

FACULTAT DE PSICOLOGIA, CIÈNCIES DE L'EDUCACIÓ I DE
L'ESPORT. UNIVERSITAT RAMON LLULL.
FUNDACIÓ BLANQUERNA



Universitat Ramon Llull

***“ESTUDIO CLÍNICO Y DE RESONANCIA MAGNÉTICA
DEL RENDIMIENTO COGNITIVO EN SÍNDROMES
NEUROLÓGICOS AISLADOS SUGESTIVOS DE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE”***

TESIS DOCTORAL

Doctoranda: M^a Jesús Arévalo Navinés

Dirigida por: Dr Xavier Montalban Gairín

Tutora: Dra Olga Bruna Rabassa

BARCELONA, 2014

El/la Dr/a
amb NIF del Departament /Centre
..... de la Universitat
....., Director/a

El/la Dr/a
amb NIF del Departament /Centre
..... de la Universitat
....., Co-director/a

El/la Dr/a
amb NIF del Departament /Centre
..... de la Universitat
....., Tutor/a

de la tesi doctoral titulada:
.....
.....

realitzada pel doctorand

autoritzo la presentació d'aquesta tesi doctoral.

Barcelona, _____
(data)

Director/a

Co-director/a

Tutor/a

(Signatura)

(Signatura)

(Signatura)

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las entidades y personas que han intervenido y han hecho posible que este trabajo sea ya una realidad.

Al Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), al Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI), y al Institut de Recerca (VHIR), del Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona y a la Fundació d'Esclerosi Múltiple (FEM), por ofrecerme en su día la oportunidad de realizar un proyecto de investigación centrado en los pacientes que padecen esclerosis múltiple y tener la ocasión de aprender de ellos y crecer como ser humano, tanto en el ámbito personal como profesional.

A mi director de Tesis, el Dr. Xavier Montalban, y a mi tutora, la Dra. Olga Bruna, por su constante ayuda en la dirección y resolución de las lagunas clínicas y metodológicas que han ido surgiendo durante el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Xavier Vidal por su asesoramiento estadístico, su disponibilidad y paciencia y, sobre todo, por sus palabras de ánimo.

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología-Neuroinmunología, que me han ido acompañando durante todos estos años y que, de algún modo u otro, me han brindado su apoyo. En especial a la Dra. Cecilia Borrás, la Dra. Joana Porcel, la Dra. Mar Tintoré y el Dr. Jaume Sastre por echarme un clave en diferentes momentos de la realización de esta tesis.

A todos los pacientes que desinteresadamente participaron en esta investigación, así como a todos los voluntarios sanos. Sin ellos todo esto no habría sido posible. Muchas gracias.

A mis amigos por su incondicional amistad y su compañía en los buenos y malos momentos durante esta aventura.

A mi familia, por permitirme robarles ese tiempo precioso que no he podido disfrutar junto a ellos. A todos ellos, gracias.

*I el que compta és l'esforç de cada dia
compartit tenaçment amb els qui creuen
que cada gest eixampla l'esperança,
que cap dia no es perd per als qui lluiten.*

Miquel Martí i Pol

Als meus pares i germans,

Al Xavier,

Als nostres bessons.

Este trabajo de Tesis Doctoral ha sido realizado en parte gracias a una Beca del “Fondo de Investigación Sanitaria” (FIS P1020971) concedida por el “Ministerio de Sanidad y Consumo”, España.

ÍNDICE**Página****Resumen**

I. INTRODUCCIÓN	1
1 Esclerosis múltiple. Aspectos generales	1
1.1 Definición de la enfermedad	1
1.2 Epidemiología	2
1.3 Etiología	3
1.3.1 Factores genéticos	3
1.3.2 Factores ambientales	4
1.4 Patogenia	5
1.5 Características clínicas	9
1.5.1 Síntomas y signos de comienzo	10
1.5.2 Síntomas y signos en el curso de la enfermedad	13
1.5.3 Formas de presentación	15
1.5.4 Diagnóstico de la enfermedad	19
1.6 Tratamiento	34
2 Esclerosis múltiple. Aspectos neuropsicológicos	38
2.1 Capacidad intelectual general	43
2.2 Procesamiento de la información y atención	43
2.3 Memoria	45
2.4 Funciones ejecutivas	46
2.5 Lenguaje	46
2.6 Capacidad visuoespacial	46
3 Revisión de estudios anteriores sobre cognición en pacientes con SNA sugestivos de esclerosis múltiple	47
4 Justificación del estudio e hipótesis	63
5 Objetivos	65
5.1 Objetivo general	65
5.2 Objetivos concretos	65
II MÉTODO	67
1 Diseño del estudio	67
2 Participantes	67

2.1	Grupo de pacientes con síndromes neurológicos aislados	67
2.1.1	<i>Criterios de Inclusión</i>	67
2.1.2	<i>Criterios de exclusión</i>	67
2.2	Grupo control	68
2.2.1	<i>Criterios de inclusión</i>	68
2.2.2	<i>Criterios de exclusión</i>	68
3	Procedimiento	68
4	Recolección de datos	69
4.1	Datos sociodemográficos.....	70
4.2	Datos clínicos.....	71
4.3	Valoración neurológica.....	72
4.3.1	<i>Escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS)</i>	72
4.3.2	<i>Escala Funcional Compuesta para la EM (MSFC)</i>	73
4.4	Evaluación cognitiva y psicológica.....	73
4.4.1	<i>Tiempo de reacción y velocidad de procesamiento de la información</i>	76
4.4.2	<i>Memoria verbal y aprendizaje</i>	77
4.4.3	<i>Funciones visuoespaciales, visuoperceptivas y visuconstructivas</i>	78
4.4.4	<i>Atención, concentración y rapidez visual</i>	79
4.4.5	<i>Medida de control de la interferencia</i>	81
4.4.6	<i>Fluidez verbal fonética y semántica</i>	82
4.4.7	<i>Funciones ejecutivas</i>	82
4.4.8	<i>Control motor</i>	83
4.4.9	<i>Estimación premórbida: dígitos, vocabulario y cubos</i>	83
4.4.10	<i>Pruebas psiquiátricas</i>	85
4.5	Datos de resonancia magnética	86
5	Análisis estadístico	89
III	RESULTADOS	92
1	Análisis basal	92
1.1	Análisis descriptivo de las muestras de estudio	92
1.1.1	<i>Muestra global del estudio neuropsicológico en el momento basal</i>	94
1.2	Análisis comparativo de las variables sociodemográficas en el momento basal	96

1.3	Análisis comparativo de las variables de estado de ánimo en el momento basal	97
1.4	Análisis comparativo de la estimación del rendimiento en la WAIS en el momento basal	99
1.5	Análisis comparativo de las variables motoras en el momento basal	99
1.6	Análisis comparativo de las variables cognitivas en el momento basal	100
1.6.1	<i>Comparación test a test.....</i>	<i>100</i>
1.6.2	<i>Comparación de los test fallados</i>	<i>103</i>
1.6.3	<i>Comparación del número de test fallados.....</i>	<i>109</i>
1.6.4	<i>Análisis de validez y seguridad de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados.....</i>	<i>112</i>
1.6.5	<i>Análisis comparativo de los dominios cognitivos fallados</i>	<i>113</i>
1.6.6	<i>Análisis comparativo del rendimiento obtenido (fallo en los test y dominios cognitivos) en los pacientes con SNA</i>	<i>116</i>
1.7	Comparación de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración cognitiva.....	117
1.7.1	<i>Variables demográficas.....</i>	<i>117</i>
1.7.2	<i>Variables de estado de ánimo.....</i>	<i>118</i>
1.7.3	<i>Variables clínicas.....</i>	<i>118</i>
1.8	Análisis comparativo de las variables cognitivas y de resonancia magnética en el momento basal.....	119
1.8.1	<i>Comparación de los test fallados entre pacientes con RM normal o patológica y grupo control</i>	<i>119</i>
1.8.2	<i>Comparación de los pacientes con y sin alteración cognitiva y medidas de atrofia por imagen de resonancia magnética.....</i>	<i>121</i>
1.8.3	<i>Comparación de los pacientes con y sin alteración cognitiva y variables de resonancia magnética por transferencia de magnetización</i>	<i>122</i>
1.8.4	<i>Comparación de los pacientes con y sin alteración cognitiva y variables de resonancia magnética por espectroscopia</i>	<i>123</i>
1.9	Análisis comparativo de las variables clínicas (topografía y bandas oligoclonales) y de neuroimagen (criterios de Barkhof) de los pacientes con SNA y RM normal o patológica.....	123
1.9.1	<i>Comparación de las variables clínicas: topografía y bandas oligoclonales de los pacientes con RM normal o patológica....</i>	<i>123</i>
1.9.2	<i>Comparación de las variables de neuroimagen: resonancia magnética y criterios de Barkhof.....</i>	<i>125</i>
2	Análisis longitudinal (12 meses).....	126

2.1	Descripción de la muestra de estudio	126
2.2	VARIABLES DE ESTADO DE ÁNIMO	126
2.3	VARIABLES MOTORAS	127
2.4	VARIABLES COGNITIVAS	127
2.4.1	<i>Comparación test a test</i>	128
2.4.2	<i>Fallo en los test cognitivos</i>	132
2.4.3	<i>Definición de alteración cognitiva</i>	138
2.4.4	<i>Análisis de validez y seguridad de los test</i>	139
2.4.5	<i>Fallo en los dominios cognitivos</i>	141
2.4.6	<i>Fallo (en los test y dominios cognitivos) de los pacientes</i>	143
2.5	Cambios en las variables de neuroimagen en el estudio longitudinal	144
2.5.1	<i>Medidas de atrofia por IRM</i>	144
2.5.2	<i>Transferencia de magnetización</i>	144
2.5.3	<i>Espectroscopia</i>	145
2.6	VARIABLES COGNITIVAS Y DE NEUROIMAGEN	146
2.6.1	<i>Comparación de los pacientes con y sin alteración cognitiva y medidas de atrofia por IRM</i>	146
2.6.2	<i>Comparación de los pacientes con y sin alteración cognitiva y transferencia de magnetización</i>	147
2.6.3	<i>Comparación de los pacientes con y sin alteración cognitiva y espectroscopia</i>	148
3	Análisis predictivo de conversión	149
3.1	Conversión a los 12 meses.....	149
3.1.1	<i>Conversión clínica a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald y las variables cognitivas (fallo en \pm 3 pruebas), a los 12 meses de seguimiento</i>	149
3.1.2	<i>Análisis comparativo de los pacientes con SNA en función de las variables cognitivas y de neuroimagen y la conversión a EM por McDonald (antes o después de los 12 meses)</i>	150
3.2	Conversión a los 60 meses.....	151
3.2.1	<i>Análisis comparativo de las muestras de estudio en términos de conversión por Poser</i>	151
3.2.2	<i>Análisis comparativo de las muestras de estudio en términos de conversión por McDonald</i>	158
3.2.3	<i>Conversión clínica a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald y las variables cognitivas (dominios)</i>	166
4	Resultados más relevantes	174

IV	DISCUSIÓN	180
1	Selección de la muestra y sus características	183
2	Estudio transversal	184
2.1	Comparación de pacientes con SNA con sujetos control	184
2.2	Perfil neuropsicológico en el momento basal	186
2.3	Análisis de los pacientes con y sin deterioro cognitivo en el momento basal	189
2.4	Relación entre las variables de resonancia magnética y cognitivas en el momento basal	190
2.5	Valor predictivo de cada prueba individual para detectar el deterioro cognitivo en pacientes con SNA.....	192
3	Descripción de los cambios neuropsicológicos presentes en los pacientes con SNA al cabo de 12 meses.....	193
4	Estudio de la conversión de los pacientes a EM clínicamente definida a los cinco años en función de las variables cognitivas, clínicas y de neuroimagen	195
5	Limitaciones generales del estudio.....	197
6	Conclusiones	1988
V	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	1999

ÍNDICE DE TABLAS	Página
Tabla 1	Síntomas de presentación de la enfermedad..... 11
Tabla 2	Características de los SNA típicas y atípicas para la EM..... 18
Tabla 3	Enfermedades que pueden presentar bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo 20
Tabla 4	Criterios para el diagnóstico de EM (McDonald y cols., 2001)..... 26
Tabla 5	Criterios adicionales de RM para la diseminación espacial y temporal (McDonald y cols., 2001)..... 28
Tabla 6	Criterios diagnósticos para la EM. Revisión del 2005 de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2005). 29
Tabla 7	Criterios adicionales de resonancia para la diseminación espacial y temporal. Revisión del 2005 de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2005)..... 30
Tabla 8	Criterios diagnósticos para la EM. Revisión del 2010 de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2011). 32
Tabla 9	Resumen de los estudios de evaluación cognitiva en pacientes con SNA 52
Tabla 10	Resumen de los estudios de evaluación cognitiva en pacientes con EM en fase temprana 56
Tabla 11	Esquema de recolección de datos durante el estudio 70
Tabla 12	Resumen de los parámetros de medida de los diferentes test empleados 75
Tabla 13	Comparación de los datos sociodemográficos y clínicos de la cohorte de pacientes con síndromes neurológicos aislados que no participaron y nuestra muestra de estudio en el momento basal 93
Tabla 14	Datos sociodemográficos de la muestra global del estudio en el momento basal 94
Tabla 15	Datos sociodemográficos de los pacientes con síndromes neurológicos aislados en el momento basal..... 95
Tabla 16	Datos clínicos de los pacientes con síndromes neurológicos aislados en el momento basal 95
Tabla 17	Datos sociodemográficos del grupo control en el momento basal ... 96
Tabla 18	Comparación de las variables sociodemográficas entre pacientes y grupo control en el momento basal 97
Tabla 19	Comparación de las variables de la escala de Ansiedad y Depresión del HADS y el BDI entre pacientes y grupo control en el momento basal 98
Tabla 20	Rendimiento en los subtest de la escala WAIS entre pacientes y grupo control en el momento basal 99
Tabla 21	Rendimiento en las pruebas con componente motor en el momento basal 100
Tabla 22	Rendimiento en los test de cognición en el momento basal 101
Tabla 23	Comparación del rendimiento en el CALCAP entre pacientes y grupo control en el momento basal 104
Tabla 24	Comparación del rendimiento en el PASAT (versión 3 y 2 segundos) entre pacientes y grupo control en el momento basal .. 104
Tabla 25	Comparación del rendimiento en el SDMT entre pacientes y grupo control en el momento basal 105

