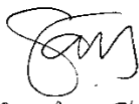
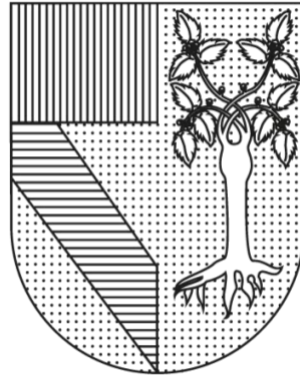


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA


Vo. Bo. Elizabeth Handayani
Baeza
23-jul-2020


Vo. Bo. Ana Shizue
Aoki Morante
27/julio/2020



Planeación visoespacial en la etapa temprana de la enfermedad de Huntington: un análisis de morfometría basada en vóxel

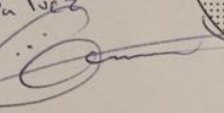
TESIS PROFESIONAL
QUE PRESENTA
JESÚS CALDERÓN VILLALÓN
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
NEUROPSICOLOGÍA

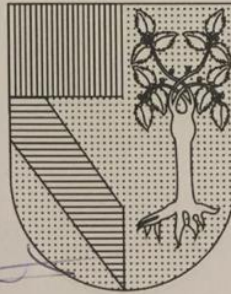
DIRECTOR DE TESIS: DR. VÍCTOR HUGO GÁLVEZ ZÚÑIGA

UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA


Vo. Bc. Elizabeth Mandujano
Bucay
23-jul-2020

Vo. Bc. Víctor
Hugo Gálvez
Zúñiga 



**Planeación visoespacial en la etapa temprana de la
enfermedad de Huntington: un análisis de morfometría
basada en vóxel**

TESIS PROFESIONAL

QUE PRESENTA

JESÚS CALDERÓN VILLALÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA

EN

NEUROPSICOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. VÍCTOR HUGO GÁLVEZ ZÚÑIGA

CIUDAD DE MÉXICO

2020

Tabla de contenido

Resumen	6
Introducción	7
Marco teórico	9
Enfermedad de Huntington (EH)	9
Características clínicas de la enfermedad de Huntington	10
Características neuroanatómicas de la enfermedad de Huntington	10
Características motoras en EH	10
Características psiquiátricas en EH	11
Características cognitivas en EH	11
Morfometría basada en voxel (VBM) para el análisis de sustancia gris por imágenes de resonancia magnética (RMI)	12
Análisis estadísticos utilizados en VBM	14
Aspectos básicos de la cognición visual	15
Cognición visual en EH	17
Planeación visoespacial	19
Planeación visoespacial en EH	20
Método	22
Planteamiento del problema	22
Pregunta de investigación	22
Hipótesis	22
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Lugar	23
Población	24
Muestra	24
Instrumentos	24
Stockings of Cambridge (SOC)-Subprueba de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)	25
Procedimiento	26
Análisis estadísticos	28
Aspectos éticos	30
Resultados	32
Resultados de pruebas cognitivas/conductuales	32
Diferencias de sustancia gris en pacientes EH y sujetos control	33
Áreas del encéfalo que correlacionaron con el desempeño de los pacientes en SOC	35

<i>Discusión</i>	38
Desempeño en PV en pacientes con EH en etapas tempranas	38
Sustancia gris en pacientes con EH en etapas tempranas	39
Correlación entre déficits en PV de pacientes EH con la sustancia gris de sus cerebros	39
Hipótesis neuroanatómica-funcional	41
Conclusiones	43
Alcances y limitaciones	43
<i>Referencias</i>	44
<i>Anexos</i>	53
Agradecimientos	58

*Dedicado a Dios y a mis padres
por su amor incondicional*

Resumen

La enfermedad de Huntington (EH) es un padecimiento neurodegenerativo en el que se ven afectados dominios cognitivos, particularmente la planeación visoespacial (PV). Sin embargo, se desconoce el sustrato neurológico de los déficits asociados a este dominio. La PV está compuesta por dos componentes: uno ejecutivo (de planeación), relacionado con áreas cerebrales corticales anteriores (frontales), y uno visoespacial, relacionado con áreas corticales posteriores (occipito-temporo-parietales). El objetivo es describir, por morfometría basada en vóxel (VBM), la relación entre los déficits en la PV de pacientes EH con la reducción de sustancia gris del encéfalo. La muestra estuvo compuesta por 22 pacientes EH en etapas tempranas y 22 sujetos control. Se analizó la *precisión y eficiencia* de PV con la tarea de *Stockings of Cambridge* (SOC) y la sustancia gris por imágenes T1 de resonancia magnética estructural. Se detectó menor *precisión y eficiencia* en los pacientes con EH en comparación a los sujetos control; al igual que reducción de la sustancia gris en corteza occipital y áreas de asociación visual. Además, se encontró una correlación en la *precisión y eficiencia* en SOC con la disminución de sustancia gris de los pacientes. Se identificó que las áreas corticales posteriores que correlacionaron con el desempeño de PV, son partes de la vía visual del *¿qué?* y del *¿dónde?*. Además, el desempeño en SOC está relacionado con la participación de áreas anteriores como el área del cíngulo, la cual es parte de una red atencional involucrada con la detección de errores.

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) es un padecimiento crónico neurodegenerativo para el cual no hay cura; esto la vuelve de interés como objeto de investigación para identificar los biomarcadores más sensibles de detección y progresión de la enfermedad (Kandel et al., 2013; Mehrabi et al., 2016; The Huntington disease collaborative research group, 1993; Sturrock & Leavitt, 2010), así como de marcadores cognitivos (Lawrence et al., 1998; Neri-Nani et al., 2016; Paulsen, 2011) que permitan describir las regiones corticales susceptibles al patrón neurodegenerativo, incluso antes del debut clínico, con el objetivo de establecerlas como potenciales dianas terapéuticas que busquen preservar su estructura y funcionamiento.

Los marcadores cognitivos para explorar en pacientes EH se miden a través de distintos instrumentos que detectan y monitorean dominios específicos, particularmente de aquellos que resulten sensibles a los déficits en cognición visual (Aguilar-Navarro et al., 2017; Robbins et al., 1994) y PV (Mörkl et al., 2016; Unschuld et al., 2013; Watkins et al., 2000), característicos durante etapas clínicas tempranas de esta enfermedad.

Entre los principales déficits en cognición visual y ejecutivos reportados al inicio de la enfermedad se encuentran los relacionados con la PV, un dominio que implica la identificación y organización de pasos y elementos necesarios para llevar a cabo una intención o lograr un objetivo (Lezak et al., 2012), en tareas que tienen propiedades visualmente detectables (Albrecht & Ragni, 2014; Lezak et al., 2012). La PV se encuentra implicada directamente en las actividades de la vida diaria del paciente, como la conducción automovilística, la preparación de recetas de cocina, la organización de objetos en un espacio, el dibujo, escritura, etc.

Sin embargo, aún no se esclarece si los déficits en la PV en la EH tienen una naturaleza ejecutiva (de planeación) relacionada con áreas anteriores de la corteza cerebral (frontales), o una naturaleza genuinamente visoespacial, vinculada mayormente con regiones

posteriores (occipito-temporo-parietales) (Shallice, 1982). Se sugiere que, a nivel de la corteza cerebral, las áreas del polo occipital son aquellas que presentan la principal reducción y, conforme la enfermedad progresa, se comprometen las regiones prefrontales (Dogan et al., 2013; Johnson et al., 2019; Ramirez-Garcia et al., 2019). Sin embargo, lo anterior resulta contraintuitivo con el perfil cognitivo tradicional de pacientes EH, el cual propone que los déficits ejecutivos, delegados al funcionamiento de la corteza prefrontal, son los principales durante el debut de la enfermedad (Dumas et al., 2013; Julio et al, 2019; Novak & Tabrizi, 2011; Wiecki et al., 2016).

Recientes técnicas en neuroimagen permiten caracterizar cuantitativamente la sustancia gris encefálica susceptible a los primeros cambios, tanto estructurales como funcionales, de forma no invasiva y con una resolución espacial precisa. Entre estas técnicas, el presente estudio utiliza la VBM para analizar la sustancia gris de los cerebros de todos los participantes a través de imágenes obtenidas por Resonancia Magnética Estructural (MRI). Así, la VBM permitirá esclarecer en esta investigación qué áreas muestran una reducción significativa en la sustancia gris de pacientes con EH en etapas tempranas, en comparación a un grupo control sano, y cuáles correlacionan con el desempeño de una tarea que mide PV.

Por lo tanto, el propósito de esta investigación es caracterizar el desempeño relacionado con la PV de pacientes con EH de inicio temprano e identificar por técnicas de neuroimagen las regiones de sustancia gris encefálica que correlacionan con este desempeño, esto con la intención de dilucidar si éste se asocia con regiones prefrontales de dominio ejecutivo, o regiones occipito-temporo-parietales de dominio visoespacial. Esto permitirá identificar el principal componente involucrado en los déficits PV (visoespacial o ejecutivo), además de servir como método auxiliar para el seguimiento en la progresión de la EH y como un objetivo en el plan de intervención neuropsicológica.

Marco teórico

Enfermedad de Huntington (EH)

En este capítulo se describe la EH, la cual es un padecimiento crónico-neurodegenerativo cuyo debut clínico se detecta en promedio durante la adultez media (40-65 años). Los pacientes EH progresan con sintomatología motora, cognitiva y comportamental incompatibles en etapas avanzadas para llevar una vida autónoma y, por consecuencia, dependientes de los cuidados brindados por familiares y cuidadores primarios (Bates et al., 2015). La enfermedad es de etiología genética, con un patrón de herencia autosómica dominante monogénica, causada por una sobreexpansión de la secuencia del trinucleótido CAG en el exón 1, localizado en el brazo corto del cromosoma 4p16.3, el cual codifica la cadena poliglutamínica que sintetiza la proteína “huntingtina” (The Huntington disease collaborative research group, 1993; Sturrock & Leavitt, 2010).

Usualmente, el alelo en este cromosoma tiene entre 10 y 35 tripletes CAG, no obstante, pacientes EH presentan un aumento que va desde 36 a 60 tripletes, encontrando pacientes con un número de repetidos mayor a 60, quienes se consideran de tipo juvenil, ya que debutan con las manifestaciones clínicas desde las dos primeras décadas de la vida (Migliore et al., 2019; Sturrock & Leavitt, 2010) (tabla 1).

Tabla 1.

Grado del desarrollo de la enfermedad según las repeticiones de CAG

Repeticiones CAG	Clasificación	Resultado
27-35	Alelos intermedios	La presentación de síntomas es marginal o nula; sin embargo, la próxima generación tiene riesgo de padecer la enfermedad.
36-39	Baja penetrancia	Existe la posibilidad de presentar las manifestaciones clínicas en edades avanzadas, aunque se ha descubierto que otros factores pueden adelantar la edad de aparición.

>39	Penetrancia total (100%)	El paciente desarrollará la enfermedad de Huntington.
>80	Alelos expandidos	Aparición de las manifestaciones clínicas a temprana edad (antes de los 12 años).

Características clínicas de la enfermedad de Huntington

A continuación, se describen las características clínicas de la EH, particularmente las variables cognitivas de principal interés para este estudio: planeación, cognición visual y PV.

Características neuroanatómicas de la enfermedad de Huntington

Se ha encontrado que la progresión de la EH inicia principalmente los núcleos basales, amígdala, tálamo, ínsula y regiones occipitales; el deterioro es más pronunciado conforme avanzan los síntomas disminuyendo áreas premotoras, cinguladas, fronto, temporo-parietales e inferiores frontales (Dogan et al., 2013). En un estudio de dos mediciones (antes y después de 16 meses), realizado en una muestra que estaba en etapa I y II (consideradas etapas tempranas de EH) según la escala Total Functional Capacity (CFT) scale (Shoulson & Fahn, 1979), se observó en la primera medición que la principal degeneración fue el lóbulo occipital, seguido del frontal, temporal y parietal hasta los 16 meses (Ramirez-Garcia et al., 2019). En otro estudio se ha encontrado la reducción significativa del lóbulo occipital, lóbulo parietal y corteza sensoriomotora (Rosas et al., 2008).

Características motoras en EH

Existen dos componentes motores alterados en la EH, estos se observan tanto en el movimiento involuntario como en el voluntario. El movimiento involuntario más común de la EH es denominado “corea”, caracterizado por movimientos arrítmicos, rápidos, irregulares, incoordinados e incesantes que afectan cualquier parte del cuerpo, presentándose desde las

primeras etapas de la enfermedad. Además, la EH se caracteriza por bradicinesia y rigidez, observada normalmente en etapas más avanzadas de la enfermedad (Neri-Nani et al., 2016; Sturrock & Leavitt, 2010).

En cuanto a los movimientos voluntarios, se presenta una marcha atáxica, disartria y disfagia (Neri-Nani et al., 2016; Sturrock & Leavitt, 2010). También se han descrito dificultades en la iniciación y supresión de los movimientos oculares sacádicos que están ampliados en pacientes con mayor severidad (Rodríguez-Labrada et al., 2012; Sturrock & Leavitt, 2010). En cuanto al habla, se muestra un insuficiente aporte respiratorio, irregularidades en la prosodia, aumento en la latencia para responder y articular (Boll et al., 2008).

