

Verbal recall ORIGINAL	<p>Flower 22.76 – grows in the garden: tree (65), bush (14.12), grass (16.78).</p> <p>Robert 63.18 – boy's name: Stephen (13.29), Michael (198.33), Joseph (19.98).</p> <p>Courage 23.67 – virtue or trait: bravery (2.88), honesty (7.22), patience (15.37).</p> <p>Speak 187.18 – a way of communicating: shout (16.45), talk (855.00), sing (97.59).</p> <p>Yellow 33.80 – color: red (148.06), green (72.47), blue (102.39).</p>	<p>Snow 31.35 – a form of precipitation: rain, sleet, hail.</p> <p>Bus 74.18 - vehicle that transports people or things: truck, train, ship.</p> <p>Destiny 23.04 – concept regarding the future: intention, prediction, expectation.</p> <p>Run 350.55 – something we do with our legs: walk, jump, hop.</p> <p>Large 41.45 – describes the size of an object: small, big, tiny.</p>	<p>Village 33.57 – a place where people live: city, town, suburb.</p> <p>Mary 88.08 - girl's name: Joanne, Sally, Barbara.</p> <p>Happiness 24.49 – a positive emotion: love, pleasure, laughter.</p> <p>Answer 176.2 – something you may do in a conversation: respond, explain, listen.</p> <p>Square 31.76 – describes the shape of an object: triangle, round, oval.</p>	<p>Mountain 35.39 – something you can climb up: hill, ladder, tree.</p> <p>Paris 69.24 - city: London, Tokyo, Amsterdam.</p> <p>Violence 23.00 – a negative behavior: cruelty, anger, hostility.</p> <p>Sleep 227.94 - something you may do if you are tired: lie, rest, nap.</p> <p>Loud 39.82 –describes the quality of a sound: soft, highpitched, annoying.</p>
Verbal recall DIRECT TRANSLATE	<p>Flor 24.26 – crece en el jardín: arbol (25.20), arbusto (0.32), hierba (5.99).</p> <p>Roberto 21.74 – nombre de chico: Esteban (6.30), Miguel (138.31), Jose (443.40)</p> <p>Valor 70.89 – virtud o rasgo: valentia (5.36), honestidad (7.56), paciencia (15.44)</p> <p>Hablar 507.88 – manera de comunicacion: gritar (5.04), charlar (9.77), cantar (64.27).</p> <p>Amarillo 18.90 – color: rojo (34.97), verde (41.90), azul (35.60)</p>	<p>Nieve 20.79 – forma de precipitacion: lluvia, granizo, llovizna.</p> <p>Bus 2.84 – vehiculo que transporta personas o cosas: camion, tren, barco</p> <p>Destino 33.04 – concepto en relacion al futuro: proposito, prediccion, expectativa.</p> <p>Correr 31.51 – algo que haces con tus piernas: andar, saltar, patear.</p> <p>Grande 189.67 – describe el tamaño de un objeto: pequeño, largo, minuscúlo.</p>	<p>Aldea 6.30 – lugar donde vive la gente: ciudad, pueblo, suburbio.</p> <p>Maria 331.76 – nombre de chica: Alicia, Cristina, Laura.</p> <p>Felicidad 18.27 – emocion positiva: amor, placer, alegria.</p> <p>Responder 24.26 – algo que debes hacer en una conversacion: contestar, explicar, escuchar.</p> <p>Cuadrado 17.64 – describe la forma de un objeto: triangular, circular, ovalado.</p>	<p>Montaña 23.94 – algo que puedes escalar: colina, escalera, arbol.</p> <p>Paris 74.04 – ciudad: Londres, Tokio, Amsterdam.</p> <p>Violencia 69.64 – un comportamiento negativo: crueldad, ira, hostilidad.</p> <p>Dormir 55.14 – algo que debes hacer cuando estas cansado: tumbarse, descansar, dormir la siesta.</p> <p>Ruidoso 0.63 – describe la cualidad de un sonido: suave, irritante, agudo.</p>
Verbal recall SAME SPANISH FREQUENCY AND CATEGORY	<p>Flor 24.26 – crece en el jardín: arbol (25.20), arbusto (0.32), hierba (5.99).</p> <p>Marta 62.38 – nombre de chica: Lucía (17.64), Maria (331.76), Elena (32.45)</p> <p>Dignidad 24.26 – virtud o cualidad: valentia (5.36), honestidad (7.56), paciencia (15.44)</p> <p>Trabajar 196.28 – actividad humana: dormir (55.14), comer (127.60), jugar (138.94).</p> <p>Azul 35.60 – color: rojo (34.97), verde (41.90), amarillo (18.90)</p>	<p>Lluvia 24.57 – forma de precipitacion: nieve, granizo, llovizna.</p> <p>Tren 64.27 – vehiculo que transporta personas o cosas: camion, bus, barco.</p> <p>Destino 33.04 – concepto en relacion al futuro: proposito, prediccion, expectativa.</p> <p>Llegar 246.60 - alcanzar un lugar o algo: tocar, venir, seguir.</p> <p>Corto 41.27 – describe el tamaño de un objeto: pequeño, largo, minuscúlo.</p>	<p>Hogar 33.08 – lugar donde vive una familia: ciudad, pueblo, casa.</p> <p>Martin 88.22 – nombre de chico: Eduardo, Marcos, Jose.</p> <p>Felicidad 18.27 – emocion positiva: amor, placer, alegria.</p> <p>Pensar 143.30 – algo que se hace con la mente: cavilar, idear, recordar.</p> <p>Barato 32.14 – describe el precio de algo: caro, economico, rebajado.</p>	<p>Cielo 38.75 – donde estan las nubes y las estrellas: firmamento, aire, atmosfera.</p> <p>Paris 74.04 – ciudad: Londres, Tokio, Amsterdam.</p> <p>Angustia 22.68 – sentimiento negativo: depresion, ira, hostilidad.</p> <p>Seguir 183.05 – ir detras de algo o alguien: acosar, continuar, seguir, buscar.</p> <p>Caliente 35.60 – describe la temperatura de algo: frio, calido, helado.</p>