Tabla 26	Comparación del rendimiento en la curva de aprendizaje de Rey entre pacientes y grupo control en el momento basal	105
Tabla 27	Comparación del rendimiento en la figura compleja de Rey entre pacientes y grupo control en el momento basal	106
Tabla 28	Comparación del rendimiento en los dígitos entre pacientes y grupo control en el momento basal	106
Tabla 29	Comparación del rendimiento en el TMT entre pacientes y grupo control en el momento basal	106
Tabla 30	Comparación del rendimiento en el Stroop entre pacientes y grupo control en el momento basal	107
Tabla 31	Comparación del rendimiento en el Finger Tapping entre pacientes y grupo control en el momento basal	107
Tabla 32	Comparación del rendimiento en el test de Benton entre pacientes y grupo control en el momento basal	108
Tabla 33	Comparación del rendimiento en el test de fluidez verbal fonética entre pacientes y grupo control en el momento basal	108
Tabla 34	Comparación del rendimiento en el test de fluidez verbal semántica entre pacientes y grupo control en el momento basal ..	108
Tabla 35	Comparación del rendimiento en el WCST entre pacientes y grupo control en el momento basal	109
Tabla 36	Comparación del número de test fallados entre pacientes y grupo control en el momento basal	110
Tabla 37	Comparación de diferentes definiciones de alteración cognitiva según el número de test fallados entre pacientes y grupo control en el momento basal	111
Tabla 38	Análisis de validez y seguridad de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados para valorar a los pacientes y controles en el momento basal.....	112
Tabla 39	Definición de los diferentes dominios cognitivos en el momento basal	114
Tabla 40	Comparación de los dominios cognitivos fallados y no fallados entre pacientes y grupo control en el momento basal.....	115
Tabla 41	Comparación de los resultados hallados en las pruebas cognitivas en pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal	116
Tabla 42	Comparación de las variables sociodemográficas entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal.....	117
Tabla 43	Comparación de las variables de estado de ánimo entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal.....	118
Tabla 44	Comparación de las variables clínicas entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal	119
Tabla 45	Comparación de los fallos en los test neuropsicológicos entre pacientes con RM normal o patológica y grupo control en el momento basal	120
Tabla 46	Comparación de las medidas de atrofia por imagen de RM entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal.....	121
Tabla 47	Comparación de las variables de MTR entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal	122
Tabla 48	Comparación de las variables de espectroscopia entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal.....	123

Tabla 49	Comparación de la topografía del grupo de pacientes con SNA en función de la resonancia magnética	124
Tabla 50	Comparación de las bandas oligoclonales del grupo de pacientes con SNA en función de la resonancia magnética	125
Tabla 51	Comparación del número de criterios de Barkhof del grupo de pacientes con SNA en función de la resonancia magnética	125
Tabla 52	Escalas de estado de ánimo. Cambios después de un año.....	126
Tabla 53	Pruebas con componente motor. Cambios después de un año.....	127
Tabla 54	CALCAP. Cambios después de un año	128
Tabla 55	PASAT y SDMT. Cambios después de un año	129
Tabla 56	STROOP. Cambios después de un año.....	129
Tabla 57	RAVLT. Cambios después de un año	130
Tabla 58	FCR. Cambios después de un año	130
Tabla 59	Benton. Cambios después de un año	131
Tabla 60	FAS y animales. Cambios después de un año.....	131
Tabla 61	WCST. Cambios después de un año	132
Tabla 62	Rendimiento en el CALCAP al cabo de un año.....	133
Tabla 63	Rendimiento en el PASAT (versión 3 y 2 segundos) al cabo de un año.....	133
Tabla 64	Rendimiento en el SDMT al cabo de un año.....	134
Tabla 65	Rendimiento en la curva de aprendizaje de Rey al cabo de un año.....	134
Tabla 66	Rendimiento en la figura compleja de Rey al cabo de un año	134
Tabla 67	Rendimiento en los dígitos al cabo de un año.....	135
Tabla 68	Rendimiento en el TMT al cabo de un año.....	135
Tabla 69	Rendimiento en el Stroop al cabo de un año	136
Tabla 70	Rendimiento en el Finger Tapping al cabo de un año.....	136
Tabla 71	Rendimiento en el test de Benton al cabo de un año.....	136
Tabla 72	Rendimiento en el test de fluidez verbal fonética al cabo de un año.....	137
Tabla 73	Rendimiento en el test de fluidez verbal semántica al cabo de un año.....	137
Tabla 74	Rendimiento en el WCST al cabo de un año	138
Tabla 75	Cambios en el número de test fallados de los pacientes al cabo de un año.....	139
Tabla 76	Cambios en los pacientes con o sin alteración cognitiva al cabo de un año	139
Tabla 77	Análisis de validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos positivos y negativos) de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados para valorar a los pacientes a los 12 meses	140
Tabla 78	Cambios en los dominios cognitivos al cabo de un año.....	142
Tabla 79	Comparación de los resultados hallados en los test cognitivos en el grupo de pacientes con y sin alteración cognitiva a los 12 meses	143
Tabla 80	Cambios en las medidas de atrofia al cabo de un año.....	144
Tabla 81	Cambios en las variables de MTR al cabo de un año	145
Tabla 82	Cambios en las variables de espectroscopia al cabo de un año....	146
Tabla 83	Comparación de las medidas de atrofia por IRM entre pacientes con y sin alteración cognitiva al año de seguimiento	147

Tabla 84	Comparación de las variables de MTR entre pacientes con y sin alteración cognitiva al año de seguimiento	148
Tabla 85	Comparación de las variables de espectroscopia entre pacientes con y sin alteración cognitiva al año de seguimiento	149
Tabla 86	Comparación de las variables cognitivas y la conversión a EM según los criterios de McDonald (antes o después del año de seguimiento)	151
Tabla 87	Modelos finales de regresión (para deterioro cognitivo definido como fallo en 3 o más pruebas).....	165
Tabla 88	Modelos finales de regresión (para deterioro cognitivo definido como fallo en más de 3 pruebas).....	166
Tabla 89	Resumen de los resultados más relevantes.....	174

ÍNDICE DE FIGURAS	Página
Figura 1	Histopatología de la lesión de esclerosis múltiple (EM). 7
Figura 2	Daño axonal en EM. 8
Figura 3	Esquema gráfico de los distintos cursos clínicos de EM 17
Figura 4	Resonancia magnética potenciada en T ₂ 22
Figura 5	Resonancia magnética medular: plano sagital en un paciente con EM clínicamente definida 23
Figura 6	Histograma de distribución de intensidades y máscaras de líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca según SPM. 87
Figura 7	Imagen de Transferencia de Magnetización (MTR). 88
Figura 8	Imagen de Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (¹ H-ERM). 89
Figura 9	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes con fallo en ± 3 test cognitivos del estudio neuropsicológico, a los 12 meses de seguimiento. 150
Figura 10	Curva de supervivencia general (Kaplan-Meier), según la conversión a EM por Poser, de los pacientes que participaron o no en el estudio neuropsicológico. 152
Figura 11	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser con las topografías de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico 153
Figura 12	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser con las bandas oligoclonales de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico. 154
Figura 13	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser de los pacientes con resonancia magnética normal o patológica en el estudio neuropsicológico. 155
Figura 14	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser teniendo en cuenta el número de criterios de Barkhof de los pacientes en el estudio neuropsicológico. 156
Figura 15	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser de los pacientes con fallo en ± 3 test cognitivos del estudio neuropsicológico. 157
Figura 16	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald con las topografías de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico. 159
Figura 17	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald con las bandas oligoclonales de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico. 160
Figura 18	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes con resonancia magnética patológica en el estudio neuropsicológico. 161
Figura 19	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald con los criterios de Barkhof de los pacientes del estudio neuropsicológico. 162
Figura 20	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes con fallo en ± 3 test cognitivos del estudio neuropsicológico. 163

Figura 21	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de tiempo de reacción en el estudio neuropsicológico.....	167
Figura 22	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallaron o no en el dominio de atención y velocidad de procesamiento de la información en el estudio neuropsicológico.....	168
Figura 23	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de memoria en el estudio neuropsicológico.....	169
Figura 24	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de lenguaje en el estudio neuropsicológico.....	170
Figura 25	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de funciones ejecutivas en el estudio neuropsicológico.....	171
Figura 26	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de habilidades visuoespaciales en el estudio neuropsicológico.....	172
Figura 27	Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de funciones motoras en el estudio neuropsicológico.....	173

ABREVIATURAS

BDI:	Inventario de Depresión de Beck (del inglés <i>Beck Depression Inventory</i>)
BICAMS:	Del inglés <i>Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis</i>
BO:	Bandas oligoclonales
BRB-N:	Batería de Rao (del inglés <i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test</i>)
CALCAP:	del inglés <i>California Computerized Assessment Package</i>
Cemcat	Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
Cho:	Colina (del inglés <i>choline</i>)
CI:	Cociente intelectual
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
HLA:	del inglés <i>Human Leucocyte Antigen</i>
CP:	del inglés <i>Chronic Progressive</i>
Cr:	Creatina
CRT:	del inglés <i>Choice Reaction Time, Basic Go- No Go Paradigm</i>
CVLT-II:	del inglés <i>California Verbal Learning Test-II</i>
DE	Desviación estándar
DSS:	Escala del Estado de Discapacidad (del inglés <i>Disability Status Scale</i>)
EDSS:	Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (del inglés <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EM:	Esclerosis múltiple
EMPP:	Esclerosis múltiple primariamente progresiva
EMRR:	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
FAS	Subtest del Multilingual Aphasia Examination que requiere que los sujetos generen palabras comenzando con una letra determinada (F, A o S)
FCR:	Figura Compleja de Rey
FDA:	del inglés <i>Food and Drug Administration</i>
FPC:	Fracción de parénquima cerebral
HADS:	del inglés <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
¹H-ERM:	Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón
9-HPT:	Del inglés <i>Nine Hole Peg Test</i> (incluido dentro de La Escala Funcional Compuesta para la EM)

IgG:	Fracción de gammaglobulina G
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
MACFIMS:	del inglés <i>Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis</i>
MD:	Mano dominante
MnD:	Mano no dominante
MSFC:	Escala Funcional Compuesta para la EM (del inglés <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MTR:	del inglés <i>Magnetization Transfer Ratio</i>
NAA:	N-Acetilaspártato
NAGM:	Sustancia Gris de Apariencia Normal (del inglés <i>Normal-Appearing Gray Matter</i>)
NAWM:	Sustancia Blanca de Apariencia Normal (del inglés <i>Normal-Appearing White Matter</i>)
NO:	Neuritis Óptica
OR	<i>Odds ratio</i>
PASAT:	del inglés <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PE:	Potenciales evocados
PEV:	Potenciales evocados visuales
PP:	Primariamente progresiva (referente al curso clínico de la EM)
PR:	Progresiva-recurrente (referente al curso clínico de la EM)
PVSAT:	del inglés <i>Paced Visual Serial Addition Test</i>
RAVLT:	del inglés <i>Rey Auditory-Verbal Learning Test</i>
RM:	Resonancia magnética
RR:	Remitente-recurrente (referente al curso clínico de la EM)
RVRS:	del inglés <i>Rapid Visual Scanning/ Response Reversal</i>
SDMT:	del inglés <i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SNA:	Síndrome neurológico aislado (del inglés <i>Clinical Isolated Syndrome</i>)
SNC:	Sistema nervioso central
SP:	Secundariamente progresiva (referente al curso clínico de la EM)
SPM:	del inglés <i>Statistical Parametric Mapping</i>
SRT:	del inglés <i>Simple Reaction Time</i>
TMT:	Test de Trazos (del inglés <i>Trail Making Test</i>)
TWT:	del inglés <i>Timed Walk Test</i> (incluido dentro de La Escala Funcional Compuesta para la EM)

VEB:	Virus de Epstein-Barr
VPI:	Velocidad de procesamiento de la información
VPN:	Valor predictivo negativo
VPP:	Valor predictivo positivo
VSA:	del inglés <i>Visual Selective Attention</i>
WAIS:	del inglés <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WD:	del inglés <i>Word Discrimination</i>
WCST:	del inglés <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

RESUMEN

Introducción: Históricamente, aunque la presencia de alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple (EM) ya fue descrita por Charcot a finales del siglo XIX, no ha sido hasta hace pocos años que ha cobrado especial relevancia, estimándose una frecuencia del 40-60% de disfunción cognitiva en la población general que padece esta enfermedad y, más recientemente, de aproximadamente el 27-57%, en pacientes con síndromes neurológicos aislados (SNA), según diferentes criterios de referencia. Los objetivos del presente trabajo fueron: evaluar y caracterizar el perfil neuropsicológico de una muestra de pacientes con SNA, comparado con sujetos sanos, mediante una batería extensa de pruebas, identificar los instrumentos de medida cognitiva más sensibles para detectar alteración, estudiar la relación entre las variables cognitivas, clínicas y de resonancia magnética (RM), describir los cambios neuropsicológicos presentes en estos pacientes al cabo de un año, e identificar los factores basales que pueden predecir mejor la conversión a EM a los cinco años de seguimiento.

Método: Se incluyeron pacientes con SNA atendidos en nuestro centro, durante los años 2002 y 2004, que decidieron participar en este estudio, de forma consecutiva. Se recogieron los datos sociodemográficos y clínicos, entre los tres y cinco meses después del evento. Se les administró una batería extensa de pruebas neuropsicológicas y cuestionarios para evaluar las funciones cognitivas y el estado de ánimo, además de estudios de RM. A efectos del presente trabajo, se consideró como fallo en una prueba determinada, si la puntuación se hallaba por debajo del percentil cinco. Asimismo, se definió la presencia de alteración cognitiva como el fallo en más de tres pruebas del total de la batería. Se calcularon los estimadores de sensibilidad y especificidad de los instrumentos de evaluación neuropsicológica, según nuestra definición de alteración cognitiva. Se crearon también siete dominios cognitivos, a partir de las pruebas utilizadas, y se estableció como punto de corte si el 20% de las pruebas que conferían un dominio en particular estaban alteradas. Al cabo de un año, los pacientes repitieron las pruebas neuropsicológicas. Se realizó un análisis de

supervivencia de nuestra población de pacientes con SNA, teniendo en cuenta las variables clínicas, cognitivas y de neuroimagen, al cabo de cinco años de seguimiento.