Características psiquiátricas en EH

Las características psiquiátricas se pueden encontrar desde etapas prodrómicas, vinculadas principalmente con síntomas de depresión, los cuales pueden estar acompañados por agresión, irritabilidad, apatía, desórdenes afectivos, ansiedad y síntomas psicóticos, además de impulsividad, falta de control emocional y de empatía (Neri-Nani et al., 2016; Paoli et al., 2017).

Características cognitivas en EH

Los déficits cognitivos en pacientes con EH suelen ser variados; existe la propuesta de que incluso se presentan antes de las primeras alteraciones motoras, aunque, también existen casos en los que estos déficits aparecen hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Aun así, regularmente, durante momentos tempranos, se observan fallas en la estimación temporal, en la velocidad de procesamiento cognitivo, en el reconocimiento de emociones, en la recuperación de información de la memoria explícita, en el aprendizaje psicomotor (memoria

implícita), procesos atencionales y en funciones ejecutivas (Paulsen, 2011). Con la progresión de la enfermedad, los dominios mencionados comienzan a deteriorarse en mayor medida, sobre todo en las alteraciones psicomotoras, en las dificultades para la evocación del recuerdo, en el retardo en la adquisición de memoria, en el deterioro en las funciones ejecutivas, en las complicaciones con las habilidades verbales y en los procesos visoespaciales (Neri-Nani et al., 2016). En cuanto a las funciones visoespaciales, se han descrito déficits en etapas tempranas de la enfermedad en habilidades visoperceptivas (Coppen et al., 2018a; Coppen et al., 2019; Gómez-Tortosa et al., 1996), memoria espacial y de trabajo visual (Lange et al., 1995; Lawrence et al., 2000; Wahlin et al., 2007), así como PV (Lange et al., 1995). A su vez, las habilidades visoconstructivas se han visto deterioradas en etapas tardías (Coppen et al., 2018a; Coppen et al., 2019; Gómez-Tortosa et al., 1996). Sin embargo, la heterogeneidad de instrumentos utilizados y definiciones conceptuales han complicado llegar a un consenso único para el perfil cognitivo en la enfermedad. Ligado a esto, la evidencia muestra incongruencia en la temporalidad de aparición de síntomas cognitivos relacionados con los dominios visuales. Además, esta búsqueda se vuelve más complicada puesto que cada uno de ellos tiene distintos subdominios o componentes, por ejemplo, la PV tiene uno ejecutivo y uno visoespacial (Shallice, 1982).

Morfometría basada en vóxel (VBM) para el análisis de sustancia gris por imágenes de resonancia magnética (RMI)

En el estudio de distintas patologías, sobre todo aquellas que son neurodegenerativas, el conocimiento de la pérdida de sustancia gris es un dato muy importante que permite la comprensión de las regiones corticales y, contingentemente, aquellos procesos cognitivos relacionados con esas regiones. La VBM, en primera instancia, ha sido útil para identificar diferencias en la sustancia gris de dos grupos de pacientes (Ashburner & Friston, 2001).

Además, la naturaleza en la técnica ha permitido su utilización para hacer correlaciones entre mediciones conductuales y la sustancia gris (Mechelli et al., 2005).

El proceso de análisis inicia con el aislamiento del cerebro de las imágenes RMI, pues estas incluyen cráneo y cuello, esto hará que los análisis se hagan exclusivamente en el encéfalo. Después las imágenes se colocan en un mismo espacio estereotáxico, puesto que las imágenes obtenidas del resonador se encuentran en coordenadas distintas, que se logra concatenando la imagen con un atlas estandarizado de cerebros (por ejemplo: GM ICMB-152). Posteriormente, se consideran las diferencias de forma no-lineales globales, el cual es un paso que implica la estimación de los coeficientes de las funciones base, que minimiza la diferencia residual entre la imagen y el “*template*” (Ashburner & Friston, 2000).

Se continúa con la segmentación, donde la imagen se divide en otras tres, una de sustancia gris, de sustancia blanca y de fluido cerebroespinal, a través de los *Bayesian priors* que codifica el conocimiento de la distribución de tejidos en sujetos normales con un análisis de la intensidad de vóxeles, a través de características propias de los distintos tipos de tejidos. Después se aplica un proceso llamado modulación, el cual se utiliza con el objetivo de compensar el efecto de la normalización espacial, aquella que normalmente causa pérdida del volumen de algunos tejidos. La compensación se logra a través de la multiplicación de la sustancia gris espacialmente normalizada por el volumen relativo antes y después de la normalización. Esto causa que el volumen antes y después de la normalización sea igual (Good et al., 2001; Mechelli et al., 2005).

Por último, las imágenes anteriormente segmentadas ahora son “suavizadas” por medio del kernel Gaussiano isotrópico; esto asegura que se obtenga el promedio de sustancia gris y sustancia blanca en cada vóxel, además representa los datos de forma más normalmente distribuida, aumentando la validez de las pruebas estadísticas paramétricas;

también, el suavizado compensa la naturaleza inexacta de la normalización espacial (Figura 1; Good et al., 2001; Mechelli et al., 2005).

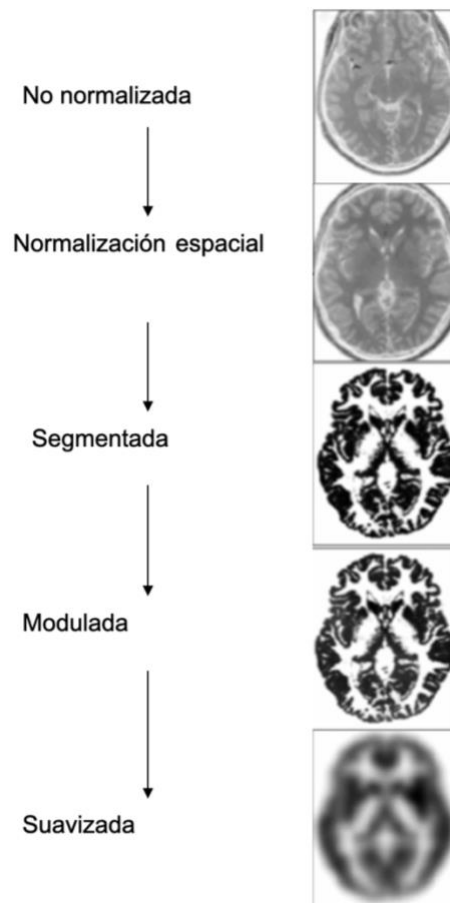


Figura 1. Preprocesamiento para imágenes RMI en VBM.

Análisis estadísticos utilizados en VBM

Para el análisis estadístico inferencial, es necesario realizar una matriz de datos, donde se representan los contrastes entre grupos que se van a realizar, los cuales resultan en comparaciones o correlaciones (Ashburner & Friston, 2000)(ver figura 2).

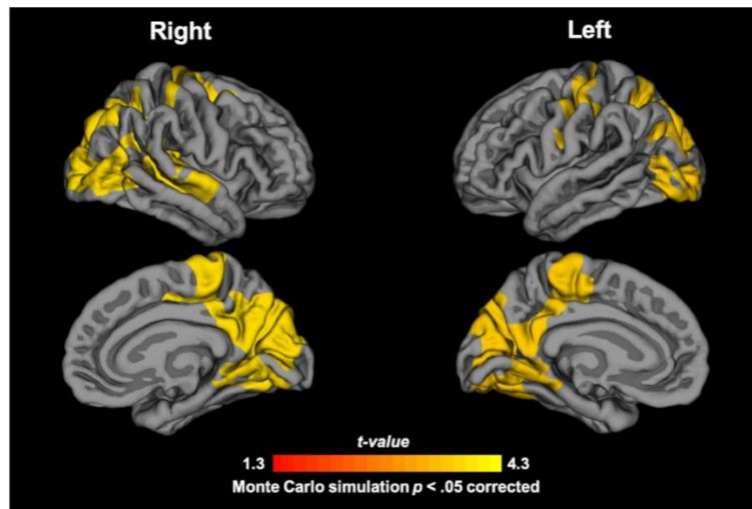


Figura 2. Ejemplo de imagen de comparación de sustancia gris entre sujetos control y sujetos experimentales en EH. Adaptada de Ramirez et al. (2019).

Se realiza un análisis estadístico “*voxel-wise*” (Ashburner & Friston, 2000). Este tipo de análisis está basado en el modelo lineal general. El resultado son mapas estadísticos donde se marcan las diferencias significativas de cada diferencia de vóxeles o las relaciones significativas dependiendo de las condiciones que se hayan impuesto en la matriz de datos. Estas múltiples comparaciones necesitan ser corregidas; por lo tanto, se necesitan hacer permutaciones a través de la “*Theory of Random Fields*”. Esta corrección, en el caso de “*Threshold-Free Cluster Enhancement*”, se realiza obteniendo la máxima local del estadístico T de cada “*cluster*”, lo que hará que dependiendo del suavizado se identifiquen áreas más pequeñas o más grandes, así mismo cuáles sí son estadísticamente significativas y cuáles no.

Aspectos básicos de la cognición visual

La cognición visual es el dominio cognitivo que se encarga del procesamiento de los estímulos visuales (Coppen et al., 2018b). El correlato neurológico es amplio: comienza en la vía visual desde la retina, la cual enviará la información a través del nervio y tracto ópticos; esta información desembocará en el núcleo geniculado lateral del tálamo que, a través de proyecciones llamadas radiación óptica, conectará con la corteza visual primaria (V1 o área

17 de Brodmann). Entonces, la información se dirigirá hacia áreas de asociación, encargadas de la discriminación del color, percepción del movimiento, profundidad y contraste. La primera de estas áreas es la corteza visual secundaria (V2 o área de Brodmann 18), que específicamente está involucrada en la percepción del color y la orientación de las líneas (Coppen et al., 2018b).

El procesamiento visual continuará en dos vías distintas, la primera es la vía ventral o del “¿qué?” que se relaciona con el reconocimiento de objetos, caras, formas y procesamiento del color. Las áreas que participan son el área 19 de Brodmann en su porción medial, área 37 de Brodmann y área 20. Además, la otra, es la vía dorsal o del “¿dónde?” que involucra el área 19 y 7 de Brodmann, relacionada con la profundidad y la percepción del movimiento (Figura 3; Coppen et al., 2018b). Los nuevos paradigmas han encontrado que estas vías están íntimamente interrelacionadas y que considerarlas como entes aislados es reduccionista, puesto que ambas complementan la información de la otra vía, por ejemplo, las representaciones internas de la vía ventral se ven enriquecidas por la información obtenida de la vía dorsal al tocar o tomar un objeto (van Polanen & Davare, 2015).

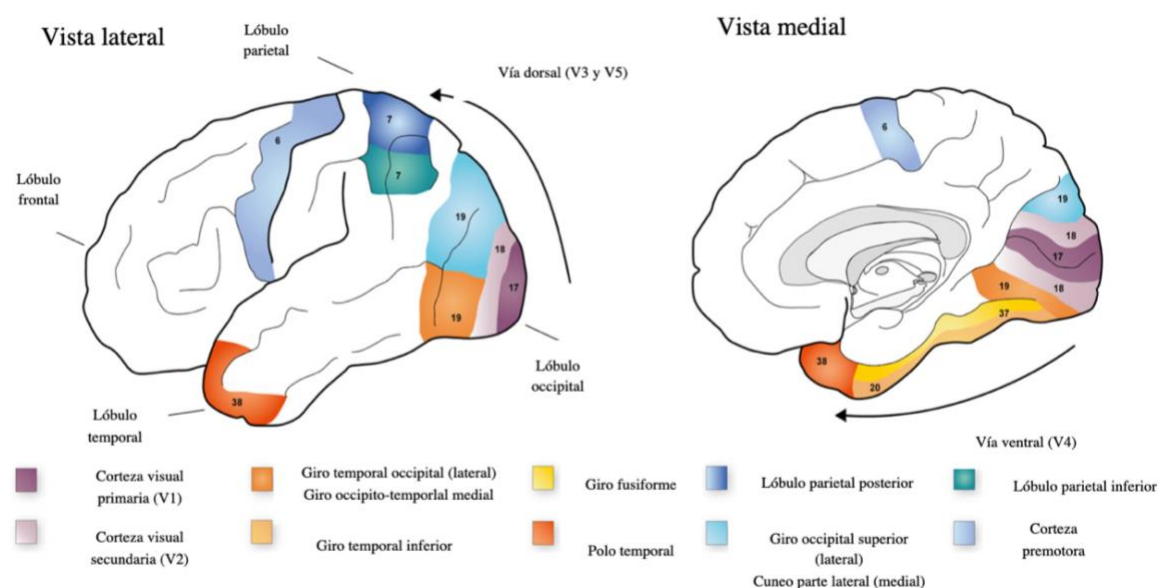


Figura 3. Esquema de las vías visuales dorsal y ventral. Adaptada de Coppen et al. (2018b).