PISTAS E ÍTEMS DE ELECCION MULTIPLE PARA TEST DE RECUERDO VERBAL					
Palabra del test	Flor	Marta	Dignidad	Trabajar	Azul
Pista	Crecen en el jardín	Nombre de chica	Rasgo o cualidad	Actividad humana	Color
Ítems de elección múltiple	Árbol	Lucia	Valentía	Dormir	Rojo
	Arbusto	María	Dignidad	Comer	Verde
	Flor	Elena	Honestidad	Trabajar	Azul
	Hierba	Marta	Paciencia	Jugar	Amarillo

PISTAS E ÍTEMS DE ELECCION MULTIPLE PARA TEST DE RECUERDO VERBAL					
Palabra del test	Lluvia	Tren	Destino	Llegar	Corto
Pista	Forma de precipitación	Medio de transporte de personas o cosas	Concepto en relación al futuro	Alcanzar algo o un lugar	Describe el tamaño de un objeto
Ítems de elección múltiple	Nieve	Camión	Propósito	Tocar	Pequeño
	Granizo	Bus	Destino	Venir	Largo
	Lluvia	Barco	Predicción	Llegar	Corto
	Llovizna	Tren	Expectativa	Seguir	Enorme

PISTAS E ÍTEMS DE ELECCION MULTIPLE PARA TEST DE RECUERDO VERBAL					
Palabra del test	Hogar	Martin	Felicidad	Pensar	Barato
Pista	Lugar donde vive una familia	Nombre de chico	Emoción positiva	Algo que se hace con la mente	Describe el precio de algo
Ítems de elección múltiple	Apartamento	Eduardo	Amor	Cavilar	Caro
	Casa	Marcos	Felicidad	Idear	Económico
	Hogar	José	Placer	Pensar	Barato
	Chalet	Martin	Alegría	Recordar	Rebajado