Resultados: En el momento basal, 53 pacientes con SNA decidieron participar en este estudio (70% mujeres; edad media, 31 años; 55% con bandas oligoclonales positivas; 63% con al menos un criterio de Barkhof). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y 24 controles en los datos sociodemográficos y en las variables de estado de ánimo; sin embargo, se hallaron diferencias en velocidad motora (test de *Finger Tapping* en mano dominante [$p=0,008$]) y en la discriminación de formas del *California Computerized Assessment Package* (CALCAP) [$p=0,017$]. Si bien, un mayor porcentaje de pacientes presentó alteración cognitiva (8/ 53 [15%]) comparado con los controles (2/ 24 [8.3%]), esta diferencia no resultó ser significativa. El CALCAP, el Trail Making Test y el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) se presentaron como las pruebas diagnósticas con mayor probabilidad de clasificar correctamente a nuestros sujetos. Sin embargo, la combinación del Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y del TMT resultó mejor en cuanto a sensibilidad /especificidad y tiempo de administración de los test. Los pacientes con déficit cognitivo obtuvieron peores puntuaciones en atención y velocidad de procesamiento de la información ($p=0,001$), memoria ($p=0,020$), lenguaje ($p=0,033$) y funcionamiento ejecutivo ($p=0,000$), comparados con los pacientes preservados. No observamos relación entre la presencia de trastorno cognitivo y la RM patológica, tanto para parámetros convencionales (criterios de Barkhof, atrofia) como no convencionales (espectroscopia y transferencia de magnetización). A los doce meses, existió una clara mejora en el estado de ánimo y en la mayor parte de las variables cognitivas de los 46 pacientes con SNA re-evaluados; probablemente, por el efecto de práctica. A los 60 meses, 32/ 53 (60%) de los pacientes con SNA desarrollaron una EM según los criterios de McDonald. En un modelo de regresión de Cox, la alteración cognitiva definida por el fallo en ≥ 3 o en > 3 test no resultó predictiva de conversión; en cambio, sí lo fueron la presencia de 1-2 y 3-4 criterios de Barkhof.

Conclusión: La prevalencia de alteración cognitiva se estimó algo inferior, alrededor del 15% (8/ 53), en nuestra serie de pacientes con SNA, en

comparación con otros trabajos publicados. Las funciones cognitivas que se hallaron alteradas fueron la atención y velocidad de procesamiento de la información, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. El SDMT y el TMT proporcionaron una mejor combinación entre sensibilidad /especificidad y tiempo de administración de los test. La presencia de déficit cognitivo en el momento basal no fue predictivo de la conversión a EM y no observamos relación entre déficit cognitivo y parámetros de RM.

Palabras clave: síndrome neurológico aislado; esclerosis múltiple; función cognitiva; conversión.

Clinical and magnetic resonance imaging study of cognitive performance in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis

ABSTRACT

Background: Although cognitive decline in patients with multiple sclerosis (MS) had been noted at the end of the nineteenth century by Charcot, interest in this aspect of the disease is more recent. Cognitive decline is estimated to be present in 40-60% of the overall MS population and, according to more recent studies, in 27-57% of patients with clinically isolated syndrome (CIS). For the most part, studies of cognition have used different neuropsychological tests and definitions of normality. The objectives of the present study were as follows: to assess and characterize the neuropsychological profile of a sample of patients with CIS in comparison with healthy subjects using an extensive battery of tests; to identify the most sensitive cognitive measures for detecting cognitive decline; to study the relationship between cognitive, clinical and magnetic resonance imaging (MRI) variables; to describe neuropsychological changes present in these patients after 1 year of follow-up; and to identify whether baseline cognitive abnormalities predict conversion to MS after 5 years of follow-up.

Methods: The study included consecutive patients with CIS who attended our center between 2002 and 2004 and who agreed to participate. Sociodemographic and clinical data were collected between 3 and 5 months after the event. In addition to MRI studies, patients were administered an extensive battery of neuropsychological tests and questions to assess cognitive function and mood. Failure in a given test was taken to be a score below the fifth percentile and cognitive decline was defined as failure in more than three tests of the battery. Sensitivity and specificity of the neuropsychological assessment were calculated according to our definition of cognitive decline. Seven cognitive domains, with associated tests, were defined. Decline in a given domain was established if participants failed in 20% (or 1 in 5) of the tests pertaining to that domain. After 1 year, the patients repeated the neuropsychological tests. A survival analysis was performed in our patients with

CIS, taking into account clinical, cognitive and imaging variables after 5 years of follow-up.

Results: At baseline, 53 patients with CIS agreed to participate in the study (mean age, 31 years, 70% women, 55% positive for oligoclonal bands, and 63% with at least 1 Barkhof criterion). No statistically significant differences were detected between the cases and 24 controls for sociodemographic variables or measures of mood, although there were differences in motor speed (Finger Tapping test) in the dominant hand [$p=0.008$] and forms discrimination in the *California Computerized Assessment Package* [CALCAP] ($p=0.017$). A greater percentage of patients showed cognitive decline (8/53 [15%]) compared to controls (2/24 [8.3%]), but this difference was not statistically significant. The CALCAP, Trail Making Test (TMT) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were the diagnostic tests most likely to correctly classify subjects with cognitive decline. However, the combination of Symbol Digit Modalities Test and the TMT seems to provide the best balance in terms of sensitivity/specificity and administration time. Patients with cognitive decline obtained worse scores on attention and information processing speed ($p=0.001$), memory ($p=0.020$), language ($p=0.033$) and executive function ($p=0.000$), compared with patients whose cognitive function remained intact. A relationship between presence of cognitive decline and abnormal baseline MRI was not noted. No differences were seen for atrophy or magnetization transfer ratio or magnetic resonance spectroscopy variables. The majority of the 46 CIS patients reassessed at 12 months showed a clear improvement in mood and most of the cognitive variables, probably due to a practice effect. After 60 months, 32/53 (60%) of the CIS patients developed MS according to the McDonald criteria. Cognitive decline defined as failure in ≥ 3 or in > 3 tests was not predictive of conversion in a Cox regression model, unlike presence of 1-2 and 3-4 Barkhof criteria, which were predictive.

Conclusions: The prevalence of cognitive decline was found to be somewhat lower, around 15% (8/53), in our series of CIS patients compared to other published studies. The cognitive functions affected were attention and information processing speed, memory, language, and executive function. A

combination of SDMT and TMT provided the best combination between sensitivity and specificity and administration time of the tests. Presence of cognitive decline at baseline was not predictive of conversion to MS and no relationship between cognitive deficit and MR abnormalities was seen.

Key words: clinically isolated syndrome; multiple sclerosis; cognitive function; conversion.

I. INTRODUCCIÓN

1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS GENERALES

1.1 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La esclerosis múltiple (EM) se conoce como entidad clínico-patológica desde hace más de 100 años. Las primeras descripciones detalladas se remontan a Jean Cruveilhier (1835) y Robert Carswell (1938), quienes describieron las lesiones anatomopatológicas de la enfermedad en la médula espinal y tallo cerebral. En 1868, Charcot describió los síntomas clínicos de la enfermedad atribuibles a lesiones en la sustancia blanca diseminadas en el espacio y en el tiempo y con fases de agudización y de remisión de los síntomas. A este autor le debemos los primeros “criterios diagnósticos” para la enfermedad por su descripción de la tríada que lleva su nombre: diplopía (visión doble), ataxia (trastorno de la coordinación y del equilibrio) y disartria (dificultad en la articulación).

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC: cerebro y médula espinal) que afecta a la mielina (desmielinizante) y también al axón (neurodegenerativa) desde etapas precoces.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre los 20 y los 40 años con signos y síntomas focales y multifocales. Representa una de las causas más frecuentes de discapacidad en el adulto joven.

Las principales características de la enfermedad son, por un lado, el perfil temporal de los síntomas y déficits neurológicos que ocurren en múltiples episodios y que se denominan *brotes*, *recidivas* o *exacerbaciones*, seguidas de períodos de desaparición de los síntomas o restauración de las funciones perdidas. Estos períodos se conocen como fase de remisión de síntomas. Por otro lado, la enfermedad se define por la diseminación de lesiones anatómicas en todo el SNC o diseminación “en espacio”.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La EM es la enfermedad neurológica discapacitante no traumática más frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad (Weinstock-Guttman y Cohen, 1996). La enfermedad suele presentar entre la tercera y la cuarta década de la vida, con un pico entre los 25 y los 35 años. El inicio de la EM rara vez ocurre antes de los 15 años y más tarde de los 55 años, aunque existen numerosos ejemplos.

La prevalencia, que se define por el cociente entre el número de sujetos afectados de la enfermedad en un día determinado y la población examinada (100.000 habitantes), es el índice más utilizado para determinar la frecuencia de la EM en una zona geográfica. Los estudios de prevalencia muestran una distribución irregular de la EM en el mundo. La mayor frecuencia de la enfermedad se produce entre los 40 y 60 grados de latitud (norte y sur). En función de lo expresado anteriormente, se han establecido distintas zonas de riesgo. Así hablamos de zonas de riesgo alto (> 30 casos/100.000), zonas de medio ($> 5-25$ casos/100.000) y zonas cuyo riesgo es bajo (< 5 casos/100.000). Más recientemente se han elevado estas cifras: riesgo alto (> 100 casos/100.000), medio ($> 50-100$ casos/100.000) y bajo (< 50 casos/100.000). La prevalencia de EM en España varía entre 43 y 92 casos por cada 100.000 habitantes, y se estima que alrededor de 45.000 personas tienen esta enfermedad (Otero-Romero y cols., 2013). Valores similares se han hallado en otros países bañados por el mediterráneo como Francia e Italia; aunque, como excepción, en Cerdeña la prevalencia es superior. La EM es infrecuente en Oriente (en países asiáticos como China y Japón) y sólo hallamos algún caso en la población nativa africana (Wingerchuk y Weinshenker, 2000).

En otro trabajo (Pugliatti y cols., 2002), se intenta redefinir el patrón de la distribución geográfica en la EM, y los autores debaten la relación prevalencia-latitud postulada en estudios previos. La distribución geográfica de EM estaría más determinada por la distinta susceptibilidad racial que por la latitud. Con relación a la raza, se ha observado que determinados grupos étnicos, como individuos de raza negra, asiáticos, gitanos, aborígenes, son resistentes a la enfermedad, incluso si habitan en zonas de alta prevalencia para la EM (Elian y

cols., 1990). Esta resistencia a la enfermedad puede explicarse por la implicación de mecanismos genéticos.

La enfermedad se manifiesta con mayor frecuencia en mujeres que en varones, con razones comprendidas entre 1,4:1 y 4: 1, y aunque las causas de la enfermedad siguen siendo desconocidas, hoy en día, se han propuesto diferentes agentes de susceptibilidad, tanto genéticos como ambientales, como la exposición a diferentes patógenos.

1.3 ETIOLOGÍA

La etiología de la EM es desconocida, sin embargo se considera que es una enfermedad mediada por factores inmunes que se presenta en personas genéticamente susceptibles (Noseworthy y cols., 2000; Lutton y cols., 2004), con implicación de factores ambientales.

1.3.1 FACTORES GENÉTICOS

Determinados factores como la afectación de varios miembros de una misma familia (Sadovnick y cols., 1988), la mayor concordancia en gemelos monocigóticos que dicigóticos (Ebers y cols., 1986; Sadovnick y cols., 1993) y la resistencia a la enfermedad que muestran diferentes grupos raciales (Caminero y Hernández, 1995; Granieri y cols., 1996), sugieren que la etiología de la EM tiene un componente genético.

Por otra parte los estudios epidemiológicos genéticos concluyen que, mientras el riesgo de padecer la enfermedad en la población general es del 0,1-0,2%, en los familiares de primer grado esta tasa aumenta al 3-5%. Cuando ambos padres son afectados la tasa sube al 30%. La concordancia entre gemelos monocigotos es mayor que entre gemelos dicigotos (25-30% y 2-5%, respectivamente), lo que proporciona una evidencia adicional del componente genético de la EM (Dyment, y cols., 2004; Oksenberg y Hauser, 2005).

El estudio de los factores genéticos en la EM, se ha centrado, principalmente, en el complejo principal o mayor de histocompatibilidad (CMH), como marcador de las regiones cromosómicas más susceptibles de la enfermedad. Una gran mayoría de trabajos centrados en el CMH en pacientes con EM han estudiado población caucasiana, en la que la predisposición para

la enfermedad se ha asociado al haplotipo de clase II HLA-DRB*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Las moléculas HLA de clase II están implicadas en la regulación de las respuestas inmunes contra los antígenos. Su presencia determina un riesgo relativo de casi 4 para el desarrollo de la EM y, también, indica un efecto dosis, de modo que los individuos homocigotos obtienen mayor riesgo de desarrollar EM y, probablemente, un curso clínico más agresivo. Además, existen algunas asociaciones entre la enfermedad y el HLA-DR3 y también el HLA-DR4 en Cerdeña, Sicilia, las Islas Canarias y Turquía. La mayor parte de los estudios que relacionan el CMH clase II y las formas clínicas de la enfermedad, sobre todo las primariamente progresivas, aportan resultados contradictorios. También se ha descrito una influencia de los alelos HLA-DR y DQ (DRB1*1501) en la conversión a EM tras un síndrome neurológico aislado (SNA, que en inglés se abrevia como CIS [*Clinically isolated syndrome*]) (Kelly y cols., 1993; Horakova y cols., 2011). Se han definido asociaciones independientes del HLA-DRB1 con otros genes del CMH como el HLA-C (Yeo y cols., 2007). Recientemente, avances en tecnologías genéticas ha permitido el desarrollo de plataformas de genotipado de alto rendimiento y estudios de asociación genómica (conocido como *Genome wide Association Studies* en inglés) (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2011; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2013) identificándose un mayor número de genes involucrado en la predisposición a padecer EM.

1.3.2 FACTORES AMBIENTALES

Entre los factores ambientales relacionados con la EM destaca la exposición a agentes infecciosos como los retrovirus, los herpesvirus (virus de Epstein-Barr [VEB] y virus del herpes humano), los coronavirus y bacterias como *Clamydia pneumoniae*, durante la infancia y/ o adolescencia, se ha considerado como un factor de riesgo importante en la patogenia de la enfermedad (Giovannoni y cols., 2006; Christensen, 2007). Otros agentes implicados en la etiología de la EM son la vitamina D, grasas animales en la dieta, traumas o agentes tóxicos (tabaco, metales pesados, disolventes

orgánicos, etc.). De todos ellos, los factores que se asocian en mayor medida con la EM son el VEB, la vitamina D y el tabaco (Koch y cols., 2013).

Con relación al VEB, se ha observado que: 1) la mayoría de los pacientes con EM tienen serología positiva para el VEB; 2) los individuos con un antecedente de mononucleosis infecciosa tienen un riesgo mayor, dos o tres veces superior, de desarrollar EM que los que adquirieron la infección en etapas más tempranas de la vida y 3) años antes del inicio de la enfermedad, los individuos con mayor riesgo presentan títulos de anticuerpos aumentados frente a antígenos nucleares del virus (Serafini y cols., 2007).

En cuanto al papel protector de la vitamina D, se ha demostrado la relación de niveles bajos de vitamina D en suero con un mayor riesgo a contraer EM (Munger y cols., 2006; Ascherio y cols., 2014). Las radiaciones ultravioleta juegan un papel en la síntesis de la vitamina D, que además se sintetiza por vía alimentaria, fundamentalmente a través de la grasa de pescado.