Algunas de las vías en las que se relacionan son la vía intraparietal lateral, áreas temporales inferiores y la región medial temporal. En el lóbulo temporal medial, se encuentran depositadas las habilidades de navegación y aprendizaje visual. Estos sistemas de la vía dorsal son responsables de la acción guiada visualmente, la somato-sensación, la audición espacial y la memoria de trabajo espacial (Très & Brucki, 2014). La posibilidad de qué áreas posteriores puedan ejercer funciones que impliquen más que sólo la percepción, genera dudas acerca del paradigma tradicional que propone a la corteza prefrontal como el correlato neuroanatómico exclusivo de funciones de este orden.

De la vía dorsal parte el circuito occipito-parietal, de la cual preceden a tres distintas rutas que proyecta a la corteza parietal posterior y a las áreas mediales del lóbulo parietal superior. La primera ruta, el circuito parieto-frontal, conecta el circuito occipito-parietal con áreas de la corteza prefrontal relacionadas con la modulación del movimiento “*top-down*” de los ojos y la memoria de trabajo espacial. La segunda ruta es el circuito parieto-premotor, que conecta el circuito occipito-parietal con la corteza dorsal premotora y la corteza ventral premotora que se involucra en la mediación del movimiento y los ojos, la cual es una función estrechamente relacionada con las funciones visoconstructivas. La tercera ruta involucra las conexiones con el circuito parieto-medial temporal; en esta, confluye la información del lóbulo parietal inferior al lóbulo temporal medial, hasta el hipocampo. Este circuito también dirige información a la corteza cingulada posterior que participa en el movimiento de los ojos, atención y navegación; asimismo, se comunica con la corteza retrosplenial que participa en la memoria espacial, en la imaginación y planeación (Très & Brucki, 2014).

Cognición visual en EH

Se ha encontrado, a través de VBM y grosor cortical (CT) como técnicas, que áreas cerebrales, involucradas en cognición visual, se afectan en los pacientes con EH (Tabla 2).

Tabla 2.

Estudios donde se utilizan técnicas de neuroimagen para correlacionar la PV y habilidades cognitivas visuales en EH

Autor, año	Muestra	Habilidad cognitiva	Instrumento	Áreas correlacionadas
Bäckman et al., 1998	5 pacientes EH 5 sujetos control	Funciones visoespaciales PV	-Torre de Hanoi -Figura de Rey-Osterrieth	Se encontró correlación de ambas funciones con el volumen del putamen, tálamo y corteza frontal por medio de VBM.
Gómez-Anson et al., 2009	20 pacientes EH premanifiesto 21 sujetos control	Habilidades visoespaciales	-The 15 objects -Stroop -Trail making task A -Figura compleja de Rey-Osterrieth -Benton judgement of line orientation	Se encontró correlación con lóbulo prefrontal izquierdo, cerebelo derecho y corteza occipital derecha a través de VBM.
Johnson et al., 2015	109 pacientes EH premanifiestos 69 pacientes EH de evolución temprana 97 sujetos control	Habilidades visoespaciales y visomotoras	-Symbol digit modalities test -Stroop word reading -Trail making task A -Map search -Mental rotation -Spot the change	Se encontró correlación con corteza occipital lateral y giro lingual por medio de CT.
Labuschagne et al., 2016	104 pacientes EH de evolución temprana 119 sujetos con diagnóstico de EH premanifiesto 110 sujetos control	Habilidades visoespaciales	-Map search -Mental rotation task	Se encontró correlación con el precuneo, giro calcarino, giro lingual, giro fusiforme y áreas motoras por medio de VBM.
Coppen et al., 2018a	21 sujetos con diagnóstico de EH premanifiesto 20 sujetos con diagnóstico de EH manifiesto 18 sujetos control	Habilidades visoespaciales	-Symbol digit modalities -Test Stroop -Word reading test -Trail making task	Se encontró una correlación significativa entre CT y el cuneo, giro fusiforme, corteza infero-temporal, corteza lateral occipital, giro lingual y corteza parietal superior.

Planeación visoespacial

La planeación se define como la identificación y organización de pasos y elementos necesarios para llevar a cabo una intención o lograr un objetivo (Lezak, Howiesdon, Bigler & Tranel, 2012). Esta función cognitiva está dentro de la categoría de funciones ejecutivas. Sin embargo, hay tareas que miden planeación que tienen un importante componente visoespacial; este mismo se otorga cuando las tareas tienen propiedades visualmente observables (Ej. color y ubicación) en una configuración inicial (cómo se ve en un inicio) y en una configuración objetivo (cómo es que se tiene que ver) (Albrecht & Ragni, 2014; Berg & Byrd, 2002). Esta, al ser una función ejecutiva, forma parte de una red neural que está conformada por un conjunto común de áreas fronto-cingulo-limbico-parietales (Bartley et al., 2018). La participación de los núcleos basales es relevante para secuenciar y ordenar el material perceptual o las representaciones además de funcionar como un “interruptor” para la entrada selectiva de información en procesos relacionados con funciones ejecutivas, entre ellas la PV (Koziol & Budding, 2009).

Entre las características de los paradigmas de PV, se ha propuesto que son actividades visomotoras con posibilidad de mediación verbal, por ejemplo, la prueba de Torre de Londres, que es una tarea ampliamente utilizada para medir este dominio. Se ha considerado que el factor con más peso en este paradigma es la planeación, aun así, existe un efecto de doble disociación, donde se ha encontrado que dificultades en esta actividad se pueden presentar con lesiones cerebrales anteriores o frontales (ejecutivo) y posteriores (espaciales), por lo tanto, parece que este tipo de tareas involucran dos dominios, uno ejecutivo y uno de procesamiento visoespacial (Shallice, 1982).

Se ha descrito que el dominio de planeación de la tarea de Torre de Londres tiene su correlato neuroanatómico en estructuras prefrontales como la corteza dorsolateral bilateral; ya

que es la principal área que se activa durante el proceso de planeación en esta tarea, particularmente asociada con la complejidad de ésta (Dagher et al., 1999). No obstante, también se encontró la activación de áreas posteriores, sin estar relacionadas a la complejidad de la tarea, como el lóbulo parietal y el lóbulo occipital que pertenecen a la vía “del qué” y “del dónde”, las cuales están implicadas con el procesamiento y almacenamiento de información visual (Dagher et al., 1999). Asimismo, se ha reportado la activación de áreas subcorticales como el putamen, relacionado particularmente con el número de movimientos (Unterrainer & Owen, 2006). Incluso se han reportado dificultades en este paradigma con el daño exclusivo de áreas posteriores (Shallice, 1982). Desde estudios de neuroimagen funcional en sujetos sanos, también se ha reportado que cuando se ejecuta este paradigma existe una activación en corteza dorsolateral, la parte anterior de la corteza cingulada, el cuneo, el precuneo, el giro supramarginal, el giro angular, cerebelo, corteza occipital lateral y el área frontal opercular de la ínsula (Lazeron et al., 2000).

Existen variantes computarizadas de la actividad de Torre de Londres, sin embargo, está reportado que estas versiones computarizadas, como el Stockings of Cambridge, permiten una reducción en los movimientos de las manos y en áreas del encéfalo relacionadas a éstas (Berg & Byrd, 2002), lo cual permite un mayor control en la medición de variables relacionadas a cognición visual que excluyen la función motriz.

Planeación visoespacial en EH

Los hallazgos sobre PV en etapas tempranas de EH se muestran en la tabla 3, exhibiendo exclusivamente aquellos estudios que utilizaron la tarea de Torre de Londres o alguna variante de esta.

Tabla 3.

Estudios donde se utilizan tareas relacionadas con PV en pacientes con EH.

Autor, año	Muestra	Habilidad cognitiva	Instrumento	Principales hallazgos
Watkins et al., 2000	22 pacientes con EH en estadio temprano 20 sujetos control	PV	One Touch Tower of London	Se encontraron diferencias significativas en la <i>precisión</i> de la ejecución en la tarea de one Touch Tower of London, especialmente en problemas que implican más de cuatro movimientos.
Unschuld et al., 2013	41 sujetos en etapa prodrómica 12 sujetos en estadio temprano de EH 52 sujetos control	PV	Torre de Londres	Se encontraron diferencias significativas en la <i>precisión</i> de la ejecución entre sujetos con EH en estadios tempranos de la enfermedad y controles. También se encontró una correlación en la actividad de corteza premotora izquierda, área dorsolateral y área dorsal frontal.
Mörkl et al., 2016	23 pacientes en estadio temprano de EH 29 pacientes en estadio tardío de EH 34 sujetos control	PV	Torre de Londres	Se encontró que la <i>precisión</i> en la tarea de los sujetos control difiere significativamente con la ejecución de los pacientes con EH. Además, los pacientes con EH en estadio temprano tienen diferencias significativas en su desempeño contra los pacientes con EH en estadio tardío.

Método

Planteamiento del problema

Los déficits en PV son las principales alteraciones cognitivas detectadas en pacientes EH desde etapas iniciales de la enfermedad (Mörkl et al., 2016; Unschuld et al., 2013; Watkins et al., 2000). Sin embargo, aún no se esclarece el sustrato neurológico que subyace al bajo desempeño en este dominio cognitivo.

En general, el proceso neurodegenerativo inicial de esta enfermedad se asocia con la muerte neuronal de regiones subcorticales que involucran al estriado, particularmente al núcleo caudado, y regiones corticales posteriores correspondientes al lóbulo occipital, temporal y parietal. Posteriormente, el proceso avanza hacia regiones anteriores (corteza prefrontal) que, debido a su compromiso, generan alteraciones clínicas y conductuales más incapacitantes (Montoya et al., 2006; Niccolini & Politis, 2014; Ramirez-Garcia et al., 2019; Rosas et al., 2008). Sin embargo, a pesar de que el desempeño en tareas vinculadas con la PV se asocia con la participación de la corteza cerebral, no queda claro si los déficits iniciales que muestran los pacientes se deben al comprometimiento de regiones occipito-temporo-parietal, relacionadas con el componente sensorial y de procesamiento visual, o son de regiones anteriores (frontales) vinculadas con el componente ejecutivo de planeación, monitoreo y ejecución.

Pregunta de investigación

¿Qué regiones del encéfalo de los pacientes EH correlacionan con sus déficits en PV durante la etapa temprana de la enfermedad?

Hipótesis

Hi: los déficits en PV de pacientes con EH se asocian con la disminución en la sustancia gris de áreas posteriores del encéfalo (visuales) en etapas tempranas de la enfermedad.

H0: los déficits en PV de pacientes con EH no se asocian con la disminución en la sustancia gris de áreas posteriores del encéfalo (visuales) en etapas tempranas de la enfermedad.

Ha: los déficits en PV de pacientes con EH se asocian con la disminución en la sustancia gris de áreas del encéfalo anteriores (ejecutivas) en etapas tempranas de la enfermedad.

Objetivo general

Identificar a través de VBM las regiones del encéfalo de pacientes EH que correlacionan con sus déficits en PV en etapas tempranas.

Objetivos específicos

1. Comparar el desempeño de PV entre pacientes EH con evolución clínica temprana y un grupo control.
2. Identificar por VBM las regiones del encéfalo con disminución significativa de sustancia gris en pacientes EH con evolución clínica temprana.
3. Correlacionar por VBM el desempeño en PV de pacientes EH con la sustancia gris encefálica, durante una etapa clínica temprana.

Lugar

En el Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Desarrollo (LNCD) de la Escuela de Psicología de la Universidad Panamericana, Campus México, se analizan los expedientes de un estudio previo realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), específicamente en la Unidad Periférica de Neurociencias (UNAM/INNN) titulado “Cambios en la sustancia gris y blanca en los pacientes con Huntington y su relación con el desempeño motor, cognitivo y afectivo” por Gálvez-Zúñiga (2017).

Población

Expedientes de voluntarios con diagnóstico genético-molecular positivo para EH, que presentaron una evolución clínica temprana y fueron atendidos durante el año 2016 en el INNN.

Muestra

La muestra, en este estudio, se determinó a través de las tablas proporcionadas por Bujang y Baharum (2016), de las cuales se calculó un tamaño de muestra mínimo de 19 participantes para cada grupo. De los expedientes del estudio de Gálvez-Zúñiga (2017), se obtuvieron 22 participantes con EH, que fueron parte del grupo experimental, y otros 22 participantes homologados con el grupo experimental en edad, sexo y escolaridad que fungieron como grupo control.

La selección de la muestra de expedientes para este estudio fue no probabilística. Para este estudio se consideraron los expedientes de aquellos sujetos que habían cumplido con los criterios de selección del estudio previamente mencionado.

Instrumentos

Los siguientes instrumentos fueron aplicados en el grupo experimental y grupo control de la investigación de Gálvez-Zúñiga (2017), de los cuales se obtuvieron los datos pertinentes para la elaboración de una nueva base de datos que permitiera alcanzar los objetivos de esta investigación.