PISTAS E ITEMS DE ELECCION MULTIPLE PARA TEST DE RECUERDO VERBAL					
Palabra del test	Cielo	Paris	Angustia	Seguir	Caliente
Pista	Lugar donde se encuentran las nubes y las estrellas	Ciudad	Sentimiento negativo	Ir detrás de algo o alguien	Describe la temperatura de algo
Ítems de elección múltiple	Firmamento	Londres	Depresión	Acosar	Frio
	Aire	Tokio	Angustia	Continuar	Cálido
	Cielo	Ámsterdam	Ira	Seguir	Caliente
	Atmosfera	Paris	Hostilidad	Buscar	Helado



ESCALA SINDROME COGNITIVO AFECTIVO / SINDROME DE SCHMAHMANN (CCAS-Escala)

VERSION 1A.

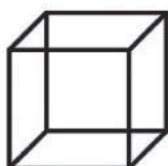
Identificador:

Fecha:

Anexo VII

FLUENCIA SEMÁNTICA Puntuación=total de palabras correctas (hasta un máximo de 26 palabras). Fallo si la puntuación es de 15 o menos.	PUNTUACION DIRECTA	CORRECTO=0 FALLO=1																														
Nombre todos los animales que pueda en un minuto (<i>Usar el espacio de abajo a la derecha para anotarlas</i>)	/26																															
FLUENCIA FONÉMICA Puntuación=total de palabras correctas (hasta un máximo de 19 palabras). Fallo si la puntuación es de 9 o menos.																																
Nombre todas las palabras que pueda en un minuto que empiecen por la letra "P". No están permitidos nombres propios de personas ni lugares (<i>Usar el espacio de abajo a la derecha para anotarlas</i>)	/19																															
CAMBIO DE CATEGORÍA Puntuación= número total de palabras correctas alternantes (hasta un máximo de 15 palabras). Fallo si la puntuación es de 9 o menos.																																
Nombre una verdura y luego una profesión o tipo de trabajo, y después otra verdura y otra profesión, y así continuamente. Diga tantas palabras como pueda en un minuto (<i>Usar el espacio de abajo a la derecha para anotarlas</i>)	/15																															
REGISTRO VERBAL Este test no se puntúa (La necesidad de 4 intentos para aprender 5 palabras suscita sospecha de afectación cerebral)																																
Recuerde las siguientes palabras. (<i>Leer las 5 palabras al ritmo de 1 palabra por segundo. El participante las repite una vez, y luego se las repetimos otra vez. Repetir los ensayos hasta que el sujeto recuerde las 5 palabras. Parar después de 4 intentos</i>) <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>[FLOR]</td> <td>[MARTA]</td> <td>[DIGNIDAD]</td> <td>[TRABAJAR]</td> <td>[AZUL]</td> </tr> <tr> <td>1er intento</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>2º intento</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>3er intento</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>4º intento</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>		[FLOR]	[MARTA]	[DIGNIDAD]	[TRABAJAR]	[AZUL]	1er intento	[]	[]	[]	[]	[]	2º intento	[]	[]	[]	[]	[]	3er intento	[]	[]	[]	[]	[]	4º intento	[]	[]	[]	[]	[]		
	[FLOR]	[MARTA]	[DIGNIDAD]	[TRABAJAR]	[AZUL]																											
1er intento	[]	[]	[]	[]	[]																											
2º intento	[]	[]	[]	[]	[]																											
3er intento	[]	[]	[]	[]	[]																											
4º intento	[]	[]	[]	[]	[]																											
SPAN DE DIGITOS DIRECTOS Puntuación=máxima serie de números correctamente repetidos. Fallo si la puntuación es de 5 o menos.																																
Repita los siguientes números. (<i>Leer en voz alta al ritmo de 1 palabra por segundo. Empezar en * y administrar los ítems anteriores si el sujeto falla al repetir</i>) 5-9 [] 4-8-7-0* [] 3-0-1-2-6-4 [] 2-0-5-6-9-7-3-8 [] 2-1-3 [] 1-6-9-2-5 [] 7-3-1-9-8-4-6 []	/8																															
SPAN DE DIGITOS INVERSOS Puntuación=máxima serie de números correctamente repetida. Fallo si la puntuación es de 3 o menos. Incapacidad para revertir si puntúa 0 en 2 dígitos.																																
Repita los siguientes números al revés (en orden inverso). (<i>Poner un ejemplo, y después empezar en *</i>) (ej., 5-8=8-5) *6-1 [] 3-8-2 [] 4-7-0-9 [] 6-5-2-8-1 [] 5-9-0-3-7-4 []	/6																															
CUBO (DIBUJO) Puntuación=15 puntos si están 12 líneas presentes y el diagrama es tridimensional. Si las 12 líneas no están presentes o el diagrama no es tridimensional, administrar "CUBO (COPIA)".																																
Dibuje un cubo –de seis caras-, que sea transparente o que se pueda ver a través de él (<i>Usar el espacio de abajo a la izquierda</i>)																																
CUBO (COPIA) Puntuación= 12 puntos, 1 por cada línea. Restar 1 punto si no es 3D, 1 punto por cada línea no dibujada, 1 punto por cada línea adicional >12. Fallo si la puntuación es de 11 o menos.																																
Copie el cubo que aparece en la PÁGINA 2. (<i>La pulcritud no se puntúa</i>)	/15																															