1.4 PATOGENIA

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la infiltración principalmente de linfocitos y monocitos, con un grado variable de desmielinización, daño axonal, pérdida de oligodendrocitos y gliosis (Figura 1). Concretamente, las células inmunitarias entran en el SNC a través de la barrera hemato-encefálica. La aparición de lesiones focales en sustancia blanca hemisférica es muy frecuente en la EM; aunque, también pueden afectarse otras áreas como el córtex cerebral, el hipotálamo, el nervio y el tracto ópticos, el tronco cerebral y la médula espinal (Trapp y cols., 1998).

Aunque los mecanismos inflamatorios descritos parecen ser un aspecto importante que contribuye al daño tisular en la EM, no está claro si es un evento primario o secundario en la formación de la lesión. De hecho, existe evidencia que apoya tanto que la reacción inflamatoria es un prerrequisito para la desmielinización como que la reacción inflamatoria puede ser secundaria a la desmielinización, adoptando en este caso un papel reparador de la inflamación (remielinización) de las lesiones en EM.

La patogenia de la desmielinización no es uniforme en todos los pacientes y ello podría explicar el comportamiento tan heterogéneo de la EM. En base a los hallazgos histopatológicos se definen actualmente, no sin cierta controversia, cuatro patrones de desmielinización. En los patrones I y II, la principal diana del proceso destructivo es la mielina, y se reconoce como un proceso autoinmunitario; en cambio, en los patrones III y IV la diana del proceso destructivo es el propio oligodendrocito (Lucchinetti y cols., 1996; Lucchinetti y cols., 2000; Lassmann y cols., 2001; Lassmann, 2002).

El estudio de los distintos perfiles anatomopatológicos de las lesiones de EM tiene una especial relevancia en la comprensión de los mecanismos implícitos en la enfermedad y pueden abrir nuevas perspectivas, en términos de respuesta a los tratamientos farmacológicos.

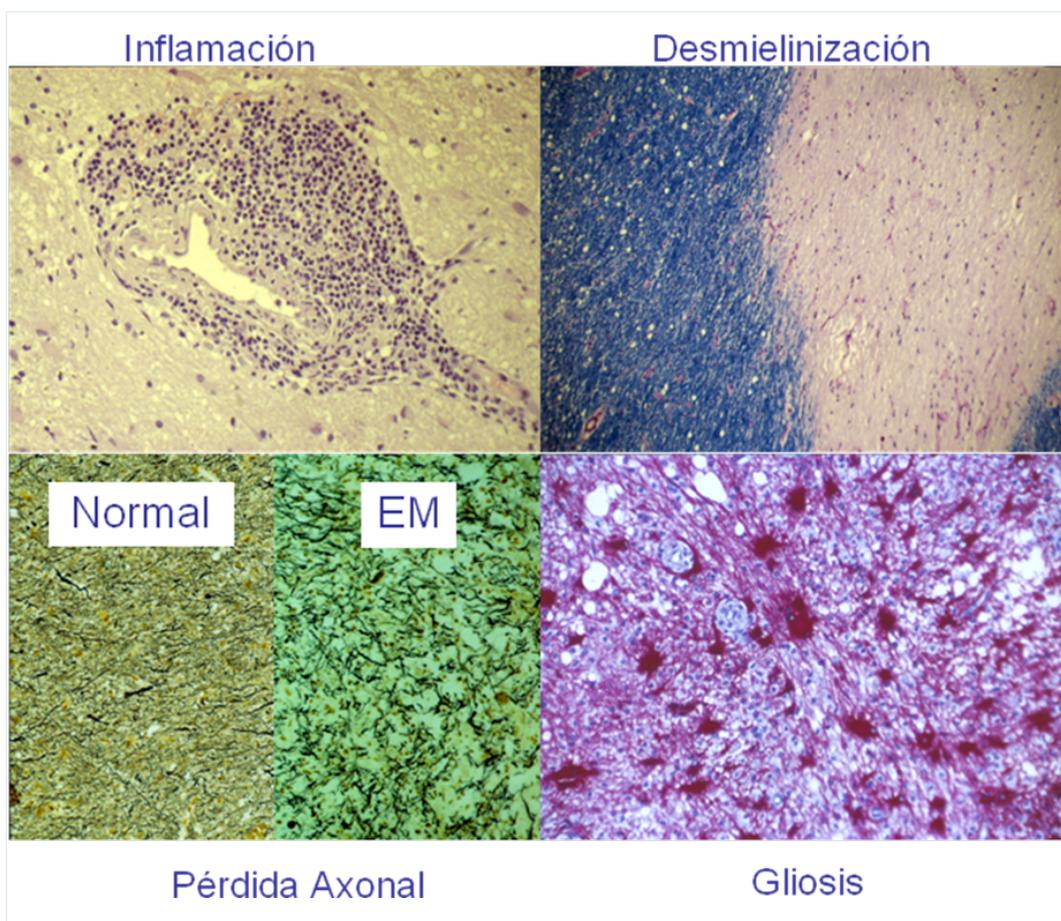


Figura 1 Histopatología de la lesión de esclerosis múltiple (EM).

Las lesiones de EM se caracterizan por: infiltrado perivascular de células inflamatorias; principalmente, linfocitos y monocitos, desmielinización, astrogliosis y pérdida de oligodendrocitos (*Fotografías cedidas por el Dr. W. Brück, Instituto de Neuropatología, Universidad de Göttingen, Alemania. En Río y cols., 2012*).

Además de la desmielinización, en la EM también puede producirse daño axonal (Figura 2). Éste sucede desde etapas precoces de la enfermedad y es probablemente el principal determinante de la discapacidad neurológica progresiva descrita en los pacientes con EM (Trapp y cols., 1998; Tallantyre y cols., 2010). Los hallazgos actuales sugieren que el daño axonal se correlaciona con la inflamación, puede producirse independientemente de la desmielinización activa, se encuentra presente en las fases tempranas de la enfermedad y se observa además en la sustancia blanca de apariencia normal. El ataque inmunológico directo sobre el axón mediado por anticuerpos específicos, células T CD4+ y T CD8+ podría intervenir en los mecanismos patogénicos del daño axonal (Neumann y cols., 2002), facilitando la activación de microglía local y la atracción de macrófagos, con la consiguiente secreción

de sustancias neurotóxicas como el óxido nítrico, metaloproteasas y citoquinas (Anthony y cols., 1998; Smith y Lassmann, 2002). Estas sustancias en bajas concentraciones provocan bloqueos funcionales de la conducción, aunque en concentraciones elevadas pueden lesionar el axón de forma irreversible (Smith y cols., 2001). La alteración de la permeabilidad de la membrana axoplásmica produce un trastorno del influjo de iones, que finalizará con un incremento del calcio intrazonal, la degradación del citoesqueleto y la desintegración del axón (Kornek y cols., 2001).

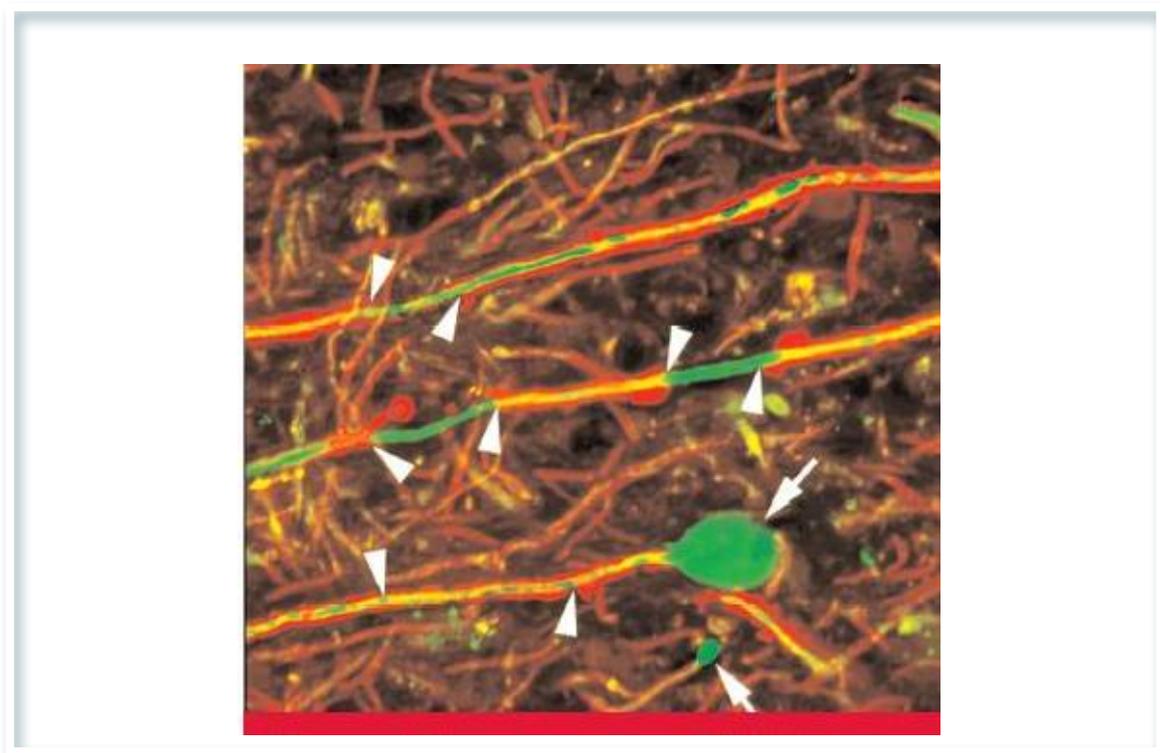


Figura 2 Daño axonal en EM.

En esta imagen de un cerebro con EM, se observa alteración de la mielina (rojo) dejando al descubierto los axones (verde), según indican las puntas de flecha. Algunos axones están transectados adquiriendo un aspecto balonzado, (verde, flechas) [en Trapp y cols., 1998]

La remielinización se produce también en las lesiones de EM como proceso de reparación que intenta evitar el daño axonal. Los axones pueden volver a ser envueltos por la vaina de mielina por la acción de citoquinas y factores favorecedores del crecimiento (Murray y cols., 2001). Este proceso se

ha observado en algunas lesiones activas, especialmente en estadios iniciales o agudos de la enfermedad (Barkhof y cols., 2003).

Algunas características de la remielinización en la EM son las que siguen a continuación (Río y cols., 2012):

- Las “placas en sombra” o “placas sombreadas” (del inglés, *shadow plaques*) hacen referencia a las zonas en las que se produce remielinización. Esta nomenclatura se utiliza para definir un área, generalmente perivascular, formada por láminas de mielina que se tiñen de manera pálida y que está localizada en la sustancia blanca intacta o rodeando el borde externo de una placa de desmielinización.
- La remielinización no es igual en todos los casos y depende de varios factores. Se ha observado que algunas placas se remielinizan totalmente; en cambio, otras lo hacen de forma parcial. También existe una gran variabilidad entre sujetos.
- La remielinización puede no ser completa a causa de: 1) episodios repetidos de desmielinización; 2) presencia de factores microambientales mediados por mecanismos tóxicos; 3) bloqueo en la migración de los progenitores endógenos de los oligodendrocitos; o 4) factores tróficos favorecedores de la remielinización (Lassmann y cols., 1997; Keirstead y Blakemore, 1999; Chang y cols., 2002; Franklin, 2002; Brück y cols., 2003).

Dados estos mecanismos implícitos en el proceso de remielinización, existe cierto debate sobre el efecto contraproducente que puedan tener los tratamientos antiinflamatorios administrados en las fases agudas sobre la reparación tisular (Hohlfeld y cols., 2000).

1.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La clínica característica de la EM se debe a las lesiones anatomopatológicas observadas en el SNC: desmielinización y degeneración axonal.

El proceso de desmielinización origina una alteración en la transmisión saltatoria del impulso nervioso, haciéndola más lenta e incluso bloqueándola. A lo sumo, desencadena la sintomatología que se produce en la clínica. Este fenómeno de desmielinización disminuye la densidad de los canales de Na^+ internodales, que inhiben la propagación del impulso cuando afecta a segmentos relativamente largos del axón. Esta alteración explicaría algunos síntomas positivos como los fenómenos paroxísticos (parestesias persistentes, fenómeno de Lhermitte, etc). Los síntomas transitorios son causa directa del enlentecimiento en la conducción del impulso por la vía nerviosa; mientras que, los síntomas permanentes de la EM son el reflejo de bloqueos permanentes de la conducción nerviosa (Sedgwick, 2000; Fernández y cols., 2003).

En la inflamación causada por el edema, intervienen células del sistema inmune (citoquinas, moléculas de adhesión), productos tóxicos (óxido nítrico y algunos factores neuroeléctricos, que bloquean la transmisión sináptica), que pueden provocar alteraciones funcionales de los axones, disminuyendo la velocidad de conducción del impulso nervioso (Martino y cols., 2000).

La principal característica clínica de la EM es su variabilidad, ya que los síntomas pueden cambiar mucho de unas personas a otras, e incluso dentro de una misma persona a lo largo de la enfermedad (Cambier y cols., 2000).

Sin embargo, cabe señalar dos aspectos constantes y propios de la enfermedad: 1) presentación más o menos súbita de los síntomas y mejoría posterior, en días o semanas y 2) la repetición de síntomas o, dicho de otra manera, aparición de nuevos brotes.

1.5.1 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE COMIENZO

En general, la sintomatología de la EM es variable y evolución a lo largo del tiempo. La forma de presentación puede ser abrupta o insidiosa. Los síntomas pueden ser graves o sutiles; de forma que, el paciente puede decidir no consultar con ningún facultativo. En la Tabla 1, se resumen los síntomas de presentación de la EM, tal y como se muestra a continuación (Río y cols., 2012).