Stockings of Cambridge (SOC)-Subprueba de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

El objetivo principal de esta prueba digital es la medición de la planeación. En la prueba están presentes dos “sets” de pelotas de colores, uno en la parte superior de la pantalla y otro en la parte inferior. En cada problema, las pelotas aparecerán en “botellas”. A los participantes se les solicita que acomoden las pelotas de la pantalla de abajo acorde a como se muestran en la pantalla de arriba. No hay límite de tiempo para realizar la prueba. Para acomodar las pelotas, el sujeto tiene que tocarlas y posteriormente tocar un lugar vacío dentro de las “botellas” para moverlas. Se le comenta al sujeto que no puede mover una pelota que esté debajo de otra, ni mantener una pelota fuera de alguna “botella” (Robbins et al., 1998).

Durante la aplicación de todos los problemas, los sujetos se mantuvieron sentados frente a la pantalla conservando una distancia de 30 cm en relación con ella. Además, se les indica que utilicen la punta del dedo índice de la mano preferente en todas las pruebas con la intención de que, al tocar la pantalla, los sujetos lo realizaran firmemente.

Para caracterizar el desempeño de planeación de los participantes, se utilizó el número problemas resueltos en el menor número de movimientos, el cual es considerado como *precisión*, así como el número de movimientos realizados, indicador denominado como *eficiencia* (Berg & Byrd, 2002). Los problemas se conforman primero por seis problemas de práctica (no se evalúan). Posteriormente, se evaluaron seis problemas que se resolvían de 2 a 5 movimientos. Después, otros dos de práctica (no se evalúan) y, finalmente, se evaluaron seis problemas considerados “difíciles”, los cuales requerían como mínimo 5 movimientos para ser resueltos. Evaluando así un total de doce problemas. Por lo tanto, se obtuvieron las siguientes variables:

- *Precisión* (aciertos en el menor número de movimientos) en todos los problemas.

- *Precisión* (aciertos en el menor número de movimientos) en los problemas “difíciles”.
- *Eficiencia* (número de movimientos) en todos los problemas.
- *Eficiencia* (número de movimientos) en los problemas difíciles.

CANTAB, como batería, no se ha estandarizado para la población blanco de esta investigación, sin embargo, la prueba ha sido traducida en distintos idiomas y se considera que la mayoría de las pruebas (incluido el SOC) no están influenciadas por la cultura o grupo étnico de pertenencia. También se considera que es suficiente contemplar la estandarización de las pruebas en las que están basadas las subpruebas del CANTAB para que sean válidas, que para el caso específico de SOC, está basado particularmente en la Torre de Londres (Shallice, 1982), cuya confiabilidad para población mexicana oscila entre .329 y .794 (Martínez-Ramos et al., 2013).

Procedimiento

1. Se solicitaron los expedientes electrónicos donde se encontraban las imágenes de resonancia magnética, los datos demográficos, clinimétricos y conductuales (instrumentos neuropsicológicos). Las imágenes T1 para sustancia gris se obtuvieron a través de un escáner por resonancia magnética de 3 Teslas GE (General Electric, Milwaukee, WI) ubicado en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”. Las imágenes estructurales T1 (tiempo de relajación longitudinal) en 3D se obtuvieron en alta resolución. La obtención consistió en una secuencia Fast Field-Echo con TR (“repetition time”)/TE (“echo time”)=8/3.7ms, FOV (field of view) 256 x 256 mm², Flip angle = 8° y una matriz de reconstrucción de 256 x 256 mm², finalizando con el resultado de una resolución isométrica de 1 x 1 x 1 mm³ (Gálvez-Zúñiga, 2017).

2. De estas imágenes se tiene un respaldo electrónico, para subsecuentes análisis de neuroimagen como VBM con el programa FMRIB Software Library (FSL).
3. Posteriormente, en el programa de Excel, se creó una nueva base de datos donde se introdujeron los datos demográficos: la edad, el sexo y la escolaridad, el número de repetidos de CAG, la duración de los síntomas, la carga de enfermedad (calculada a través de la fórmula “edad $\times$ (número de repetidos de CAG - 35.5).age $\times$ [CAG repeat length - 35.5] (Penney, Vonsattel, MacDonald, Gusella & Myers, 1997), la escala de Capacidad funcional total (CFT) (Shoulson & Fahn, 1979) y la escala motora de UHDRS (Huntington Study Group, 1993) .¹ Aquellos que obtuvieron un puntaje en la escala CFT entre 7 y 13 se consideraron como pacientes en etapas tempranas (Shoulson & Fahn, 1979).
4. Después se seleccionaron los datos del SOC entre los que están el número de problemas resueltos en el mínimo de movimientos (*precisión*) y el número de movimientos realizados (*eficiencia*). Ambos indicadores fueron para el total de problemas (12 problemas evaluados) y aquellos considerados problemas “difíciles” (6 últimos problemas evaluados).
5. Se realizó el preprocesamiento (ver Preprocesamiento para VBM en marco teórico) de las imágenes para resonancia magnética.
6. Se realizaron los análisis de VBM (Ver figura 4).

¹ Las variables de “carga de enfermedad”, CFT y UHDRS fueron medidas anteriormente en el reporte de Gálvez-Zúñiga (2017), esos datos se recolectaron de esos expedientes y se depositaron en la nueva base de datos.

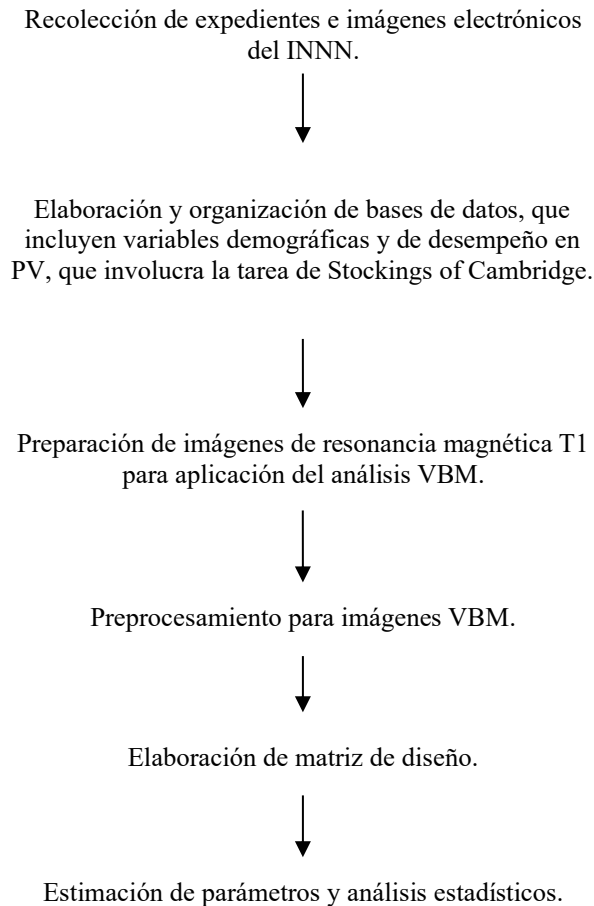


Figura 4. Diseño del procedimiento de investigación y preprocesamiento de imágenes para VBM.

Análisis estadísticos

Se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25 para el análisis de datos. Primero, se realizaron los análisis descriptivos de los datos demográficos y clínicos de los sujetos control y pacientes EH. Posteriormente, se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para las variables del SOC, esto con la intención de identificar si era pertinente utilizar estadística paramétrica o no paramétrica. Al no cumplir con el supuesto de normalidad, se decidió utilizar estadística no paramétrica. Se compararon los puntajes brutos de *precisión* y *eficiencia*, para todos los problemas (12) y problemas “difíciles” (6),

entre sujetos control y pacientes EH, por medio de la prueba no paramétrica de *U* de Mann-Whitney.

Para comparar las diferencias en la sustancia gris entre sujetos control y pacientes EH, se utilizó el análisis de VBM de los comandos de la librería *FMRIB Software library* v5.0. Este comparó la intensidad colorimétrica de cada sujeto con el registro no lineal de todos los cerebros, mostrando aquellas áreas que diferían de manera significativa. Por medio de la *FSL randomize tool* y un análisis lineal general, se realizó una prueba T de dos muestras entre sustancia gris de los pacientes EH y de los sujetos control con la carga de enfermedad como covariable. Una diferencia significativa estaba definido por vóxeles con un valor $p < 0.01$. También se realizó, por medio de la *FSL randomize tool* y un análisis lineal general, una prueba T de una muestra que incluye la sustancia gris de los pacientes EH y los puntajes de *eficiencia* y *precisión* en todos los problemas y en los problemas “difíciles” con la carga de enfermedad como covariable. Una asociación significativa se determinó cuando los vóxeles mostraban una $p < 0.01$. Este modelo se utilizó para los indicadores del desempeño SOC (*eficiencia* y *precisión*). La correlación se realizó únicamente en cerebros de pacientes EH.

Posteriormente, se hizo la obtención de *clusters* o áreas que mostraban una correlación significativa ($<.01$), después de una corrección de “*family wise-error*” por medio de 10,000 permutaciones usando *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE). Estos *clusters* se identificaron con cuatro atlas, entre estos estaban el “*Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas*”, “*Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas*” y el “*Talaraich Daemon labels*” (para estructuras cerebelares); después se calculó un ponderado cuantitativo (según el porcentaje de probabilidad que marcaba el área). Sólo se tomaron en consideración aquellos *clusters* que tuvieran como mínimo 30 vóxeles.

Luego se utilizó un segundo análisis de correlación de Pearson para la variable de desempeño en PV y la sustancia gris (se utilizó estadística paramétrica puesto que las 10,000

permutaciones realizadas durante el VBM normalizaron la muestra) en aquellas áreas con mayor diferencia estadística, con base en un *T-score*. Para llevar a cabo este análisis, se utilizó la imagen 4D multi-sujeto donde se encuentran las imágenes de todos los sujetos concatenadas y suavizadas; en esta imagen se indica la intensidad colorimétrica de vóxeles con mayor score-T. El promedio de la intensidad de aquellos *clusters* significativos se correlacionó con los puntajes en SOC. Posteriormente, se realizó la corrección de Bonferroni con la intención de evitar cometer error tipo I; para calcularla se utilizó la siguiente fórmula: significancia (*p*)/el número de correlaciones realizada. Finalmente se calculó la varianza explicada.

Aspectos éticos

Este estudio cuenta con los puntos requeridos por el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, estos puntos están acorde a los propuestos por la Declaración de Helsinki y por parte del comité científico y ético del Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía “MVS” con el número 41/14. El protocolo mencionado en los anexos 1, 2, 3 fue propuesto como una serie de estudios, entre los cuales el presente está incluido.

- Los procesos del estudio fueron no invasivos, por lo tanto, implicaban riesgo bajo para la integridad física y psicológica de los sujetos.
- Se le informo a los participantes de aquellas condiciones óptimas para someterse a la resonancia magnética.
- Se les platicó detalladamente del proceso, tiempo y las precauciones que se debían que se tenían que tomar en cuenta para la resonancia y para el estudio en general.
- Se mostró disposición para aclarar todas las dudas del protocolo.

- Fue necesaria la firma de un consentimiento informado para participar en el estudio (Anexo 4).
- Los participantes fueron libres de participar voluntariamente, además se les apoyó con el alojamiento, traslado y alimentación en el caso de los pacientes que así lo requerían.

Resultados

Los resultados demográficos y clínicos de los sujetos control y pacientes con EH se muestran en la tabla 4. Se reporta: media, desviación estándar y puntajes mínimo y máximo de los datos demográficos.

Tabla 4.

Datos demográficos y clínicos de la muestra

	Control	EH
Hombres:mujeres	9:13	9:13
Edad (años)	45.47±12.24 (26.5-67.5)	46.11±12.11 (27.6-67.5)
Escolaridad (años)	16.75±2.8 (10-22)	14.13±3.2 (9-19)
Número de repetidos de CAG	-	44.3±3.9 (40-54)
Duración de los síntomas (años)	-	4.3±3 (0-10)
Carga de enfermedad	-	385.6±100.3
CFT	-	11.7 ± 1.8 (8-13)
Escala motora de UDHR	-	14.3 ± 11 (0-40)

La carga de enfermedad fue calculada por medio de la fórmula: Edad × [Número de repetidos de CAG-35.5] (Mason et al., 2018). ±, desviación estándar.

Resultados de pruebas cognitivas/conductuales

Con respecto a los indicadores del SOC que miden el desempeño en tareas de PV, se utilizó el estadístico de *U* de Mann-Whitney para identificar diferencias significativas entre la *precisión* y *eficiencia* entre grupo control y pacientes con EH. Lo anterior, para todos los problemas (12 problemas evaluados) y sólo para aquellos problemas considerados “difíciles” (los últimos 6 problemas evaluados).

La prueba de *U* de Mann-Whitney detectó que hay diferencias significativas en la *precisión*, considerando todos los problemas, ($U=130.5$, $p=.014$) y en los problemas “difíciles” ($U=151.5$, $p=.049$); también se encontraron diferencias significativas en la *eficiencia* en todos los problemas ($U=121.5$, $p=.008$) y en los problemas “difíciles” ($U=137$,

$p=.022$) (Ver figura 5). En todos los resultados cognitivos los pacientes EH obtuvieron un menor desempeño en comparación a los sujetos control.