<p>RECUERDO VERBAL Espontáneo=3 puntos por palabra; Categoría=2 puntos; Elección múltiple=1 punto. Puntuación=puntos totales. Fallo si la puntuación es de 10 o menos. Incapacidad para recordar más de una palabra con elección múltiple suscita sospecha de afectación cerebral.</p> <p>¿Cuáles eran las palabras que antes le pedí que recordara? <i>(El sujeto recuerda las palabras aprendidas previamente. Usar las pistas y alternativas de opción múltiple de abajo a la izquierda si es necesario).</i></p> <p>[FLOR] [MARTA] [DIGNIDAD] [TRABAJAR] [AZUL]</p> <p>Recuerdo espontáneo: [] [] [] [] []</p> <p>Recuerdo con pista de categoría: [] [] [] [] []</p> <p>Recuerdo con elección múltiple: [] [] [] [] []</p>	/15	
<p>SEMEJANZAS Respuesta correcta (conceptual)= 2 puntos; Respuesta parcial (concreta)= 1 punto; Respuesta incorrecta/Sin respuesta = 0 puntos. Puntuación=puntos totales. Fallo si la puntuación es de 6 o menos. Ver parte inferior derecha.</p> <p>¿En qué se parecen las siguientes palabras? ¿Qué tienen en común entre ellas? <i>(Dar el ejemplo, y luego los ítems del test)</i></p> <p>(ej. Mesa/Silla = Muebles)</p> <p>1. Nariz/Oreja 2. Oveja/Elefante 3. Lago/Río 4. Avión/Motocicleta</p> <p>[/2] [/2] [/2] [/2]</p>	/8	
<p>GO NO-GO 2 puntos si no hay errores; 1 punto con un error; 0 puntos si hay dos o más errores. Puntuación=puntos totales. Fallo si la puntuación es de 0.</p> <p>Cuando yo golpee la mesa una vez, levante su dedo y vuelva a bajarlo otra vez. Cuando yo golpee la mesa dos veces, no haga nada <i>(Dar un ejemplo para cada condición para estar seguro de que el sujeto ha entendido las instrucciones)</i></p> <p>1-1-1-2-2-1-2-2-1-2-1-2-1-2-1</p>	/2	
<p>AFECTIVIDAD Puntuar con 6 puntos si ninguno está presente. Restar un punto por cada ítem presente. Fallo si la puntuación es de 4 o menos.</p> <p>El/la evaluador/a valora si lo siguiente está presente, incorporando la información del paciente y / o del cuidador):</p> <p>[] Dificultad para centrar la atención o en flexibilidad mental</p> <p>[] Labilidad emocional, emociones incongruentes, desesperación o depresión</p> <p>[] Muestra fácilmente sobrecarga sensorial o conductas de evitación</p> <p>[] Expresa pensamientos ilógicos o paranoias</p> <p>[] Falta de empatía, es apático/a, o tiene embotamiento afectivo</p> <p>[] Enfado o agresividad, irritable, desafiante, dificultad con las normas o límites sociales</p>	/6	
PUNTUACION TOTAL		
<p>Calcular la puntuación total (1ª columna) y el número total de test fallados (2ª columna)</p> <p>1 test fallado: posible CCAS</p> <p>2 o más test fallados: probable CCAS</p> <p>3 o más test fallados: certeza de CCAS</p>	/120	/10