Tabla 1 Síntomas de presentación de la enfermedad

Síntoma	Mujeres, %	Varones, %	Total, %
Trastorno sensitivo en las extremidades	33,2	25,1	30,7
Pérdida de visión	16,3	15,1	15,9
Motor (subagudo)	8,3	10,4	8,9
Diplopía	6	8,5	6,8
Trastorno de la marcha	3,2	8,3	4,8
Motor (agudo)	4,4	4,2	4,3
Problemas de equilibrio	2,5	4	2,9
Trastorno sensitivo en la cara	2,9	2,5	2,8
Signo de Lhermitte	1,6	2,3	1,8
Vértigo	1,8	1,5	1,7
Problemas esfinterianos	0,9	1,1	1
Dismetría	0,9	1,3	1
Mielopatía transversa aguda	0,8	0,6	0,7
Dolor	0,3	0,8	0,5
Otros	2,6	2,5	2,5
Inicio polisintomático	14,5	11,9	13,7

(Paty y cols., 1994) y (Studney y cols., 1993)

1.5.1.1 TRASTORNOS SENSITIVOS

Es el síntoma más frecuente al comienzo. Los síntomas sensitivos más comunes en la EM son las parestesias (sensaciones de pinchazo, hormigueo o quemazón) y la hipostesia táctil, térmica o dolorosa, disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria y signo de Romberg positivo. Los pacientes pueden también quejarse de una sensación desagradable, equiparable a una banda opresiva alrededor del torso. A menudo los pacientes describen una descarga eléctrica, que desciende por la parte central de la espalda hacia las extremidades inferiores con la flexión del cuello. Esta sensación es el signo de Lhermitte, e indica una lesión de la médula espinal. La debilidad motora, especialmente en las extremidades inferiores, secundaria a una mielitis, es habitual en estos pacientes (Giesser, 2011).

1.5.1.2 TRASTORNOS MOTORES

Entre los síntomas motores de la EM destacan la debilidad y la espasticidad. En el primer caso, se debe a la afección de las vías motoras centrales, y se acompaña de hiperreflexia, espasticidad y alteración de los reflejos cutáneos polisinápticos (como en el signo de Babinski). Las lesiones en

el asta anterior de la médula pueden causar síndromes pseudoradiculares con atrofia y debilidad de distribución segmentaria. La afección multifocal de la EM puede reproducir cualquier patrón de debilidad en las extremidades. La espasticidad se produce por un incremento anormal del tono muscular, que ocurre con lesiones que afectan a las vías motoras centrales. Los pacientes suelen referir espasticidad moderada o grave, en más del 30% de los casos, principalmente en las extremidades inferiores. Con frecuencia se acompaña de espasmos dolorosos y puede interferir en la capacidad para deambular, trabajar o ser autónomo (Río y cols., 2012).

1.5.1.3 PROBLEMAS DE EQUILIBRIO Y COORDINACIÓN

Se suele producir pérdida de equilibrio, inestabilidad al caminar (ataxia), temblores, torpeza en una de las extremidades, falta de coordinación, debilidad en las piernas y al caminar, que ocasiona que se arrastre uno o los dos pies (Río y cols., 2012).

1.5.1.4 DISFUNCIÓN DE TRONCO ENCEFÁLICO

Síntomas como disartria, diplopía, disfagia o vértigos son algo menos frecuentes. En el examen médico se observa la presencia de nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil y de oftalmoplejía internuclear (se caracteriza por una limitación o disminución de los sacádicos de aducción del ojo ipsilateral a la lesión, y un nistagmo en el ojo abductor). Este último hallazgo, si se presenta en una persona joven y es bilateral, podría considerarse casi como patognomónico de la enfermedad (Fernandez-Fernandez, 2002).

1.5.1.5 TRASTORNOS VISUALES

El principal trastorno visual se debe a la inflamación del nervio óptico. Las neuritis ópticas pueden presentarse con disminución de la agudeza visual, visión borrosa o alteración en la visión de los colores (discromatopsia) en el campo central de la visión (escotoma centrocecal). Estos síntomas normalmente afectan a cada uno de los ojos por separado; aunque, pueden ser bilaterales. El dolor periorbitario e intenso con los movimientos oculares suele

preceder o acompañar a la clínica de pérdida visual. Se puede observar un defecto pupilar aferente y un reflejo pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn). El fondo de ojo puede ser normal (neuritis óptica retrobulbar), o presentar edema papilar (papilitis). La palidez del disco óptico (atrofia óptica) es común tras una neuritis óptica. Puede observarse uveítis, aunque es rara; por lo que, deben considerarse diagnósticos alternativos (Rio y cols., 2012).

1.5.1.6 DISFUNCIÓN URINARIA, INTESTINAL Y SEXUAL

Los trastornos esfinterianos se hallan con mayor frecuencia en las fases avanzadas de la enfermedad, siendo la urgencia miccional, el aumento de la frecuencia miccional, la dificultad para iniciar la micción y la incontinencia urinaria los síntomas más habituales (Burguera-Hernández, 2000).

La constipación es otro de los síntomas que puede estar presente en más del 30% de los pacientes. La urgencia fecal se da con menor frecuencia (15%); aunque, acostumbra a ser invalidante desde el punto de vista social (Rio y cols., 2012).

Los pacientes con EM pueden presentar una mayor proporción de problemas sexuales que pacientes con otras enfermedades crónicas (Zorzon y cols., 1999) debido, en parte, a la aparición de lesiones desmielinizantes medulares que causan parestesias o pérdida de sensibilidad en los genitales, disfunción eréctil en el varón y pérdida de lubricación vaginal en las mujeres.

1.5.2 SÍNTOMAS Y SIGNOS EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

En el curso de la enfermedad se suelen ir afectando la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos: piramidal, sensitivo, cerebeloso, tronco encefálico, esfinteriano, visual y mental. Las alteraciones más frecuentes son las motoras (90%), sensitivas (77%), y cerebelosas (75%). Las lesiones que originan los síntomas motores se localizan en la vía piramidal y originan síntomas como debilidad en uno o ambos miembros inferiores y/o de los miembros superiores; aunque, en este último caso, con menos frecuencia. A medida que evoluciona la enfermedad, el paciente necesitará una ayuda técnica (muleta, bastón, etc.) para compensar sus dificultades en la

deambulaci3n. Los sntomas sensitivos se producen por lesiones en el cord3n posterior de la m3dula y, raramente, en cordones espinotal3micos. Su manifestaci3n clnica es habitualmente en forma de parestesia pero tambi3n se describen sensaciones subjetivas de frfo o calor en la zona afecta y p3rdida de sensibilidad termoalg3sica (Fern3ndez-Fern3ndez, 2002).

Adem3s de estos sntomas, existen otras alteraciones clnicas que son frecuentes, a lo largo del curso de la enfermedad:

Fatiga: se produce con frecuencia (80%) en los pacientes con EM y se describe, en general, como uno de los sntomas m3s incapacitantes de esta enfermedad, independientemente de la discapacidad ffsica, que se acent3an con el calor. Su etiologfa se explica por factores como el bloqueo de la conducci3n nerviosa en las fibras desmielinizadas, la depresi3n, los trastornos del suefio, los efectos secundarios de determinados f3rmacos, u otros problemas m3dicos coexistentes (Rio y cols., 2012).

Dolor: es un sntoma habitual en la EM que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en sus actividades diarias. La clnica se corresponde con neuralgias del trig3mino, crisis t3nicas dolorosas, disestesias paroxfsicas dolorosas en extremidades, signo de Lhermitte doloroso, sensaciones disest3sicas "el3ctricas" en tronco y extremidades inferiores, y lumbalgia (Fern3ndez-Fern3ndez, 2002).

Epilepsia: existe un riesgo mayor de padecer crisis epil3pticas en la EM (5%), que en la poblaci3n en general (0,5%) (Cambier y cols., 2000), y pueden preceder al diagn3stico de EM en 10 3 15 aafios; sin embargo, son m3s frecuentes durante la evoluci3n de la enfermedad.

Sntomas paroxfsicos: se definen asf a una serie de manifestaciones que se producen en el transcurso de la enfermedad y que se caracterizan por ser exacerbaciones intensas y breves de determinados sntomas, que pueden ocurrir de forma aislada, o como preludeo de un brote. Entre los fen3menos paroxfsicos motores se encuentran la acinesia, los espasmos t3nicos, la distonfa, la tortfcolis, el balismo, la disartria, el espasmo hemifacial, la

mioquimia facial, el mioclono segmentario, el hipo y la ataxia episódica. En los fenómenos paroxísticos sensitivos destacamos el dolor neurálgico o radicular, el signo de Lhermitte y las fotopsias (Rio y cols., 2012).

Por otro lado, en un elevado porcentaje de pacientes con EM existen **síntomas psiquiátricos**, siendo los más frecuentes los trastornos del estado de ánimo como la ansiedad, la depresión, la euforia, y la labilidad emocional.

Por último, se observa que entre el 40-60% de los pacientes presenta **trastorno cognitivo**. (Las alteraciones neuropsicológicas en la EM se describen más ampliamente en el apartado 2 de la introducción).

1.5.3 FORMAS DE PRESENTACIÓN

Las definiciones utilizadas hoy en día para describir el curso de la enfermedad proceden de un acuerdo internacional, con el objetivo de sintetizar y precisar la terminología utilizada para definir los cursos clínicos de la EM (Lublin y Reingold, 1996).

Las definiciones de los cursos clínicos de la enfermedad que propone este estudio son las siguientes:

1. Curso remitente-recurrente (RR): caracterizado por la presencia de brotes claramente definidos, seguidos de una total o parcial remisión de los síntomas, sin progresión de la enfermedad en los períodos entre brote. Se define *brote* como la aparición de síntomas nuevos, o al evidente empeoramiento de síntomas previos con una duración mínima de 24 horas, en ausencia de un proceso concomitante febril-infeccioso, que mejoran o desaparecen posteriormente en el plazo de días, semanas o meses. Se trata de la forma de inicio usual de la enfermedad, ya que alrededor de un 85% de las personas diagnosticadas de EM debutan con un curso RR; sin embargo, a los 10 años, el 50% de los pacientes con EMRR evolucionan a EM secundariamente progresiva (EMSP) y a los 15 años este cambio afecta al 75% de los pacientes. Estos porcentajes pertenecen a la

época pretratamiento. Quizá con los nuevos tratamientos el pronóstico haya mejorado.

2. Curso secundariamente progresivo (SP): se define como un curso inicial remitente-recurrente, seguido por una progresión de la enfermedad, con o sin brotes ocasionales.
3. Curso primariamente progresivo (PP): un porcentaje pequeño de los pacientes, aproximadamente el 10-15%, presenta un curso progresivo desde el inicio de los síntomas con ausencia de brotes y remisiones.
4. Curso progresivo recurrente (PR): se sugirió este término para definir a los pacientes con progresión desde el inicio y brotes añadidos, con o sin recuperación completa, a lo largo de la evolución.

Recientemente ha sido publicada una actualización de los diferentes fenotipos de la enfermedad donde se tienen en cuenta la progresión de la discapacidad y la presencia de lesiones activas observadas clínicamente o mediante RM. Asimismo, la forma Progresiva Remitente desaparece y se incluye por primera vez el SNA (Lublin et al, Neurology 2014).

La Figura 3 esquematiza los diferentes cursos propuestos.

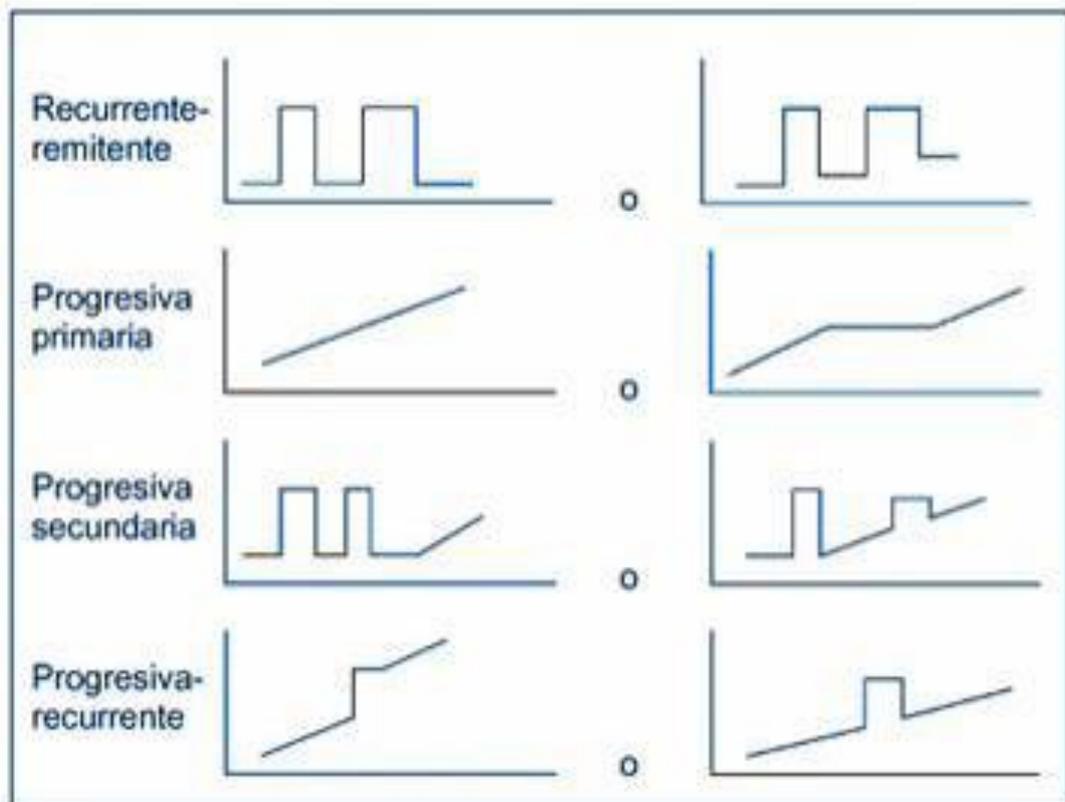


Figura 3 Esquema gráfico de los distintos cursos clínicos de EM

Fuente: Lublin y Reingold (1996).

Síndrome neurológico aislado (SNA): es un término ampliamente utilizado en la práctica clínica, y también motivo de esta tesis, que nos sirve para describir un primer episodio neurológico en el que el paciente refiere síntomas y signos sugestivos de una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC. Esta definición se aplica normalmente a un adulto joven (de 20-45 años), con un episodio de aparición aguda o subaguda, que alcanza un pico máximo rápidamente en 2-3 semanas. Para considerar un SNA, el episodio debe durar al menos 24 horas y ocurrir en ausencia de fiebre o infección. Un SNA es por definición, siempre aislado en el tiempo (monofásico), con síntomas que indican una lesión de nervio óptico (la más frecuente en la mayoría de estudios realizados en pacientes con SNA), de medula espinal, de tronco cerebral o cerebelo, o de hemisferios cerebrales. Sin embargo, algunos pacientes tienen evidencia de clínica de difusión en el espacio (multifocal; es decir lesiones en más de un área anatómica del SNC) (Miller y cols., 2008; Miller y cols., 2012).

En la Tabla 2 se resumen los aspectos clínicos que son sugestivos de EM así como las características atípicas que deben insinuar otros diagnósticos.