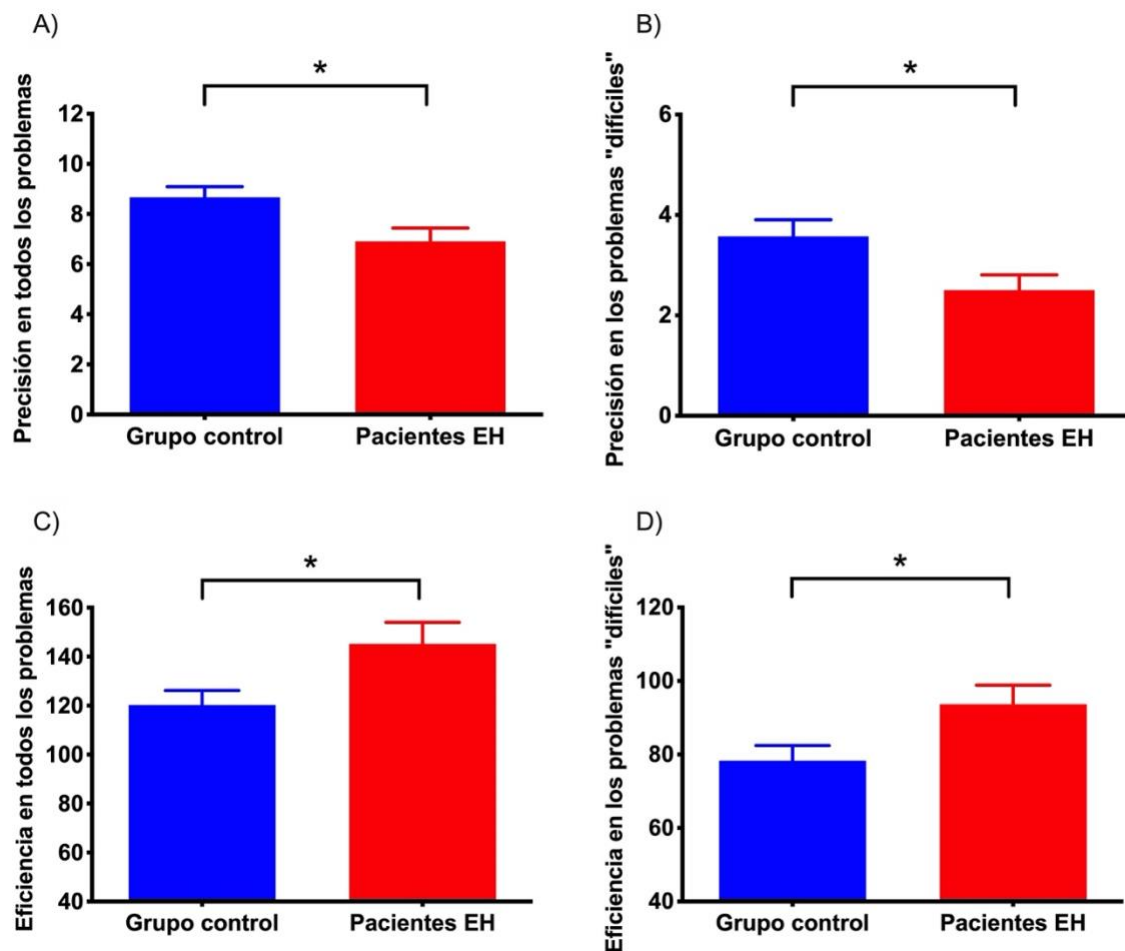


Figura 5. Diferencias significativas entre los distintos indicadores del SOC. A) Precisión para resolver todos los problemas: número de problemas resuelto en el menor número de entre pacientes EH ($\bar{x}=6.90$, S. D.=2.48) y grupo control ($\bar{x}=8.6$, S. D.=1.93). b) Precisión para resolver problemas "difíciles": Número de problemas resueltos en el menor número de movimientos entre pacientes EH ($\bar{x}=2.5$, S. D.=1.43) y grupo control ($\bar{x}=3.38$, S. D.=1.46). C) Eficiencia para resolver todos los problemas: Número total de movimientos hechos por pacientes EH ($\bar{x}=145.18$, S. D.=41.21) y grupo control ($\bar{x}=120.19$, S. D.=27.41). D) Eficiencia para resolver en los problemas "difíciles": Número total de movimientos hechos por pacientes EH ($\bar{x}=93.68$, S. D.=24.22) y grupo control ($\bar{x}=78.28$, S. D.=18.98). * $p<.05$

Diferencias de sustancia gris en pacientes EH y sujetos control

El análisis VBM identificó regiones corticales del polo occipital y regiones del estriado de los pacientes como las más reducidas significativamente en comparación al grupo control (Figura 6 y tabla 5).

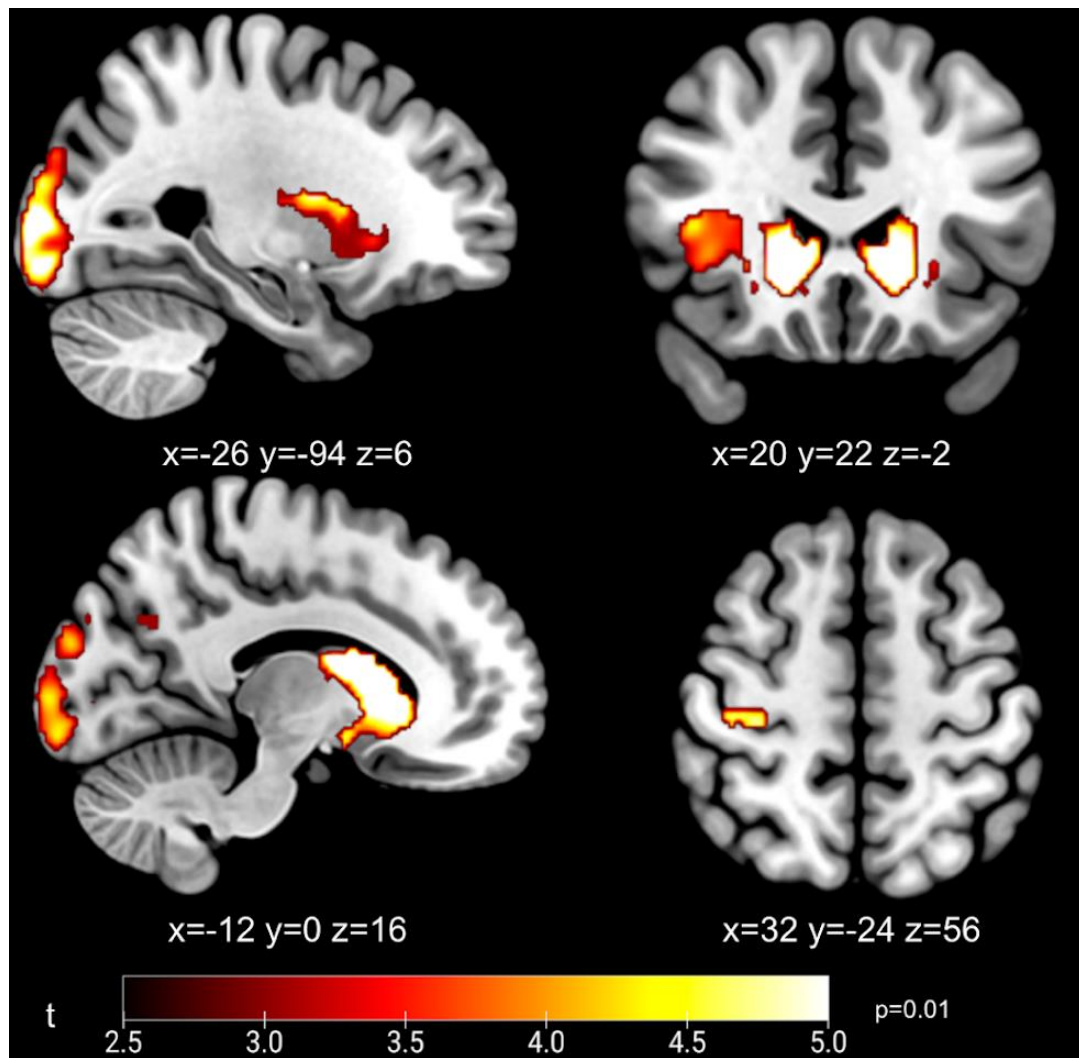


Figura 6. Análisis de VBM donde se señalan en escala de color las diferencias entre pacientes con EH en etapas tempranas y sujetos control en la sustancia gris. La escala de color representa el nivel de significancia del valor t ($p < .01$). El análisis fue corregido con TFCE (*Threshold-Free Cluster Enhancement*) ($p < .01$). Se observan diferencias significativas en el polo occipital, en el putamen derecho, en el núcleo caudado izquierdo, en el giro precentral derecho.

Tabla 5. Regiones que mostraron diferencias significativas entre pacientes EH y sujetos control

Regiones neuroanatómicas	MNI coordenadas (mm)		
	x	y	z
Polo occipital	-26	-94	6
Putamen derecho	20	22	-2
Núcleo caudado izquierdo	-12	0	16
Giro precentral derecho	32	-24	56

Áreas del encéfalo que correlacionaron con el desempeño de los pacientes en SOC

No se encontró una correlación significativa entre la *eficiencia* y *precisión* en todos los problemas con la sustancia gris en pacientes EH. Se detectó una correlación significativa entre la sustancia gris y la *precisión* en problemas “difíciles” de SOC. En la tabla 6 y figura 7 se muestran aquellas áreas del encéfalo que por medio de VBM correlacionaron positivamente.

Tabla 6.

Áreas del encéfalo que correlacionaron de manera positiva con la precisión en todos los problemas de SOC.

	Coordenadas MNI (mm)			Z-score	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>p</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>				
Giro temporal medio (RMTG) derecho posterior	54	-22	-8	7.56	.869	.755	.0000
Giro lingual derecho (RLG)	14	-88	-6	6.15	.892	.795	.0000
Giro paracingulado (RPCg)	14	34	24	5.89	.780	.608	.0000
Cerebelo lóbulo anterior derecho	8	-60	-16	5.65	.660	.435	.0004
Giro opercular izquierdo	-40	4	16	5.42	.653	.426	.0004
Putamen izquierdo	-18	2	-10	5.2	.683	.466	.0003

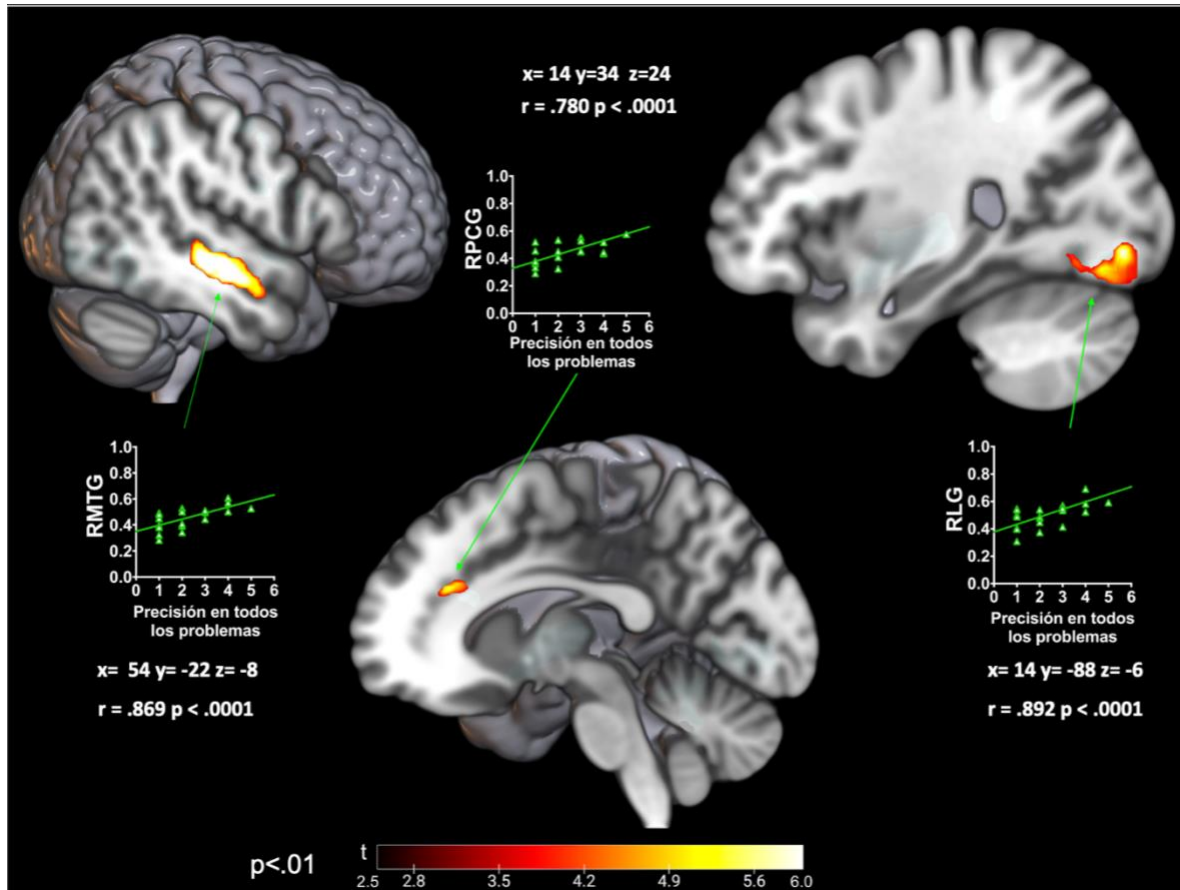


Figura 7. Áreas corticales que correlacionaron de manera positiva con la precisión en todos los problemas por medio de VBM. Los mapas de colores muestran el nivel de valor t de asociación después de las permutaciones por TFCE ($p < .01$). Las gráficas de correlación indican la relación del *cluster* indicado con el promedio de sustancia gris en todo el *cluster* y el puntaje del SOC correspondiente. RMTG: giro temporal medio derecho, RPCG: giro cingulado anterior derecho, RLG: giro lingual derecho.