Copie el cubo aquí

Tabla Anexo VIII. Datos normativos del rendimiento de la población general en fluencia semántica (animales) de la escala del CCAS

Nivel educativo		Grupos de edad				
		18-30	31-45	46-64	+ 65	Total
Estudios mínimos (≤ 8 años)						
Media		N.D.	21,33	19,67	17,78	19,17
D.T.			2,52	3,85	2,99	3,50
Centil	10		19,00	15,30	12,00	15,50
	25		19,00	16,25	16,00	16,25
	50		21,00	18,50	18,00	18,50
	75		-	23,25	21,00	21,00
	90		-	26,00	-	25,00
Estudios medios (9-12 años)						
Media		23	23,80	22,17	20,00	22,57
D.T.		-	1,93	3,55	4,24	3,11
Centil	10	-	21,00	19,00	16,00	19,00
	25	-	21,75	19,00	16,75	19,00
	50	23	24,50	21,50	19,00	23,00
	75	-	25,25	26,00	24,25	25,50
	90	-	26,00	-	-	26,00
Estudios superiores (13-18 años)						
Media		22,16	21,82	23,36	N.D.	22,27
D.T.		4,45	3,70	2,767		3,81
Centil	10	16,00	16,30	20,00		17,00
	25	18,00	18,00	20,00		20,00
	50	25,00	21,50	24,00		22,50
	75	26,00	26,00	26,00		26,00
	90	26,00	26,00	26,00		26,00
Estudios doctorado (≥ 19 años)						
Media		22,63	24,67	N.D.	N.D.	23,71
D.T.		3,58	2,062			2,97
Centil	10	16,00	21,00			19,20
	25	20,25	22,50			21,50
	50	23,00	26,00			26,00
	75	26,00	26,00			26,00
	90	-				26,00

Tabla Anexo IX. Datos normativos del rendimiento de la población general en fluencia fonológica (letra P) de la escala del CCAS

Nivel educativo		Grupos de edad				
		18-30	31-45	46-64	+ 65	Total
Estudios mínimos (≤ 8 años)						
Media		N.D.	12,33	14,67	11,78	13,29
D.T.			3,22	4,01	3,96	4,01
Centil	10		10,00	8,00	6,00	8,00
	25		10,00	11,25	8,50	10,00
	50		11,00	15,50	11,00	14,00
	75		-	18,00	15,00	16,75
	90		-	19,00	-	18,50
Estudios medios (9-12 años)						
Media		13	17,20	16,17	15,00	16,29
D.T.		-	2,57	2,86	2,83	2,74
Centil	10	-	12,20	11,00	13,00	12,20
	25	-	15,50	14,00	13,00	13,50
	50	13	19,00	17,00	14,00	17,00
	75	-	19,00	18,25	18,00	19,00
	90	-	19,00	-	-	19,00
Estudios superiores (13-18 años)						
Media		15,63	16,32	17,00	N.D.	16,21
D.T.		3,00	2,64	2,15		2,69
Centil	10	11,00	11,30	14,00		12,00
	25	13,00	15,00	14,00		14,00
	50	16,00	16,50	18,00		17,00
	75	19,00	19,00	19,00		19,00
	90	19,00	19,00	19,00		19,00
Estudios doctorado (≥ 19 años)						
Media		15,25	17,89	N.D.	N.D.	16,65
D.T.		2,71	1,537			2,50
Centil	10	11,00	15,00			13,40
	25	14,00	16,50			14,50
	50	14,50	19,00			17,00
	75	18,25	19,00			19,00
	90	-	-			19,00