Tabla 2 Características de los SNA típicas y atípicas para la EM

Características típicas	Características atípicas
Nervio óptico	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Afectación monocular ➤ Dolor en el movimiento de los ojos ➤ Disminución de la agudeza visual y de los colores ➤ Disco normal o leve hinchazón del disco ➤ La mejoría comienza dentro de las 3 semanas desde el inicio ➤ Defecto pupilar aferente 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Afectación binocular ➤ Ausencia de dolor o dolor muy intenso ➤ Ausencia de percepción de la luz ➤ Hemorragias en el ojo ➤ Pérdida de la visión ampliada ➤ Vitritis y neuroretinitis ➤ Fotofobia
Tronco cerebral o cerebelo	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Oftalmoplejía internuclear bilateral ➤ Ataxia y nistagmo evocado por la mirada ➤ Parálisis del VI par craneal (en pacientes de 20-40 años) ➤ Fenómenos paroxísticos (que ocurren por lo menos durante 24h) ➤ Signos multifocales (p.ej., pérdida sensitiva facial y vértigo) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Oftalmoplejía externa completa ➤ Signos de territorio vascular ➤ Neuralgia del trigémino aislada ➤ Neuropatía sensitiva del trigémino progresiva ➤ Trastornos del movimiento ➤ Debilidad bulbar u ocular fluctuante, o ambas cosas
Médula espinal	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mielitis transversa incompleta ➤ Síndrome de Lhermitte ➤ Síntomas de esfínter ➤ Debilidad en las extremidades asimétricas ➤ Mano desaferente ➤ Progresión a nadir entre 4 horas y 21 días 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mielitis transversa completa ➤ Síndrome de Brown-Séquard completo ➤ Síndrome de Cauda equina ➤ Lesión del territorio de la arteria espinal anterior ➤ Dolor localizado o radicular en la columna ➤ Paraparesia espástica progresiva y simétrica o ataxia progresiva sensorial (de la participación de columnas posteriores) ➤ Arreflexia
Hemisferios cerebrales	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemiparesia ➤ Alteraciones hemisensitivas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Encefalopatía ➤ Epilepsia ➤ Ceguera cortical

* La ausencia de recuperación es una característica atípica para todos los SNA (adaptado de Miller y cols., 2008)

Con relación al género, la razón es de aproximadamente 2,5 (mujeres y niñas) a 1 (hombres y niños). La edad de inicio en un 70% de los pacientes con

SNA y EM se sitúa entre 20 y 40 años (media: 30 años), aunque, los pacientes pueden debutar a edades más tempranas o tardías. Es raro encontrar formas primariamente progresivas de EM en niños; sin embargo, es frecuente una presentación multifocal en la EM infantil (Compston, 2005; Miller y cols., 2012). El término de SNA sugiere la posibilidad de EM, o dicho de otra manera, de enfermedad del SNC diseminada en el tiempo y el espacio. En los estudios de seguimiento de pacientes con neuritis ópticas se ha descrito que entre el 10% y el 85% de los pacientes desarrollan una EM clínicamente definida. La conversión a EM en síndromes medulares varía entre el 41% y el 61%, y en pacientes con síndromes de tronco se estima entre el 53% y 60% (Miller y cols., 2012). Estas diferencias en la tasa de conversión pueden deberse tanto a cuestiones metodológicas (tiempo de seguimientos de los pacientes, pacientes que no desarrollan EM, etc), como a que la prevalencia de EM difiere según la zona geográfica estudiada. En cualquier caso, parece que en general el riesgo a desarrollar EM es básicamente el mismo en todos los tipos de SNA (Tintore y cols., 2010; Miller y cols., 2012).

1.5.4 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico, aunque cada vez más ayudado por pruebas paraclínicas, en especial por la RM, el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y los potenciales evocados (PE), generalmente los visuales (PEV), que permiten realizar un diagnóstico cada vez más precoz y también aumentan la especificidad diagnóstica, al poder establecer la naturaleza inflamatoria de los síntomas clínicos y excluir otras entidades.

El diagnóstico se basa en la demostración de lesiones en el tiempo y en el espacio; así como, en la exclusión de otras enfermedades.

A continuación se describen, brevemente, las alteraciones observadas en las distintas pruebas paraclínicas que aportan evidencia para el diagnóstico de la enfermedad.

El análisis de LCR se puede realizar para establecer el diagnóstico de EM cuando existe escasez de hallazgos clínicos o radiológicos. Las anomalías más comunes reflejan la presencia de síntesis de inmunoglobulina intratecal

[presencia de bandas oligoclonales (BO), e incremento del índice y la tasa de síntesis de la fracción de gammaglobulina (IgG) sobre el contenido proteico total de LCR]. Sin embargo, no todos los pacientes con EM tienen anomalías en el LCR y, por tanto, aunque los resultados de la punción lumbar sean normales, no podemos descartar el diagnóstico de EM si se cumplen otros criterios. Los antígenos que suscitan la producción de BO todavía no han sido identificados. En aproximadamente un 95% de los pacientes con EM, se observan BO en el sector de IgG de la electroforesis de proteínas. Con el fin de establecer el diagnóstico de EM, debemos observar por lo menos dos bandas presentes en LCR, que no estén presentes en suero (Link y Huang, 2006; Giesser, 2011). En la Tabla 3 se muestran otras entidades que pueden producir BO en el LCR y su presencia debe ser interpretada en el contexto clínico adecuado (Giesser, 2011).

Tabla 3 Enfermedades que pueden presentar bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo

Inflamatorias
Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Behçet Sarcoidosis Síndrome antifosfolípido Síndrome de Sjögren
Infecciosas
Neuroborreliosis Neurotuberculosis Síndrome de inmunodeficiencia adquirida Infección por virus herpes simplex Neurosífilis
Neoplásicas
Linfoma del SNC Síndromes paraneoplásicos Tumor cerebral primario

Otro marcador de la producción intratecal de IgG es el índice de IgG en relación con la IgG sérica. Un índice de LCR IgG superior a 0,7 es anormal y puede ser elevado en un 75% de personas con EM. El recuento de células suele ser normal o estar ligeramente elevado en pacientes con EM. Deben considerarse otros diagnósticos alternativos si el recuento de glóbulos blancos es más de 50 células/ ml o el nivel de proteínas es mayor que 110 mg/ dl, como en el caso de la neuromielitis óptica (Giesser, 2011). El análisis del LCR en definitiva ayuda a predecir la conversión a EM en pacientes con resonancia magnética negativa y en aquéllos con escasas imágenes. Es decir, la presencia de BO positivas puede aumentar el riesgo de conversión a EM, del 4% al 23%, en pacientes con una RM negativa (Tintoré y cols., 2008; Miller y cols., 2012).

Los potenciales evocados (PE) aportan una medida indirecta de la extensión de la desmielinización o la pérdida axonal de una determinada vía. Estas pruebas muestran el retraso que afecta la propagación de un mensaje sensorial o sensitivo producido por la aparición de una lesión desmielinizante situada en las vías de conducción (Cambier y cols., 2000). Los PE más utilizados son los visuales y, en menor medida, los PE somatosensoriales y de tronco. Se considera como evidencia para el diagnóstico un alargamiento en la latencia de la onda P100 con los PE visuales (Noseworthy y cols., 2000) aunque formalmente no se utilizan actualmente en los criterios diagnósticos de la enfermedad (McDonal 2010 de Polman y cols. 2011)

La RM es la técnica más sensible en la detección de las lesiones de la EM, y por ello, se ha convertido en una técnica imprescindible: a) para el diagnóstico de la EM, b) como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, c) para una mejor comprensión de la historia natural de la EM y d) como método evaluador de la eficacia de los tratamientos. Esta técnica permite descartar otras enfermedades, demostrar lesiones desmielinizantes que no ocasionan sintomatología clínica y determinar los criterios de diseminación espacial (presencia de más de una lesión) y temporal. Además, permite monitorizar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad. Generalmente, observaremos que:

- Una placa de desmielinización en RM se muestra hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y densidad protónica, independientemente de su sustrato patológico o fase evolutiva. Las lesiones en el cerebro suelen ser múltiples, de tamaño pequeño y su morfología es nodular; sin embargo, en la mayoría de pacientes con EM clínicamente definida, aparece al menos una placa de morfología ovoide con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales. La localización más frecuente de estas lesiones es en el sustancia blanca periventricular (ver Figura 4). Las lesiones inflamatorias agudas captan contraste (gadolinio). Por su parte, las lesiones en la médula espinal muestran una forma ovoide, con su eje orientado craneocaudalmente y una predisposición a situarse a nivel periférico y a afectar a los cordones posteriores (ver Figura 5).

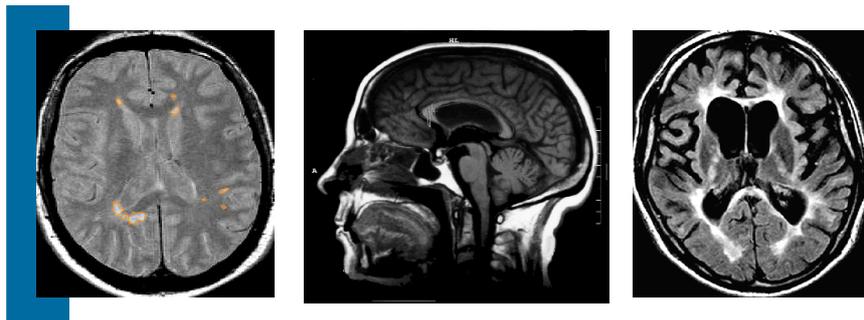


Figura 4 Resonancia magnética potenciada en T₂

Se muestran múltiples lesiones inflamatorias desmielinizantes periventriculares típicas de EM (Imágenes cedidas por el Dr. Alex Rovira, Institut de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona).



Figura 5 Resonancia magnética medular: plano sagital en un paciente con EM clínicamente definida

La imagen muestra múltiple y pequeñas lesiones desmielinizantes medulares. Las secuencias T2 facilitan su localización en el seno de la médula espinal (Imágenes cedidas por el Dr. Alex Rovira, Institut de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona).

Los nuevos avances en RM no convencional han dado paso a un estudio más específico de los fenómenos fisiopatológicos subyacentes en la EM de forma cuantitativa y, con ello, más objetiva a través de otras técnicas. Entre éstas destacamos dentro de este apartado la espectroscopia por RM de protón ($^1\text{H-ERM}$) y la imagen por transferencia de magnetización (también conocida como MTR, de las siglas en inglés *Magnetization Transfer Ratio*), puesto que son las técnicas cuantitativas utilizadas en este trabajo de investigación.

La espectroscopia de protón ($^1\text{H-ERM}$) es una técnica que permite detectar cambios bioquímicos de diferentes metabolitos en regiones determinadas de un tejido "in vivo". El marcador de pérdida axonal es el N-acetilaspártato (NAA/Cr). Los niveles de NAA/Cr están disminuidos en placas (visibles por RM) crónicas, mientras que en las agudas esta disminución es

transitoria. El marcador de desmielinización es la colina- creatina (Cho/Cr). En trabajos en EM, se observa un decremento de NAA/Cr y un incremento de Cho/Cr en el centro semioval con espectroscopia de la sustancia blanca de apariencia normal (Tourbah y cols., 1996), y parece ser que estos cambios metabólicos son independientes del tamaño de las placas (Roser y cols., 1995). Así pues, a pesar de su apariencia normal, esta sustancia blanca a nivel bioquímico presenta anormalidades, las cuales pueden reflejar mejor los cambios patológicos en la EM. Por tanto, se sugiere que el uso de marcadores de disfunción bioquímica de la sustancia blanca, a través de espectroscopia, pueden ser un marcador precoz de actividad de la enfermedad (Pozzilli y cols., 1991; Rozewicz y cols., 1996; Foong y cols., 1997).

La imagen por transferencia de magnetización (MTR) es una técnica de resonancia magnética que valora el intercambio de magnetización existente entre protones libres y protones unidos a un determinado tejido. Específicamente, puede observarse un mayor decremento de la MTR si existe desmielinización y pérdida axonal; incluso, antes de que el desarrollo de las lesiones pueda detectarse a través de estudios de RM convencionales. El uso de los histogramas de MTR de todo el cerebro constituye una técnica válida para evaluar de forma global la sustancia blanca de los pacientes con EM.

Las variables de RM que se obtienen de las técnicas convencionales y cuantitativas descritas anteriormente se especifican con mayor detalle en el apartado de método. Asimismo, cabe mencionar que dado que la RMN tradicional no detecta bien las lesiones corticales, se ha considerado la atrofia cerebral como una medida indirecta para cuantificar el daño cortical o incluso mejor, la pérdida de tejido cerebral.

1.5.4.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD

La necesidad de desarrollar criterios diagnósticos se debe a que ninguna exploración por sí misma es condición *sine qua non* para afirmar un diagnóstico con seguridad. Diversos autores han contribuido en los criterios diagnósticos a lo largo de los años. Los criterios de Poser (Poser y cols., 1983) han sido los

más utilizados en las últimas décadas y establecían dos categorías de EM: definida y probable. Dentro de estas mismas categorías, proponían los subgrupos de: clínica y con apoyo de laboratorio; de forma que, se obtenía la siguiente clasificación:

- EM definida clínicamente: caracterizada por dos brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas en el tiempo y con distinta localización en el SNC.
- EM definida con apoyo de laboratorio: caracterizada por dos brotes con evidencia clínica o paraclínica de una lesión y BO en LCR. También podría darse sólo un brote con evidencia clínica de una o dos lesiones separadas y BO/IgG en LCR.
- EM probable clínicamente: dos brotes y evidencia clínica de una lesión, un brote con evidencia clínica de dos lesiones separadas o un brote con evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra, ambas separadas en espacio y tiempo.
- EM probable con apoyo de laboratorio: dos brotes y BO/IgG en LCR.

Posteriormente, un comité internacional de expertos propuso unos nuevos criterios, conocidos como los criterios de McDonald (McDonald y cols., 2001), basados asimismo fundamentalmente en la clínica pero otorgando un papel fundamental a la RM, permitiendo así adelantar el diagnóstico de la enfermedad, incluso con un solo brote clínico, y iniciar el tratamiento de forma precoz. Estos criterios establecen el diagnóstico eventualmente en dos categorías: “EM” (si se cumplen los criterios indicados y no existe una explicación mejor para el síndrome clínico), y “EM posible” (si existe sospecha de EM, pero no se cumplen todos los criterios) (Tabla 4).