Se encontró una correlación significativa entre la sustancia gris y la *eficiencia* en los problemas “difíciles” de SOC. En la tabla 7 y figura 8 se muestran aquellas áreas del encéfalo que correlacionaron negativamente.

Tabla 7.

Áreas del encéfalo que correlacionaron de manera negativa con la *eficiencia* en problemas difíciles.

Región neuroanatómica	Coordenadas (mm)			MNI	Z-score	r	R^2	p
	x	y	z					
Lóbulo posterior derecho del cerebelo	40	-44	-46	7.84	-0.803	.644	.0000	
Nódulo izquierdo cerebelo	-6	-58	-32	6.78	-0.842	.708	.0000	
RMTG porción anterior	52	-4	-22	6.3	-0.829	.687	.0000	
Giro cingulado anterior derecho (RACG)	14	28	24	5.74	-0.792	.627	.0000	

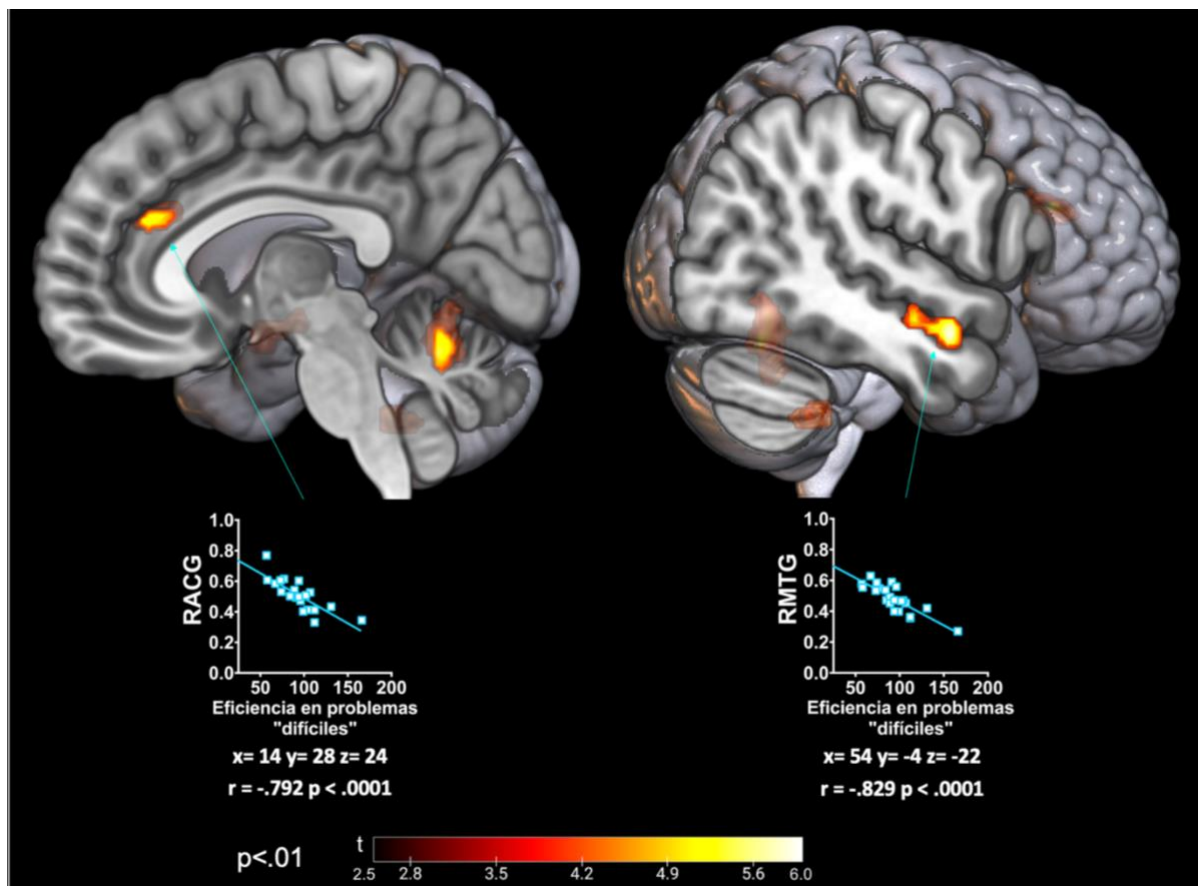


Figura 8. Áreas corticales que correlacionaron de manera negativa con el número de movimientos en problemas "difíciles" por medio de VBM. Los mapas de colores muestran el nivel de valor t de asociación después de las permutaciones por TFCE ($p < .01$). Las gráficas de correlación indican la relación del *cluster* indicado con el "voxel local maxima" y el puntaje correspondiente. RACG: giro cingulado anterior derecho, RMTG: giro temporal medio derecho.

Discusión

El estudio comparó el desempeño en una tarea de PV entre pacientes EH y sujetos control (homologados en edad, sexo y escolaridad) donde se encontró un desempeño significativamente menor en el grupo de pacientes, tanto en *precisión* como en la *eficiencia*, para todos los problemas y los problemas “difíciles”. Este desempeño fue acorde con lo reportado en otros estudios que describen PV en esta población (Mörkl et al., 2016; Unschuld et al., 2013; Watkins et al., 2000). Además, se identificaron reducciones significativas en la sustancia gris de los cerebros de pacientes, principalmente en áreas corticales occipitales y motoras, además de áreas subcorticales como el estriado, lo cual concuerda con el proceso neurodegenerativo inicial de la enfermedad (Rosas et al., 2008; Ross & Tabrizi, 2011, Ramirez-Garcia et al, 2019). Finalmente, se detectó que la *precisión* y la *eficiencia* en PV correlacionaron con áreas posteriores de la corteza cerebral, tales como el lóbulo temporal y el lóbulo occipital, sin embargo, también se encontró una relación con áreas frontales, como el cíngulo anterior.

Desempeño en PV en pacientes con EH en etapas tempranas

Pacientes con EH muestran déficits en PV asociados con la *precisión* y *eficiencia* desde etapas iniciales de la enfermedad. Los pacientes realizaron un mayor número de movimientos para resolver los problemas en el SOC, lo que refleja una menor *eficiencia* en la planeación. Asimismo, los pacientes con EH solucionaron un menor número de problemas en el menor número de movimientos posibles, reflejando una menor *precisión* en comparación al grupo control. Estos hallazgos son consistentes con la literatura previa (Watkins et al., 2000; Unschuld et al., 2013; Mörkl et al., 2016), los cuales indican que las tareas que evalúan el desempeño en PV son sensibles a los déficits y pueden volverse un marcador cognitivo en la

detección y monitoreo del declive cognitivo en pacientes con EH, además de un objetivo terapéutico para la intervención neuropsicológica.

Sustancia gris en pacientes con EH en etapas tempranas

Los pacientes con EH muestran una reducción de la corteza cerebral en lóbulo occipital (áreas primarias y de asociación), además de la neurodegeneración estriatal, durante etapas tempranas de la enfermedad. La comparación de sustancia gris entre pacientes y sujetos control mostró un deterioro significativo en el polo occipital y en el giro precentral derecho de la corteza cerebral. Estos resultados son consistentes con los reportados en estudios estructurales (MRI) de pacientes EH (Galvez et al., 2018; Ramirez-Garcia et al., 2019), lo cual sugiere la susceptibilidad de áreas de la corteza occipital, núcleo caudado y putamen, durante el debut clínico de la enfermedad (Coppen et al., 2018a; Galvez et al., 2018; Gómez-Anson, 2009; Johnson et al., 2015; Labuschagne et al., 2016; Ramirez-Garcia et al., 2019). Las áreas occipitales identificadas son parte de la vía visual del “¿qué?” y del “¿dónde?”, principalmente responsables de la percepción visual de colores y orientación de los objetos (Coppen et al., 2018a).

Correlación entre déficits en PV de pacientes EH con la sustancia gris de sus cerebros

Los déficits en PV de pacientes EH están relacionados con la neurodegeneración del giro lingual derecho (RLG), el giro temporal medio derecho (RMTG), y áreas de la corteza cingulada (RACG y RPCG). El análisis VBM, mostró que la *precisión* de los pacientes en todos los problemas correlacionó con el RMTG (división posterior), el RCPG y el RLG. El RLG se ha reportado como un área de la vía visual del “¿qué?”, la cual está involucrada con la percepción del color y la orientación de los objetos en el espacio (Coppen et al., 2018b). Además, el deterioro de la parte posterior/anterior RMTG correlacionó con la *precisión* y

eficiencia en la tarea, lo cual sugiere que esta alteración puede estar originada por un inadecuado reconocimiento en el cambio de posición de los objetos (Dravida, Saxe & Bedny, 2013), por fallos en el procesamiento de la información espacial (Deng et al., 2016) y percepción de acciones (Kable et al., 2005).

La literatura sugiere que las dificultades en PV involucran demandas de procesos visoespaciales (Owen et al., 1996; Dagher et al., 1999), explicando que cualquier alteración puede resultar en déficits visuales que cambien el desempeño cognitivo (Coppen et al., 2018a) en PV.

Es importante mencionar que, por medio de fMRI en sujetos sanos, el RMTG ha mostrado un decremento en el flujo sanguíneo cerebral durante el desempeño en Torre de Londres, lo que permite sospechar que los sujetos con EH tiene un efecto de compensación por medio de esta área por el proceso neurodegenerativo, pero estudios posteriores son necesarios para comprobar esta hipótesis (Dagher et al., 1999).

Además, no se puede perder de vista que también hubo una relación con áreas cerebrales anteriores con la PV de pacientes EH. Usualmente, el componente ejecutivo para solucionar paradigmas de PV está relacionado con la corteza prefrontal dorsolateral, vinculado particularmente con planeación (Lazeron et al., 2000; Unterrainer & Owen, 2006). No obstante, el análisis demostró una preservación de esas áreas en los pacientes con EH. También se ha descrito que el desempeño en planeación en sujetos con EH está asociado con la conectividad funcional de la corteza prefrontal medial (Unschuld et al., 2013). Sin embargo, tampoco se demostró deterioro estructural en esta área.

Aun así, la baja *eficiencia* y *precisión* también involucró regiones corticales anteriores, ya que se identificó una relación entre estas con la reducción de áreas cinguladas, el cual está asociado con la detección de errores (monitoreo) y la óptima transición de los movimientos en el espacio (Newman et al., 2009; Newman et al., 2010). Además, los

estudios en fMRI en sujetos sanos utilizando la Torre de Londres sugiere que las áreas prefrontales y las áreas cinguladas se comunican para una complicada resolución de conflictos. Se han disociado estas áreas entre participantes con “poco” y “alto” desempeño, mostrando primero mayor actividad en la corteza cingulada anterior y después mayor actividad prefrontal; sugiriendo que estas áreas se activan diferencialmente dependiendo de la demanda cognitiva, y demostrando que ambas áreas son importantes para la planeación (Cazalis et al., 2013). Esto podría explicar que los pacientes fueran capaces de resolver los problemas, aunque con poca *precisión y eficiencia*. Además, el compromiso de áreas cinguladas se asocia con déficits en el dominio atencional, ya que se ha reportado que RACG es parte fundamental de la red atencional ejecutiva, relacionada principalmente la detección de errores (automonitoreo) (Petersen & Posner, 2012). Asimismo, RACG se activa ante la presencia de estímulos conflictivos y durante el aumento de la complejidad de diversos problemas (Dagher et al., 1999). Esta aproximación encaja con la hipótesis que propone una red neural fronto-cíngulo-límbico- parietal como el sustrato neurológico de la PV (Bartley et al., 2018).

Además, en la PV de pacientes con EH existe un papel importante de las estructuras subcorticales, como el putamen y el núcleo caudado, ya que estos núcleos son parte de una extensa red ejecutiva involucrada con planeación en unión con el área prefrontal medial y la corteza dorsolateral (Unschuld et al., 2013).