Tabla Anexo X. Datos normativos del rendimiento de la población general en fluencia alternante (verdura/profesión) de la escala del CCAS

Nivel educativo		Grupos de edad				
		18-30	31-45	46-64	+ 65	Total
Estudios mínimos (≤ 8 años)						
Media		N.D.	10,33	12,17	12,33	12,00
D.T.			2,89	1,53	2,29	2,02
Centil	10		7,00	10,00	8,00	9,00
	25		7,00	11,25	10,50	11,00
	50		12,00	12,00	13,00	12,00
	75		-	13,50	14,00	14,00
	90		-	14,70	-	14,50
Estudios medios (9-12 años)						
Media		14	13,50	13,83	12,25	13,38
D.T.		-	2,92	3,66	1,89	2,84
Centil	10	-	6,60	7,00	11,00	7,80
	25	-	12,00	12,25	11,00	12,00
	50	14	15,00	14,50	11,50	15,00
	75	-	15,00	15,75	14,25	15,00
	90	-	15,00	-	-	15,00
Estudios superiores (13-18 años)						
Media		12,42	13,64	14,18	N.D.	13,31
D.T.		2,39	1,50	0,98		1,91
Centil	10	9,00	11,30	12,20		10,00
	25	10,00	12,75	14,00		12,00
	50	12,00	14,00	14,00		14,00
	75	15,00	15,00	15,00		15,00
	90	15,00	15,00	15,00		15,00
Estudios doctorado (≥ 19 años)						
Media		13,88	14,89	N.D.	N.D.	14,41
D.T.		2,03	0,33			1,46
Centil	10	9,00	14,00			13,00
	25	14,00	15,00			14,00
	50	14,50	15,00			15,00
	75	15,00	15,00			15,00
	90	-	-			15,00

Tabla Anexo XI. Datos normativos del rendimiento de la población general en dígitos directos de la escala del CCAS

Nivel educativo		Grupos de edad				
		18-30	31-45	46-64	+ 65	Total
Estudios mínimos (≤ 8 años)						
Media		N.D.	6,67	5,83	6,00	6,00
D.T.			1,16	0,84	0,71	0,83
Centil	10		6,00	4,30	5,00	5,00
	25		6,00	5,25	5,50	6,00
	50		6,00	6,00	6,00	6,00
	75		-	6,00	6,50	6,00
	90		-	7,00	-	7,00
Estudios medios (9-12 años)						
Media		6	6,70	6,33	6,00	6,43
D.T.		-	0,95	1,21	1,56	1,03
Centil	10	-	6,00	5,00	5,00	5,00
	25	-	6,00	5,00	5,00	6,00
	50	6	6,00	6,50	6,00	6,00
	75	-	8,00	7,25	7,00	7,00
	90	-	8,00	-	-	8,00
Estudios superiores (13-18 años)						
Media		6,79	6,82	7,00	N.D.	6,85
D.T.		0,86	0,80	1,00		0,85
Centil	10	6,00	6,00	6,00		6,00
	25	6,00	6,00	6,00		6,00
	50	7,00	7,00	7,00		7,00
	75	8,00	7,00	8,00		8,00
	90	8,00	8,00	8,00		8,00
Estudios doctorado (≥ 19 años)						
Media		7,00	7,33	N.D.	N.D.	7,18
D.T.		0,93	0,87			0,88
Centil	10	6,00	6,00			6,00
	25	6,00	6,50			6,00
	50	7,00	8,00			7,00
	75	8,00	8,00			8,00
	90	-	-			8,00