Tabla 4 Criterios para el diagnóstico de EM (McDonald y cols., 2001)

PRESENTACIÓN CLÍNICA (Brotos y exploración)	Pruebas adicionales necesarias
2 o más brotes con 2 o más signos clínicos objetivos	Ninguna es absolutamente necesaria (ya existe diseminación en espacio y tiempo)
2 o más brotes con signos clínicos de 1 sola lesión	Diseminación en espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 1)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ 2 o más lesiones compatibles con EM en RM y LCR positivo* <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Aparición de nuevo brote de localización diferente
1 brote con 2 o más signos clínicos diferentes	Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 2)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Segundo brote clínico
1 brote con 1 solo signo objetivable (presentación monosintomática)	Diseminación en espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 1)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ 2 o más lesiones compatibles con EM y LCR positivo* <ul style="list-style-type: none"> y Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 2)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Segundo brote clínico
Forma PP	LCR positivo* <ul style="list-style-type: none"> y Diseminación en espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 1)^a <ul style="list-style-type: none"> - 9 o más lesiones cerebrales, o - 2 o más lesiones medulares, o - 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión medular - ○ - PEV "anormales"^{***} con: <ul style="list-style-type: none"> - 4-8 lesiones cerebrales, o - Menos de 4 lesiones cerebrales y 1 medular - y Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 2)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Progresión neurológica continua durante 1 año

(*) **LCR positivo:** presencia de bandas oligoclonales en LCR y no en suero (preferiblemente mediante isoelectroenfoque) o elevación del índice de IgG.

(**) **PEV anormales:** aumento de latencias conservando la amplitud.

^aVer la Tabla 5 para las definiciones

En esta tabla se indican los pasos que deben seguirse para hacer el diagnóstico de EM. La presentación clínica se indica en la columna de la izquierda, mientras que las pruebas adicionales necesarias para hacer un diagnóstico de EM son indicados, para cada manifestación clínica, en la columna de la derecha. Si no se satisfacen los criterios para EM, el diagnóstico puede ser, bien “posible EM” o “no EM”. El orden en las manifestaciones clínicas sigue un criterio concreto, están ordenados de menor a mayor dificultad en realizar el diagnóstico. De la misma forma que en los criterios de Poser, se mantiene la importancia de la clínica siendo imprescindible para poder llegar a un diagnóstico. El diagnóstico no se puede establecer basándose únicamente en los hallazgos de RM. La definición de brote contempla la existencia de síntomas o signos neurológicos ‘de los que suelen ocurrir en la EM’, de una duración superior a 24 horas. Se debe, evidentemente, excluir la existencia de fiebre o infección intercurrente (pseudobrotos). Los trastornos paroxísticos pueden constituir un brote cuando aparecen de forma repetida durante más de 24 horas. Otra aportación es la definición del tiempo mínimo interbrote. Para definir dos brotes separados en el tiempo deberán pasar 30 días entre el inicio del primer brote y el inicio del segundo.

Para establecer la diseminación espacial y temporal, además se deben tener en cuenta las características de la RM (Tabla 5).

Tabla 5 Criterios adicionales de RM para la diseminación espacial y temporal (McDonald y cols., 2001)

<p>1.- Criterios que definen una RM anormal (Diseminación en el espacio):</p> <p>Al menos 3 de los 4 criterios de (Barkhof y cols., 1997) y (Tintoré y cols., 2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 lesión que capte Gadolinio o 9 lesiones en T2 - Al menos 1 lesión infratentorial - Al menos 1 lesión yuxtacortical - Al menos 3 lesiones periventriculares <p>(Una lesión medular puede sustituir a una lesión cerebral)</p>	<p>2.- Criterios que definen la Diseminación en tiempo de lesiones en RM:</p> <p>Presencia de una lesión que capte gadolinio en una localización diferente a la del brote, realizando este primer estudio de RM al menos 3 meses después del inicio del brote. Si no hay lesión captante en esta RM, se requiere una RM de seguimiento (recomendada 3 meses después del estudio negativo). Una nueva lesión en T2 o una lesión captante cumple la definición de diseminación en tiempo</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>Si la RM se realizó antes de los 3 primeros meses del inicio del brote, es necesario realizar una segunda RM 3 meses más tarde del brote, que demuestre una lesión que capte Gadolinio. Si no se observa dicha lesión, es necesario realizar un nuevo estudio no antes de 3 meses, que muestre una nueva lesión captante en T1 o una nueva lesión en T2.</p>
---	--

Estos criterios publicados en 2001 han sido los que se utilizaron para establecer el diagnóstico de los pacientes incluidos en este trabajo de investigación. Cabe destacar que dichos criterios han sido revisados recientemente en dos ocasiones por un comité internacional de expertos con el objetivo de simplificar y acelerar el diagnóstico sin perder sensibilidad y especificidad. En estas nuevas revisiones de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2005 y 2011) se aportan nuevas evidencias, especialmente, en cuanto a los criterios para demostrar diseminación de las lesiones en el tiempo y en espacio, la clarificación del uso de las lesiones en la médula espinal y la simplificación del diagnóstico de las formas primariamente progresivas (Tabla 6).

Tabla 6 Criterios diagnósticos para la EM. Revisión del 2005 de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2005).

PRESENTACIÓN CLÍNICA (Brotos y exploración)	Pruebas adicionales necesarias
2 o más brotes ^a con 2 o más signos clínicos objetivos	Ninguna es absolutamente necesaria (ya existe diseminación en espacio y tiempo)
2 o más brotes ^a con signos clínicos de 1 sola lesión	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 1)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ 2 o más lesiones compatibles con EM en RM y LCR positivo* <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Aparición de nuevo brote de localización diferente
1 brote ^a con 2 o más signos clínicos diferentes	Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 2)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Segundo brote clínico
1 brote ^a con 1 solo signo objetivable (presentación monosintomática)	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 1)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ 2 o más lesiones compatibles con EM y LCR positivo* <ul style="list-style-type: none"> y Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM (ver criterios adicionales de resonancia 2)^a <ul style="list-style-type: none"> ○ ➤ Segundo brote clínico
Forma PP	1 año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) <ul style="list-style-type: none"> y 2 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ➤ RM cerebral positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2) con PEV positivos**; ➤ RM medular positiva (2 o más lesiones focales en T2); ➤ LCR positivo*

^aUna recaída se define como un episodio de disfunción neurológica cuyo origen es probable que sea una lesión de naturaleza inflamatoria y desmielinizante. Debe haber un registro subjetivo (apoyado en datos objetivos) o una observación objetiva de que el episodio dura al menos 24 horas.

^bVer la Tabla 7 para las definiciones de los criterios

(*) **LCR positivo:** presencia de bandas oligoclonales en LCR y no en suero (mediante isoelectroenfoque) o elevación del índice de IgG.

(**) **PEV anormales:** aumento de latencias conservando la amplitud.

Se le proporcionan una mayor importancia a las lesiones medulares para determinar la diseminación en espacio por RM (Tabla 7). En estos criterios revisados, ya no es imprescindible demostrar BO en el LCR para diagnosticar EMPP (Polman y cols., 2005).

Tabla 7 Criterios adicionales de resonancia para la diseminación espacial y temporal. Revisión del 2005 de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2005).

<p>1.- Criterios de RM para las anomalías cerebrales y la diseminación en el espacio:</p> <p>Al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof y cols. (1997) y Tintoré y cols. (2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 lesión que capte Gadolinio o 9 lesiones en T2 ➤ Al menos 1 lesión infratentorial ➤ Al menos una lesión yustacortical ➤ Al menos 3 lesiones periventriculares <p>(Una lesión en la médula puede considerarse equivalente a una lesión infratentorial; una lesión espinal que capte gadolinio es equivalente a una lesión cerebral que capte gadolinio; una lesión espinal puede contribuir junto con las lesiones cerebrales a alcanzar el número requerido de lesiones en T2)</p>	<p>2.- Criterios de RM de diseminación en el tiempo de las lesiones:</p> <p>Detección de lesiones que se realcen con gadolinio al menos 3 meses después del primer evento clínico, si la captación de contraste no se produce en la lesión causante de la primera manifestación clínica.</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>Detección de una nueva lesión en T2 que aparezca en cualquier momento con relación a una RM de referencia realizada al menos 30 días después del primer evento clínico.</p>
--	---

Los criterios de McDonald, tanto en su versión de 2001 como en su actualización de 2005, permiten establecer el concepto de diseminación en espacio por RM. Para ser exactos, deben existir al menos 3 de los 4 criterios para establecer el criterio de diseminación espacial por RM (Barkhof y cols. 1997; Tintoré y cols., 2000). Se mantienen los conceptos existentes previamente de diseminación en espacio clínicos (brote polirregional, por ejemplo) o derivados de la exploración física (neuritis óptica con signo de Babinski en la exploración). En aquellos casos en los que la RM no sea tan característica y no cumpla la exigencia de 3 de 4 criterios de Barkhof-Tintoré, los autores establecen un criterio alternativo, basado en la presencia de al menos dos lesiones en la RM, más presencia de BO o aumento de IgG en LCR. Se hacen también unas consideraciones para utilizar la RM medular en el diagnóstico, de forma que una lesión espinal se puede considerar equivalente a una lesión cerebral infratentorial, una lesión espinal captante equivale a una cerebral captante, y las lesiones

espinales individuales pueden contribuir junto con otras individuales cerebrales a alcanzar el número requerido de lesiones en T2.

En la nueva revisión realizada por Polman y cols. (Polman y cols., 2011) se utilizan los criterios de Montalban y cols. (Montalban y cols., 2010), donde se proponen los criterios de Swanton y cols. (Swanton y cols., 2006), por haber mejorado la sensibilidad de los criterios de Barkhof, para demostrar diseminación en espacio; es decir, cuando existe 1 o más lesiones asintomáticas en al menos dos de las cuatro topografías consideradas características en la EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial y medular). Se simplifica también el concepto de diseminación en tiempo, al poder utilizarse la presencia de nuevas lesiones en T2 como diseminación en tiempo, sin tener en cuenta el momento en el que se ha realizado la RM de referencia. También se ha propuesto que una única RM en la que se cumpliesen los criterios de diseminación en espacio (Swanton y cols., 2006) y que además presentase de forma simultánea lesiones con y sin realce de gadolinio, cumpliría los criterios de RM de diseminación en espacio y tiempo, incluso dentro de los tres primeros meses después del inicio de los síntomas, siempre y cuando la forma de presentación fuera típica. Esta última propuesta permitiría por tanto establecer el diagnóstico de EM, incluso dentro del primer mes desde el inicio de los síntomas (Rovira y cols., 2009). Se simplifica también el procedimiento diagnóstico para las formas de EMPP. Trata de unificar los criterios diagnósticos con las formas pediátricas y, por último, estos nuevos criterios intentan superar los problemas de su aplicación en población no caucásica (Tabla 8).

Tabla 8 Criterios diagnósticos para la EM. Revisión del 2010 de los criterios de McDonald (Polman y cols., 2011).

PRESENTACIÓN CLÍNICA	Pruebas adicionales necesarias
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b	Ninguna ^c
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por (criterios de Swanton y cols., 2006): <ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, o en médula espinal)^d o esperar un nuevo ataque^a clínico que implique una localización diferente en el SNC
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por (criterios de Montalban y cols., 2010): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2, o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar un segundo ataque clínico^a
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (SNA)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: <p>Espacio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal)^d, o esperar un nuevo ataque^a clínico que implique una localización diferente en el SNC <p>Tiempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2, o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar un segundo ataque clínico^a
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) + 2 de 3 de los siguientes criterios ^d : <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de de IgG elevado)

^a Un ataque se define como un episodio neurológico agudo que se mantiene más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección. Un ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, los PEV o la RM.

^b El diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de 1 ataque en el pasado que deben ser apoyados por hallazgos objetivos.

^c No se requieren estudios adicionales; sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea realizado con acceso a imágenes basadas en estos criterios. En el caso que la imagen o algún otro examen sean negativos deben considerarse diagnósticos diferenciales.

^d Las lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en pacientes con síndromes medulares.

Los pacientes se diagnostican con EM cuando cumplen los criterios radiológicos de diseminación en espacio y en tiempo o cuando presentan un nuevo brote clínico; sin embargo, en cualquier caso es imprescindible no descuidar el juicio clínico, ni tampoco el realizar el diagnóstico diferencial de la EM.

1.5.4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen una serie de entidades clínicas que pueden presentar características similares tanto radiológicas como clínicas a la EM, por lo que se requiere un diagnóstico diferencial preciso por un neurólogo experto. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con las siguientes enfermedades:

Enfermedades inflamatorias: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Bechet, enfermedad de Sjogrén, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic.

Enfermedades infecciosas: enfermedad de Lyme, neurosífilis, enfermedad de Wipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas.

Enfermedades vasculares: síndrome antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad, embolia múltiple, Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), malformaciones vasculares cerebrales o medulares, vasculitis primaria del sistema nervioso central, síndrome de Susac.

Enfermedades degenerativas y genéticas: ataxia y paraplejas hereditarias.

Enfermedades metabólicas: déficit de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, citopatía mitocondrial, defecto adquirido del cobre, enfermedad de Fabry.

Encefalomiелitis aguda diseminada. Síndromes paraneoplásicos. Otros: mielopatía cervical, Arnold-Chiari.

Estas enfermedades y otras están descritas en dos artículos de diagnóstico diferencial clínico (Miller y cols., 2008) y radiológico (Charil y cols., 2006).

1.5.4.3 PRONÓSTICO

El pronóstico de la EM es tan variable como la misma enfermedad. Se debe tratar cada caso de manera individual. En términos globales, la supervivencia de los pacientes con EM se estima en un promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con un 76,2% a los 25 años. El pico de mortalidad se sitúa entre los 55 y 64 años de edad. Durante la evolución los pacientes presentan mayor discapacidad física, que les impide la deambulaci3n sin ayuda a los 15 años del inicio de la enfermedad en el 50% de los casos. La esperanza de vida de estos pacientes, en comparaci3n con la poblaci3n general, se reduce en 7 años por la enfermedad. Con respecto a la edad de inicio se ha observado que los pacientes mayores con aparici3n tardía acostumbra n a tener una mejor evoluci3n que en los pacientes más jóvenes (Sadovnick y cols., 1992; Tremlett y cols., 2010). Queda por comprobar la eventual mejora del pron3stico tras la implementaci3n de los tratamientos actuales. De hecho, se ha descrito una disminuci3n de la mortalidad asociada al uso temprano de fármacos modificadores de la enfermedad (Goodin y cols., 2012).

1.6 TRATAMIENTO

La EM es una enfermedad de la que, hasta la fecha de hoy, no tiene cura; sin embargo, existen una serie de terapias dirigidas a retrasar el progreso de la enfermedad. El tratamiento tiene como objetivo controlar los síntomas y ayudar a preservar la calidad de vida de los pacientes. Es además una enfermedad que requiere un abordaje multidisciplinar.