Hipótesis neuroanatómica-funcional

Tomando en cuenta los puntos ya discutidos, podemos observar elementos posteriores del encéfalo como el giro lingual y polo occipital, los cuales intervienen en la detección y la distinción de elementos visuales (Coppin et al., 2018a). También, hay que considerar áreas correspondientes a la porción posterior del giro temporal medio, involucrada en la vía del

“dónde”, y la porción anterior, relacionada con la vía del “qué”. Así mismo, se pueden observar áreas anteriores como el giro cingulado anterior, el giro paracingulado, putamen, núcleo caudado y el giro opercular central.

En la ejecución de una tarea de PV en pacientes con EH, se propone la hipótesis de que la información visual se distorsiona principalmente en los elementos de color y orientación. Por lo que, de forma probable, este factor primario provoca la necesidad en el paciente de reclutar áreas de la vía dorsal, lo cual puede observarse en la correlación negativa de la porción anterior y por la correlación positiva de la parte posterior del giro temporal medio. La porción anterior giro temporal anterior, probablemente por la disrupción antecedente del giro lingual, está asociada con la generación de dificultades en la producción de GABA (Jung et al., 2017), por lo tanto, al paciente se le dificultaría reconocer cuáles son los elementos que tiene que mover para resolver el problema. Aún así, el paciente es capaz de resolver el problema ya que la porción posterior, tal como ya se mencionó, compensa las dificultades por medio de la atribución de movimiento a los estímulos y del reconocimiento del propio movimiento (vía del “dónde”) (Dravida, Saxe & Bedny, 2013; Kable et al., 2005).

Probablemente, las afectaciones en la secuenciación y manipulación de los elementos para la PV de los pacientes, también se relacionan con el compromiso de los circuitos frontoestriatales ya que, estudios por fMRI, señalan a estas conexiones como relevantes para la ejecución de tareas semejantes a las realizadas en este estudio (Unschuld et al., 2013). La disfunción en estas conexiones, principalmente causada por la degeneración del estriado, dificulta la visión del problema como un conjunto de estímulos holísticos que hay que manipular y ordenar en pasos. Sin embargo, el cíngulo parece tener un papel compensatorio detectando los errores que comete el sujeto una vez que ya realizó un movimiento, aumentando la *precisión* por medio de la inhibición de otros estímulos entrantes (Petersen & Posner, 2012). Entre otras estructuras, el giro paracingulado también apoya concientización

de procesos internos (Kalsi et al., 2017) por ejemplo, el reconocimiento de la representación del movimiento de las manos. Si bien en un sujeto sano, un plan holístico no requeriría un mayor automonitoreo, en un paciente con EH probablemente las vías dopaminérgicas estriatales se ven compensadas por la liberación dopaminérgica del cíngulo.

Conclusiones

Déficits en PV correlacionan con la sustancia gris de áreas occipitales, temporales, parietales y mediales frontales en pacientes con EH en etapas tempranas. Estos déficits no sólo están asociados con el funcionamiento prefrontal, por lo que es necesario ampliar su rehabilitación neuropsicológica respondiendo tanto a funciones ejecutivas como procesos atencionales y visuales.

Alcances y limitaciones

Para estudios subsecuentes, sería importante que la evaluación de un paradigma digital pudiera complementarse con el uso de fMRI, esto con la intención de identificar las áreas corticales con mayor demanda metabólica durante el proceso de planeación, ejecución y monitoreo; y así llevar a cabo una disociación adecuada de los componentes cognitivos y neurológicos. También sería adecuada la utilización de distintos paradigmas para poder probar cada uno de los procesos compensatorios propuestos en la hipótesis. Finalmente, es importante la realización de estudios longitudinales que permitan dilucidar las relaciones temporales entre el desempeño en planeación y los cambios en el cerebro funcionales y estructurales en pacientes con EH.

Referencias

- Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Palacios-García, A. A., Samudio-Cruz, A., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A. & Ávila-Funes, J. A. (2017). Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Assessment Test) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Asociación Colombiana de Psiquiatría*, 47(4), 237-243.
- Albrecht, R. & Ragni, M. (2014). Spatial planning: an ACT-R model for the tower of london. In Freksa, Nebel, Hegarty & Barkowsly (Eds.), *Spatial Cognition IX* (pp 222-237). Springer.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage*, 11(1), 805-821.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243.
- Bäckman, L., Robins-Wahlin, T. B., Lundin, A., Ginovart, N. & Farde, L. (1998). Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain*, 120, 2207-2217.
- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., Nance, M., Ross, C. A., Scahill, R. I., Wetzel, R., Wild, E. J. & Tabrizi, S. J. (2015). Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(15005), 1-21.
- Bartley, J.E., Boeving, E.R., Riedel, M.C., Bottenhorn, K.L., Salo, T., Eickhoff, S.B.,Brewer, E., Sutherland, M.T., & Laird, A.R. (2018). Meta-analytic evidence for a core problem solving network across multiple representational domains. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 318-337.
- Berg, W. K. & Byrd, D. (2002). The Tower of London Spatial Problem-Solving Task: Enhancing Clinical and Research Implementation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 24(5), 586-604.

- Boll M. -C., Báez Martínez, E. M., Ochoa, A. & Alonso, M. E. (2008). Analysis of cognitive decline in patients with Huntington's disease using unified Huntington's disease rating scale. *Archivos de Neurociencias*, 13(1), 25–30.
- Bujang, M. A. & Baharum, N. (2016). Sample size guideline for correlation analysis. *World Journal of Social Science Research*, 3(1), 37-46.
- Cazalis, F., Valabrègue, R., Péligrini-Issac, M., Asloun, S., Robbins, T. W., & Granon, S. (2003). Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: implication for effortful processing. *European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2219–2225
- Coppen, E. M., Jacobs, M., van der Zwaan, K. F., Middelkoop, H. A. M. & Roos, R. A. C. (2019). Visual object perception in premanifest and early manifest huntington's disease. *Archive of Clinical Neuropsychology*, 1-9.
- Coppen, E. M., van der Grond, J., Hafkemeijer, A., Barkey, J. J. H. & Roos, R. A. C. (2018a). Structural and functional changes of the visual cortex on early Huntington's disease. *Human Brain Mapping*, 39, 4776-4786.
- Coppen, E. M., van der Grond, J., Hart, E. P., Lakke, E. A. J. F. & Roos, R. A. C. (2018b). The visual cortex and visual cognition in Huntington's disease: an overview of current literature. *Behavioral Brain Research*, 351, 63-74.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H. & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122, 1973-1987.
- Deng, Y., Shi, L., Lei, Y., Liang, P., Li, K., Chu, W. C. W. & Wang, D. (2016). Mapping the “What” and “Where” Visual Cortices and Their Atrophy in Alzheimer's Disease: Combined Activation Likelihood Estimation with Voxel-Based Morphometry. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-16.

- Dravida, S., Saxe, R. & Bedny, M. (2013). People can understand descriptions of motion without activating visual motion brain regions. *Frontiers in Psychology*, 4, 1-14.
- Dogan, I., Eickhoff, S. B., Schulz, J. B., Shah, N. J., Laird, A. R., Fox, P. T. & Reetz, K. (2013). Consistent neurodegeneration and its association with clinical progression in Huntington's disease: a coordinate-based meta-analysis. *Neurodegenerative Diseases*, 12, 23-35.
- Dumas, E. M., van den Bogaard, Simon J A, Middelkoop, H. A. M., & Roos, R. A. C. (2013). A review of cognition in huntington's disease. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 5, 1.
- Gálvez-Zúñiga, V. H. (2017). *Cambios en sustancia gris y blanca de los cerebros de pacientes prodrómicos con enfermedad de Huntington y su relación con el desempeño motor, cognitivo y afectivo*. (Tesis doctoral). Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México.
- Galvez, V., Ramírez-García, G., Hernandez-Castillo, C. R., Bayliss, L., Díaz, R., Lopez-Titla, M. M., Campos-Romo, A. & Fernandez-Ruiz, J. (2018). Extrastriatal degeneration correlates with deficits in the motor domain subscales of the UDHRS. *Journal of the Neurological Sciences*, 385, 22-29.
- Gómez-Anson, B., Alegret, M., Muñoz, E., Monté, G. C., Alayrach, E., Sánchez, A., Boada, M. & Tolosa, E. (2009). Prefrontal cortex volume reduction on MRI in preclinical Huntington's disease relate to visuomotor performance and CAG number. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 213-219.
- Gómez-Tortosa, E., del Barrio, A., Barroso, T. & García-Ruiz, P. J. (1996). Visual Processing disorders in patients with Huntington's disease and asymptomatic carriers. *Journal of Neurology*, 243(3), 286-292.

- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. J. (2001). A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage*, 14, 21-36.
- Huntington Study Group (1996). The Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disorders*, 11, 136-142.
- Johnson, E. B., Ziegler, G., Penny, W., Rees, G., Tabrizi, S. J., Scahill R. I. & Gregory, S. (2019). Dynamics of cortical degeneration over a decade in Huntington's Disease. *BioRxiv*. 1-23.
- Johnson, E. B., Rees, E. M., Labuschagne, I., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A. C., Reilmann, R., Johnson, H., Hobbs, N. Z., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Tabrizi, S. J., Scahill, R. I. & TRACK-HD investigators. (2015). The impact of the occipital lobe cortical thickness on cognitive task performance: an investigation in huntington's disease. *Neuropsychologia*, 79, 138-146.
- Julio, F., Ribeiro, M. J., Patrício, M.; Malhão, A., Pedrosa, F., Gonçalves, H., Simões, M., van Asselen, M., Simões, M. R., Castelo-Branco, M. & Januário, C. (2019). A novel ecological approach reveals early executive function impairments in Huntington's disease. *Frontiers in Psychology*, 10, 1-19.
- Jung, J., Williams, S. R., Nezhad, F. S. & Ralph, M. A. L. (2017). GABA concentrations in the anterior temporal lobe predict human semantic processing. *Scientific Reports*, 7(15748), 1-9.
- Kable, J. W., Kan, I. P., Wilson, A., Thompson-Schill, S. L. & Chatterjee, A. (2005) Conceptual representations of action in lateral temporal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(12), 1855-1870.
- Kalsi, N., Altavilla, D., Tambelli, R., Aceto, P., Tretini, C., Di Giorgio, C. & Lai, C. (2017). Neural correlates of outcome the psychotherapy compared to antidepressant therapy in

- anxiety and depression disorders: a meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 8(927), 1-9.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A. & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of neural science* (5 ed.). McGrawHill.
- Koziol, L. F. & Budding, D. E. (2009). *Subcortical Structures and Cognition*. USA: Springer.
- Labuschagne, I., Cassidy, A. M., Scahill, R. I., Johnson, E.B., Rees, E., O'Regan, A., Queller, S., Frost, C., Leavitt, B. R., Dürr, A., Roos, R., Owen, G., Borowsky, B., Tabrizi, S. J., Stout, J. C. & TRACK-HD (2016) Visuospatial processing deficits linked to posterior brain Regions in premanifest and early stage Huntington's disease. *Journal of International Neuropsychological Society*, 22(6), 595-608.
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia Alzheimer type matched for degree dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58(1), 598-606.
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (1998). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 379-288.
- Lawrence, A. D., Watkins, L. H. A., Sahakian, B. J., Hodges, J. R. & Robbins, T. W. (2000). Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain*, 123, 1349-1364.
- Lazeron, R. H., Rombouts, S. A., Machielsen, W. C., Scheltens, P., Witter, M. P., Uylings, H. B. & Barkhof, F. (2000) Visualizing brain activation during planning: the tower of London test adapted for functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21(8), 1407-1414.