Tabla Anexo XII. Datos normativos del rendimiento de la población general en dígitos inversos de la escala del CCAS

Nivel educativo		Grupos de edad				
		18-30	31-45	46-64	+ 65	Total
Estudios mínimos (≤ 8 años)						
Media		N.D.	5,00	4,75	4,11	4,54
D.T.			1,00	1,06	0,93	1,02
Centil	10		4,00	3,30	3,00	3,00
	25		4,00	4,00	3,50	4,00
	50		5,00	4,50	4,00	4,00
	75		-	6,00	4,50	5,75
	90		-	6,00	-	6,00
Estudios medios (9-12 años)						
Media		5	4,80	5,17	4,00	4,76
D.T.		-	0,92	0,75	0,00	0,83
Centil	10	-	4,00	4,00	4,00	4,00
	25	-	4,00	4,75	4,00	4,00
	50	5	4,50	5,00	4,00	5,00
	75	-	6,00	6,00	4,00	5,50
	90	-	6,00	-	4,00	6,00
Estudios superiores (13-18 años)						
Media		5,26	5,18	5,00	N.D.	5,17
D.T.		0,87	0,85	0,78		0,83
Centil	10	4,00	4,00	4,00		4,00
	25	5,00	4,00	4,00		5,00
	50	5,00	5,00	5,00		5,00
	75	6,00	6,00	6,00		6,00
	90	6,00	6,00	6,00		6,00
Estudios doctorado (≥ 19 años)						
Media		5,25	5,22	N.D.	N.D.	5,24
D.T.		0,71	0,83			0,75
Centil	10	4,00	4,00			4,00
	25	5,00	4,50			5,00
	50	5,00	5,00			5,00
	75	6,00	6,00			6,00
	90	-	-			6,00

Tabla Anexo XIII. Datos normativos del rendimiento de la población general en recuerdo verbal (flor/Marta/dignidad/trabajar/azul) de la escala del CCAS

Nivel educativo		Grupos de edad				
		18-30	31-45	46-64	+ 65	Total
Estudios mínimos (≤ 8 años)						
Media		N.D.	12,33	9,58	6,89	8,92
D.T.			2,08	2,78	2,21	3,02
Centil	10		10,00	5,30	4,00	5,00
	25		10,00	7,50	5,00	6,25
	50		13,00	9,50	7,00	9,00
	75		-	11,00	8,50	11,00
	90		-	14,00	-	14,00
Estudios medios (9-12 años)						
Media		12	12,80	10,00	11,00	11,62
D.T.		-	2,39	3,29	4,62	3,17
Centil	10	-	8,10	5,00	7,00	7,00
	25	-	12,00	7,25	7,00	8,50
	50	12	13,50	10,50	11,00	13,00
	75	-	14,25	12,50	15,00	14,00
	90	-	15,00	-	-	15,00
Estudios superiores (13-18 años)						
Media		13,37	11,77	12,91	N.D.	12,60
D.T.		2,14	2,67	1,70		2,38
Centil	10	11,00	7,30	9,40		9,00
	25	12,00	9,00	12,00		11,00
	50	14,00	12,50	14,00		13,00
	75	15,00	14,25	14,00		15,00
	90	15,00	15,00	14,00		15,00
Estudios doctorado (≥ 19 años)						
Media		13,00	13,89	N.D.	N.D.	13,47
D.T.		2,39	1,54			1,97
Centil	10	8,00	11,00			10,40
	25	11,50	12,50			12,50
	50	14,00	15,00			14,00
	75	14,75	15,00			15,00
	90	-	-			15,00

Tabla Anexa XIV. Correlación de las puntuaciones de las subescalas con edad, nivel educativo y puntuación SARA para el grupo preatáxico y atáxico conjuntamente