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press .
- Martínez-Ramos, A., Perú-Cabollero, M., Villaseñor-Cabrera, T. & Guàrdia-Olmos, J. (2013). Adaptación y validación del test Torre de Londres en mexicanos adultos mayores de 60 años. *Anuario de Psicología/The UB Journal of Psychology*, 43(2), 253-266.
- Mason, S. L., Daws, R. E., Soreq, E., Johnson, E. B., Scahill, R. I., Tabrizi, S. J., Barker, R. A. & Hampshire, A. (2018). Predicting clinical diagnosis in Huntington's disease: An imaging polymarker. *Annals of Neurology*, 83, 532-543.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J. & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1, 1-9.
- Mehrabi, N., F., Singh-Bains, M. K., Waldvogel, H. J. & Faull, R. L. M. (2016). Cortico-Basal ganglia interactions in Huntington´s disease. *Annals of Neurodegenerative Disorders*, 1(2), 1007-1013.
- Migliore, S., Jankovic, J. & Squitieri, F. (2019). Genetic counseling in Huntington´s disease: potential new challenges on horizon? *Frontiers in Neurology*, 10(1), 1-6.
- Montoya, A., Price, B. H., Menear, M. & Lepage, M. (2006). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington´s disease. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 31(1), 21-29.
- Mörkl, S., Müller, N. J., Blesl, C., Wilkinson, Tmava, A., Wurn, W., Holl, A. K. & Painold, A. (2016). Problem solving, impulse control and planning in early- and late-stage Huntington´s disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(7), 663-671.
- Neri-Nani, G., López-Ruiz, M., Estrada-Bellman, I., Carrasco, H., Enriquez-Coronel, G., González-Usigli, H., Leal-Ortega, R., Otero-Cerdeira, E., Rodríguez, R., Aguilar-Pedro, A., Velázquez-Osuna, S. & Rodríguez-Violante, M. (2016). Consenso mexicano

- sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. *Archivos de Neurociencias*, 21(1), 64-72.
- Newman, S. D., Greco, J. A. & Lee, D. (2009). An fMRI study of Tower of London: A look at problem structure differences. *Brain Research*, 1286, 123-132.
- Newman, S. D., Pruce, B., Rusia, A. & Burns, T. (2010). The effect of strategy on problem solving: an fMRI study. *The Journal of Problem Solving*, 3(1), 1-26.
- Niccolini, F. & Politis, M. (2014). Neuroimaging in Huntington's disease. *World Journal of Radiology*, 6(6), 301-312.
- Novak, M. J. U. & Tabrizi, S. J. (2011) Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *International Review of Neurobiology*, 98, 297-323.
- Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M. and Evans, A. C. (1996) Planning and spatial examined with positron emission tomography (PET). *Eur. J. Neurosci.* 8, 353-364.
- Paoli, R. A., Botturi, A., Ciammola, A., Silani, V., Prunas, C., Lucchiari, C., Zugno, E. & Caletti, E. (2017). Neuropsychiatric burden in Huntington's disease. *Brain sciences*, 7(6), 67.
- Paulsen, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(5), 474-483.
- Penney, J., Vonsattel, J. P., MacDonald, M., Gusella, J. F., & Myers, R. H. (1997). CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 41(5), 689-692.
- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (2012). The attention system of human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 21(35), 73-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Ramirez-Garcia, G., Galvez, V., Diaz, R., Bayliss, L., Fernandez-Ruis, J. & Campos-Romo, A. (2019). Longitudinal atrophy characterization of cortical and subcortical gray matter in

- Huntington's disease patients. *European Journal of Neuroscience*, 51, 1827-1843.
10.1111/ejn.14617
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L. & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 5, 266-281.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D., McInnes, L. & Rabbitt, M. A. (1998). A study of performance on test from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 474-490.
- Rodríguez-Labrada, R.; Vázquez-Mojena, Y. & Velázquez-Peréz, L. (2012). Eye movement abnormalities in neurodegenerative diseases. In Z. Zheng & T. Zhang, *Eye Motility* (pp. 1-18).
- Ross, C. A. & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10(1), 83-98.
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., Greve, D., Hevelene, N. & Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain*, 131(4), 1057-1068.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of The Royal Society*, 298, 199-209.
- Shoulson, I. & Fahn S. (1979). Huntington's disease: clinical care and evaluation. *Neurology*, 19, 1-3.
- Sturrock, A. & Leavitt, B. R. (2010). The clinical and genetic features of Huntington disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), 243-259.

- The Huntington disease collaborative research group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72(6), 971-983.
- Très, E. & Brucki, S. M. (2014). Visuospatial processing. A review from basic to current concepts. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(2), 175-181.
- Unterrainer, J. M. & Owen, A. M. (2006). Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of Physiology-Paris*, 99(4-6), 308-317.
- Unschuld, P. G., Liu, X., Shanahan, M., Margolis, R. L., Bassett, S. S., Brandt, J., Schretlen, D. J., Redgrave, G. W., Hua, J., Hock, C., Reading, S. A., van Zijl, P. C., Pekar, J. J. & Ross, C. A. (2013). Prefrontal executive function associated coupling relates to Huntington's disease stage. *Cortex*, 49(10), 2661-2673.
- van Polanen, V. & Davare, M. (2015). Interaction between dorsal and ventral streams for controlling skilled grasp. *Neuropsychologia*, 79, 186-191.
- Wahlin, T. B. R., Lundin, A. & Dear, K. (2007). Early cognitive deficits Swedish gene carriers of Huntington's disease. *Neuropsychology*, 21(1), 31-44.
- Watkins, L. H., Rogers, R. D., Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rosser, A. E. & Robbins, T. W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38(8), 1112-1125.
- Wiecki, T. V., Antoniades, C. A., Stevenson, A., Kennard, C., Borowsky, B., Owen, G., Leavitt, B., Roos, R., Durr, A., Tabrizi, S. & Frank, M. (2016). A computational cognitive biomarker for early-stage of Huntington's disease. *Plos ONE*, 11(2).

Anexos

ANEXO 1

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Título del protocolo: Conectividad funcional cerebral en pacientes con evolución clínica temprana de la enfermedad de Huntington, utilizando imagenología por resonancia magnética

Responsables del protocolo:

Dr. Aurelio Campos Romo

UNAM

Psic. Víctor Hugo Gálvez Zúñiga
ext.1096

Fecha:

Unidad Periférica de Neurociencias

56 06 38 22

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no de manera voluntaria, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar dudas respecto a lo que se realizará en el estudio. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Procedimientos a realizarse

Se realizará una evaluación clínica contemplando el estado cognitivo, afectivo y motor. A su vez, se le pedirá realizar, en una pantalla sensible al tacto, una tarea relacionada a toma de decisiones. Finalmente, se llevará a cabo el estudio no invasivo de resonancia magnética, en el cual se le pedirá que permanezca en el interior de la máquina por un promedio de 30 min.

Justificación del estudio

La incorporación de nuevas tecnologías de análisis de imágenes obtenidas con resonancia magnética funcional permitirá un estudio más completo de la degeneración cerebral. La caracterización global del patrón neurodegenerativo aportará información para futuros proyectos, como el investigar qué tienen de particular las regiones afectadas que las hace susceptibles a ser dañadas específicamente por la mutación de este gen.

Objetivo del estudio

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene el objetivo de identificar las redes neuronales afectadas al inicio de la enfermedad.

Beneficios del estudio

La exploración cognitiva, afectiva y conductual es totalmente gratuita al igual que el estudio de imagen por resonancia, del cual se le hará entrega de un disco con todas las imágenes que podrá utilizar para fines propios. Todo lo anterior, nos permitirá profundizar en el entendimiento del estado de la conectividad en las redes neuronales que se afectan en estadios tempranos de la enfermedad de Huntington, lo cual podrá predecir con mayor precisión la progresión de la neurodegeneración y apoyar al diseño de posibles tratamientos que conduzcan a frenar el avance de la enfermedad.

Mi participación es libre y voluntaria y tengo toda la libertad de no continuar en el estudio si así lo considero, lo cual no afectará en absoluto mi atención en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS".

Nombre y firma del participante: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el consentimiento informado: _____

ANEXO 2



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
Mexico, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No.: 41/14

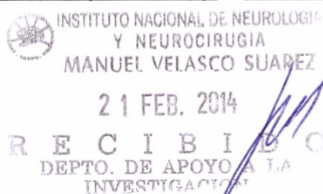
DEPARTAMENTO QUE PROPONE: **Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina UNAM/INNN**

TITULO DEL PROTOCOLO: **Conectividad funcional cerebral en pacientes con evolución clínica temprana de la enfermedad de Huntington, utilizando imagenología por resonancia magnética funcional.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO (extensión telefónica y correo electrónico)	FIRMA
<u>Dr. Aurelio Campos Romo</u>	<u>Unidad Periférica de Neurociencias</u>	Responsable del la Unidas <u>aure_77@yahoo.com</u> <u>ext 1096</u>	

COAUTORES:

<u>Dr. Juan Fernández Ruiz</u>	<u>Laboratorio de Neuropsicología</u> <u>Facultad de Medicina UNAM</u>	Responsable del <u>laboratorio</u> <u>jfr@servidor.unam.mx</u> <u>56232393</u>	
<u>Mto en C. Víctor Hugo Gálvez Zúñiga</u>	<u>Unidad Periférica de Neurociencias</u>	Estudiante de Doctorado <u>victorgalvezzuniga@yahoo.com.mx</u>	



Mta. En C. Rosalinda Díaz Pérez

Laboratorio de Neuropsicología

Facultad de Medicina UNAM

Responsable administrativa

diazp54@hotmail.com

56232393

Dr. Carlos Roberto Hernández Castillo

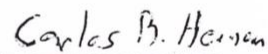
Laboratorio de Neuropsicología

Facultad de Medicina UNAM

Postdoctoral

darkcastlemx@hotmail.com

56232393



ANEXO 3



Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

50



2014, Año del escritor Octavio Paz

México, D. F. a 08 de Septiembre de 2014
OFICIO N° DIC/418/14

DR. AURELIO CAMPOS ROMO
UNIDAD PERIFÉRICA DE NEUROCIENCIAS
P R E S E N T E

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 41/14 intitulado: **“CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN PACIENTES CON EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, UTILIZANDO IMAGENOLÓGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL”**, ha sido **APROBADO** por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

ATENTAMENTE

DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

C.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica

ANEXO 4



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Comité de Ética en Investigación

Dra. Teresa Corona
Presidenta Ex Officio

Dr. Ricardo Colin Piana
Presidente

Dra. Helgi Jung Cook
Vicepresidente

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaria

Miembros Honorarios:

Dr. Antonio Torres Ruiz
Dr. Fernando Zermeno Pohls
Dra. Ma. Elisa Alonso Vilatela

Vocales:

Titular
Dra. Erika Rivera Durón
Suplente
Dra. Nancy Monroy Jaramillo

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
M. en C. Iván Pérez Neri

Titular
Dra. Mariana Espinola Nadurille
Suplente
Dr. Adolfo Leyva Rendón

Titular
Dra. Zoila Trujillo de los Santos
Suplente
M.E. Guadalupe Nava Galán

Titular
Mtra. Alejandra Sánchez Guzmán
Suplente
Lic. Claudia García Pastrana

Titular
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Suplente
M. en C. Mireya Chávez Oliveros

Titular
Dr. Juan Barges Coll
Suplente
Dr. Daniel Craíl Melendez

Consejo Consultivo:

Dr. Tirso Zúñiga Santamaria
M. en C. T.S. Francisco Calzada Lemus
Rosario Corona Cao Romero

México, D.F., 12 de Marzo del 2015.

DR. AURELIO CAMPOS ROMO
UNIDAD PERIFÉRICA DE NUROCIENCIAS
INVESTIGADOR PRINCIPAL
INNn MVS.
P R E S E N T E .

Estimado Dr. Campos Romo:

Se recibió el oficio N° DIC/419/14 firmado por la Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz Directora de Investigación quien nos hace saber que el Comité Científico aprobó Protocolo de Investigación N° 41/14 titulado: "CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN PACIENTES CON EVOLUCIÓN CLÍNICA TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, UTILIZANDO IMAGENOLÓGIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL" y se requiere la aprobación del Comité de Ética en Investigación para proceder en consecuencia.

Este Comité considera que tanto el Valor Social, la Validez Científica, la Relación Riesgo-Beneficio y la Selección Equitativa de la Muestra reúnen los requisitos mínimos indispensables y tal sólo se le señala que en el Consentimiento Informado se recomienda el uso de un lenguaje fácilmente entendible por quienes participarán en la investigación como sujetos de la misma; deben aparecer nombre y firma de dos testigos y obtener el Consentimiento Informado de los voluntarios sanos del grupo control.

El protocolo en lo general es **APROBADO** desde la perspectiva de la Ética en Investigación para los fines consiguientes.

CORDIALMENTE

DR. ANTONIO TORRES RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA

DR. RICARDO COLIN PIANA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

c.p. Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz.- Directora de Investigación
c.p. Dr. Amin Cervantes Arriaga.- Titular de la Unidad de Apoyo al Predictamen
c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica
c.p. Archivo ATR/mitch

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama C.P. 14269 México, D.F. Tel. (55)56063822 ext. 5027
www.innn.salud.gob.mx

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia, especialmente a mis padres, María Dolores Villalón y José Jesús Calderón, ya que, sin su amor, sacrificio, ayuda emocional y esfuerzo económico, nada de esto hubiera sido posible.

Me gustaría agradecer a mi tutor de tesis, Víctor Hugo Gálvez Zúñiga, por guiarme en este proyecto tan complejo y profundo, también por ser un apoyo constante y fundamental en mi formación académica y profesional. Además, quiero agradecer a mis dos sinodales de tesis, Elizabeth Mandujano y Shizue Aoki, por su revisión de tesis, por confiar en mi y enseñarme a ver más allá de lo evidente.

Gracias a mi universidad por darme las herramientas adecuadas para descubrir la verdad y a mis maestros por compartir su pericia y conocimiento conmigo. A Natalí Guerrero e Isabel Torres por escucharme y mostrarme las posibilidades del camino profesional. Así mismo, a mis compañeros por volverse parte de mi familia, aquí, en Ciudad de México. Y a mis mejores amigos, Diego Andrés Chong y Eduardo Mendoza, por su escucha y consejos.

Finalmente, a Jorge por ayudarme a soltar los nudos viejos y a ver lo que a veces yo no puedo ver. Y a Dios, por la presencia, amor y compañía que me ha dado cada día de mi vida.