	Edad		Nivel educativo		SARA	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Fluencia semántica	-0.573	0.010	0.635	0.004	-0.608	0.006
Fluencia fonológica	-0.079	0.386	0.316	0.117	-0.395	0.065
Fluencia alternante	-0.486	0.028	0.526	0.018	-0.395	0.065
Span Dígitos Directos	-0.616	0.006	0.767	<0.001	-0.290	0.138
Span Dígitos Inversos	-0.544	0.015	0.726	0.001	-0.640	0.004
Cubo	-0.537	0.016	0.562	0.012	-0.721	0.001
Recuerdo verbal	-0.554	0.013	0.175	0.259	-0.053	0.423
Semejanzas	-0.305	0.125	0.409	0.058	-0.302	0.128
Go-NoGo	-0.314	0.118	0.432	0.047	-0.215	0.212
Afectividad	-0.242	0.183	0.539	0.016	-0.244	0.181
TOTAL	-0.620	0.005	0.665	0.002	-0.520	0.019



Tabla anexa xv. Modelo de tabla de contingencia e índices calculados

	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla CCAS scale	Verdadero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)	Total positivos
No falla escala	Falso Negativo (FN)	Verdadero Negativo (VN)	Total negativos
	Total con CCAS	Total sin CCAS	

Sensibilidad = $VP / (VP + FN)$ [Verdaderos positivos / total con CCAS]

Especificidad = $VN / (VN + FP)$ [Verdaderos negativos / total sin CCAS]

Valor predictivo positivo (VPP) = $VP / (VP + FP)$ [Verdaderos positivos / total positivos]

Valor predictivo negativo (VPN) = $VN / (VN + FN)$ [Verdaderos negativos / total negativos]

Razón de verosimilitud para un resultado positivo = $Sensibilidad / (1 - Especificidad)$

Razón de verosimilitud para un resultado negativo = $Especificidad / (1 - Sensibilidad)$

Tablas de contingencia para los tres puntos de corte propuestos en la escala original, para grupo de preatáxicos, atáxicos y total

Punto de corte 1: SOSPECHA DE CCAS

Fase preatáxica N = 7	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 1 CCAS scale	7	3	10
No falla escala	0	4	4
	7	7	

Sensibilidad:100%

VPP:70%

Especificidad:57%

VPN: 100%

Fase atáxica N = 14	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 1 CCAS scale	14	12	26
No falla escala	0	2	2
	14	14	

Sensibilidad: 100 %

P: 54%

Especificidad: 14%

N: 100%

TODAS LAS FASES SCA36 N = 21	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 1 CCAS scale	21	15	36
No falla escala	0	6	6
	21	21	

Sensibilidad:100%

VPP:58%

Especificidad:28%

VPN: 100%

Punto de corte 2: PROBABLE CCAS

Fase preatáxica N = 9	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 2 CCAS scale	4	0	4
No falla escala	3	7	10
	7	7	

Sensibilidad: 57% VPP: 100%

Especificidad: 100% VPN: 100%

Fase atáxica N = 14	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 2 CCAS scale	14	8	22
No falla escala	0	6	6
	14	14	

Sensibilidad: 100% VPP: 64%

Especificidad: 43% VPN: 100%

TODAS LAS FASES SCA36 N = 21	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 2 CCAS scale	18	8	26
No falla escala	3	13	16
	21	21	

Sensibilidad: 86% VPP: 69%

Especificidad: 62% VPN: 81%

Punto de corte 3: CERTEZA DE CCAS

Fase preatáxica N = 9	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 3 CCAS scale	3	0	3
No falla escala	4	7	11
	7	7	

Sensibilidad: 43% VPP: 100%

Especificidad: 100% VPN: 64%

Fase atáxica N = 14	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 3 CCAS scale	11	4	15
No falla escala	3	10	13
	14	14	

Sensibilidad: 79% VPP: 73%

Especificidad: 71% VPN: 77%

TODAS LAS FASES SCA36 N = 21	Con CCAS	Sin CCAS	
Falla 3 CCAS scale	14	4	18
No falla escala	7	17	24
	21	21	

Sensibilidad: 67% VPP: 78%

Especificidad: 81% VPN: 71%