Tratamiento del curso de la enfermedad:

En la actualidad, los fármacos de los que disponemos en la práctica clínica habitual son los siguientes:

a) Interferon Beta: pertenece al grupo de fármacos inmunomoduladores; es capaz de reducir en un 30% (en inyecci3n subcutánea a días alternos) la tasa de brotes. También disminuye el área lesionada total y la aparici3n de nuevas lesiones activas en RM con gadolinio. Su mecanismo de acci3n no se conoce

muy bien en la EM. Los efectos que producen son: reducción en la activación de células T y monocitos, cambios en la proliferación de linfocitos, reducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de las antiinflamatorias, reducción de la producción intratecal de IgG. Actualmente se dispone de varias formulaciones para este medicamento: Interferon beta 1a intramuscular (Avonex®) 30 µg/ semanal, vía intramuscular; Interferon beta 1a subcutáneo (Rebif 44® y Rebif 22®) 22 µg o 44 µg/ tres veces a la semana, vía subcutánea; e Interferon beta 1b subcutáneo (Betaferon®/Betaseron®/Extavia®) 250 µg/ cada dos días, vía subcutánea. El interferon beta puede producir una serie de efectos adversos: el más común es la aparición de un cuadro pseudogripal (fatiga, mialgias, fiebres, cefalea, etc.) que tiende a desaparecer con un tratamiento continuado. Otra reacción que puede producirse es el enrojecimiento en la zona de inyección. Otros efectos secundarios frecuentes son citopenias y alteración leve de enzimas hepáticas, que pueden llevar a la suspensión del tratamiento. Hay otra serie de efectos secundarios que son menos frecuentes como alteración enzimas tiroideas, letargo, confusión y sordera entre otros.

b) Acetato de Glatiramero (Copaxone®): tiene una eficacia similar a la de los interferones pero el mecanismo de acción es diferente. Es un compuesto que contiene una mezcla de 4 aminoácidos (ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina) y es un compuesto sintético semejante a la proteína básica de la mielina. Se encarga de bloquear la reacción antígeno-anticuerpo e impide de este modo que se dañe la vaina de mielina. Su forma de administración es diaria mediante inyección subcutánea y tiene escasos efectos secundarios, que se limitan a efectos locales, como enrojecimiento de la zona de inyección. En ocasiones puede aparecer un síndrome postinyección que consiste en la aparición de palpitaciones, sudoración y sensación de gravedad.

c) Natalizumab (Tysabri®): es un fármaco muy eficaz. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado, un antagonista de la $\alpha 4$ -integrina, molécula de adhesión que se expresa en la superficie de los leucocitos, con la excepción de los neutrófilos, que actúa evitando la unión entre ésta y la molécula de adhesión vascular 1 que se expresa en la superficie de las células endoteliales. El fármaco inhibe la migración de células inmunitarias hacia el SNC a través de

la barrera hemato-encefálica, que es un paso crítico en el desarrollo de lesiones inflamatorias en la EM. Su efecto secundario más importante es el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en 1/100-1000 de los casos dependiendo de los factores de riesgo que tenga el paciente.

d) Fingolimod: tiene una eficacia superior a la de los interferones y el Copaxone, con la ventaja de que su administración es por vía oral. Se conoce su mecanismo de acción, que consiste en impedir la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos, dificultando de este modo su emigración al SNC. Sus principales efectos secundarios son: alteraciones del ritmo cardíaco, hipertensión arterial, alteración de enzimas hepáticas, edema de mácula e infecciones.

e) Otros fármacos: entre ellos están la Azatioprina (Imurel®), cuyo uso está limitado por la toxicidad, por lo cual requiere realización de controles hematológicos periódicos. Actúa como un inhibidor de la síntesis de purina que limita la proliferación celular. Está comprobado que a partir de un año de tratamiento puede disminuir la frecuencia de brotes y la acumulación de discapacidad. También cabe destacar la mitoxantrona (Novantrone®), que tiene una amplia actividad sobre el sistema inmune, entre la que se encuentra inhibición de la inmunidad humoral y efectos antiproliferativos sobre las células T, B y macrófagos. Si bien hay que aceptar el riesgo de leucemia o tumores sólidos malignos durante los 5 años siguientes al tratamiento.

f) Fármacos pendientes de comercialización : el dimetilfumarato (Tecfidera®) y la teriflunonida (Aubagio®) están aprobados en la Unión Europea pero a día de hoy no están disponibles en España. Alemtuzumab (Lemtrada®) está aprobado en la Unión Europea aunque a principios del 2014, la estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) ha rechazado su solicitud de autorización en los EE.UU. El fármaco todavía no está disponible en el mercado español.

g) Fármacos en estudio: son medicamentos como laquinimod, daclizumab, ocrelizumab, entre otros.

Tratamiento de los brotes:

Se usan corticoides. Su mecanismo de acción es multifactorial. Los administrados por vía endovenosa incrementan la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, disminuyen la inflamación y mejoran la conducción a través de áreas desmielinizadas. También llevan a cabo una disminución de los niveles de IgG y proteína básica de la mielina en LCR. Aceleran la recuperación de los brotes aunque no está demostrado que influyan en la historia natural de la enfermedad ni en la discapacidad final. El tratamiento habitual es metilprednisolona 1 gramo intravenoso al día, durante 3 o 5 días, seguido o no de pauta descendiente de corticosteroides vía oral durante 2-3 semanas. Sus efectos beneficiosos pueden tardar días o semanas en aparecer. Si tras finalizar el tratamiento con corticoides reaparecen o empeoran los síntomas, es posible repetir un nuevo ciclo de metilprednisolona intravenosa/oral.

Tratamiento sintomático:

Los medicamentos para controlar los síntomas pueden abarcar:

- Medicamentos para reducir la espasticidad, como baclofeno, tizanidina, benzodiacepina, cannabinoides
- Medicamentos colinérgicos para disminuir los problemas urinarios
- Antidepresivos para los síntomas del estado de ánimo y del comportamiento
- Amantadina y la pemolina para la fatiga
- Las crisis epilépticas y los episodios paroxísticos responden bien a la Carbamazepina

Otros tratamientos (rehabilitadores):

La rehabilitación en la EM puede contribuir a mejorar algunos aspectos:

- Recuperar funciones que son esenciales para las actividades de vida diaria
- Promover la mayor independencia posible para el paciente
- Fomentar la participación social del paciente y de los familiares

- Ayudar al paciente a tomar las decisiones más adecuadas con respecto a su cuidado
- Educar al paciente respecto al manejo de ayudas externas (como bastones, muletas, caminadores)
- Establecer un programa de tratamiento físico que le ayude a mejorar la fuerza, la resistencia y el control de los músculos
- Restablecer la psicomotricidad
- Mejorar la capacidad de comunicación de los pacientes que refieran problemas para hablar, debido a la debilidad o falta de coordinación de los músculos de la cara y de la lengua
- Ayudar al paciente con los problemas de deglución
- Controlar los problemas de incontinencia de vejiga y de intestino
- Estimulación cognitiva
- Adaptar el entorno del hogar para aumentar la funcionalidad, la seguridad, la accesibilidad y la movilidad

2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS

Históricamente, aunque Charcot ya observó a finales del siglo XIX que los pacientes con EM podían presentar "...un marcado debilitamiento de la memoria, un enlentecimiento en la formación de conceptos y un embotamiento de las facultades emocionales" (Charcot, 1877), es sólo a finales del siglo XX cuando se empieza a prestar atención a esta clase de alteraciones en los pacientes con EM, probablemente por la subestimación que los profesionales han realizado del deterioro cognitivo. La disfunción cognitiva, sobretudo la leve, que aparece en fases iniciales o formas benignas de la enfermedad, con frecuencia pasa inadvertida por razones como: (1) que pueda quedar enmascarada por las limitaciones derivadas de la discapacidad física y las alteraciones del estado de ánimo, (2) que la función del lenguaje permanezca relativamente intacta y que pueda ser interpretado erróneamente como indicador de que las funciones superiores permanecen en general conservadas y (3) que el examen clínico rutinario del estado mental realizado a través del

Test de Minimal de Folstein (Folstein y cols., 1975) subestima el deterioro cognitivo leve.

A pesar de la prevalencia de deterioro cognitivo en la EM, rara vez es evaluado en la práctica clínica de rutina o ensayos clínicos. El diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a la EM se considera generalmente complicado, lento y caro, y puede ser particularmente difícil en la enfermedad temprana. Recientemente, se han hecho intentos para identificar y validar instrumentos sensibles, válidos y fiables al deterioro cognitivo en la EM, a través de baterías neuropsicológicas breves como la *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* (BRB-N), de Rao y cols (Rao, 1990), o la *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS) (Langdon y cols., 2012), o mediante baterías neuropsicológicas más amplias, como la *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (MACFIMS) (Benedict y cols., 2002).

La prevalencia del déficit cognitivo en la EM no sólo varía en función de los instrumentos de valoración utilizados, sino también en función de si se estudian poblaciones atendidas en unidades hospitalarias de EM o en población general (Peyser y cols., 1990). La alteración cognitiva en la EM se presenta en un 40-70% de los pacientes (Beatty y cols., 1988; Rao y cols., 1991; Rao y cols., 1991). En particular, las investigaciones recientes se han centrado en los pacientes con síndromes neurológicos aislados (SNA) sugestivos de enfermedad desmielinizante, que muestran una prevalencia de deterioro cognitivo que oscila desde el 27-57%, según diferentes criterios de referencia (Achiron y Barak, 2003; Glanz y cols., 2007; Feuillet y cols., 2007; Potagas y cols., 2008). El curso clínico de los pacientes estudiados también es importante para establecer la prevalencia de los trastornos cognitivos. Atendiendo a esta variable, se ha informado de porcentajes de alteración cognitiva superiores en la forma secundariamente progresiva, seguida de las formas RR y PP (Comi y cols., 1995; Ryan y cols., 1996; Camp y cols., 1999; Foong y cols., 2000).

La EM afecta varios aspectos del funcionamiento cognitivo incluyendo la memoria (Amato y cols., 1995), la atención y el procesamiento de información (Janculjak y cols., 2002; De Sonneville y cols., 2002) y las funciones ejecutivas (Foong y cols., 1997). En menor medida, los procesos visuoespaciales y

visoperceptivos y el lenguaje también se ven afectados. Algunos trabajos, también ponen de manifiesto, que en un 6-10% de pacientes se podría hablar de demencia (Rao, 1995).

Clásicamente el patrón de deterioro cognitivo en la EM se ha caracterizado por ser heterogéneo y por tener un patrón típico de demencia subcortical. Así pues, el déficit cognitivo se ha explicado por la desconexión entre amplias áreas asociativas corticales y entre estructuras corticales y subcorticales, como el tálamo y los ganglios basales, por causa de la desmielinización subcortical y la degeneración axonal (Comi y cols., 1993; Comi y cols., 2000). Sin embargo, estudios recientes describen una “variante de demencia cortical” dentro de la EM (Zarei y cols., 2003), de forma que, en el patrón de deterioro cognitivo existe un compromiso de la sustancia gris además de la sustancia blanca. En esta misma línea, se han utilizado términos como “síndrome de desconexión múltiple” (Calabrese y Penner, 2007) y “síndrome fronto-subcortical” (Roca y cols., 2008) para definir el perfil de alteración cognitiva.

En cualquier caso, el deterioro cognitivo en la EM influye en la vida social y en las actividades de vida diaria (Amato y cols., 2001). Las personas con EM y con deterioro cognitivo necesitan más ayuda en las actividades del hogar y en el cuidado personal, participan menos en actividades sociales, tienen más dificultades en el empleo (Rao y cols., 1991b), pueden tener menor calidad de vida (Anhoque y cols., 2013a) y pueden referir menos destrezas y habilidades de conducción (Schultheis y cols., 2001; Lincoln y Radford, 2008). Además, cabe señalar que la alteración cognitiva en la EM puede existir incluso en ausencia de un deterioro de las actividades de la vida diaria (Callanan y cols., 1989).

Si bien, las alteraciones en el estado de ánimo son frecuentes en la EM, siendo la depresión una de las manifestaciones más comunes, los porcentajes de prevalencia varían considerablemente de unos estudios a otros. Por lo que, la tendencia de hoy en día es emplear instrumentos que permitan evaluar el estado de ánimo con independencia de los síntomas físicos y cognitivos, ya que estos últimos pueden reflejar puntuaciones sobrevaloradas en depresión. Parece pues evidente que existe una relación entre depresión y rendimiento obtenido en los test neuropsicológicos.

Por otro lado, es importante añadir que el déficit cognitivo puede ocurrir en cualquier forma de EM o en cualquier estadio de la enfermedad (Rao y cols., 1991; Amato y cols., 2006; Benedict y Bobholz, 2007), en pacientes con EM probable (Achiron y Barak, 2003), en personas con poca discapacidad física (Amato y cols., 1995), en las cuales, los déficits son leves y no repercuten en las habilidades del sujeto para trabajar (Ruggieri y cols., 2003), también en fases iniciales de la enfermedad (Haase y cols., 2003; Deloire y cols., 2006; Olivares y cols., 2005), incluso en aquellos pacientes cuyas manifestaciones clínicas son atribuibles a lesiones de una única localización (nervio óptico, medula espinal), externa a los hemisferios cerebrales (Lyon-Caen y cols., 1986; Callanan y cols., 1989), también en síndromes neurológicos aislados, ya que pueden predecir la actividad de la enfermedad (Glanz y cols., 2007), y en síndromes subclínicos radiológicos aislados (Amato y cols., 2012; Lebrun y cols., 2010).

En cuanto a las correlaciones clínico-radiológicas, es preciso subrayar que algunos estudios han demostrado que los pacientes con EM y mayor volumen de lesión también han presentado de forma significativa más deterioro cognitivo, que en el caso contrario (Rao, Leo, Haughton, St Aubin-Faubert y Bernardin, 1989; Swirsky-Sacchetti y cols., 1992; Arnett y cols., 1994; Berg y cols., 2000). Las medidas de atrofia cerebral han sido especialmente sensibles en el esclarecimiento de la relación entre la integridad cerebral y el estado cognitivo (Berg y cols., 2000; Bermel y cols., 2002; Benedict, Weinstock-Guttman, y cols., 2004). Concretamente, la anchura del tercer ventrículo ha mostrado una mayor asociación con el estado cognitivo (Benedict y cols., 2004) y, la atrofia subcortical se ha correlacionado más con la cognición que la atrofia cerebral total o la carga de lesión (Bermel y cols., 2002; Benedict y cols., 2004). Además, la anchura del tercer ventrículo ha proporcionado validez predictiva para la cognición (Benedict y cols., 2006). Por otro lado, la atrofia en el tálamo ha demostrado ser un fuerte predictor de disfunción cognitiva (Benedict y cols., 2006); sin embargo, no ha sido necesariamente mejor que otras medidas de RM, como la anchura del tercer ventrículo o la atrofia cerebral total. En particular, la atrofia de la sustancia gris y de la sustancia blanca se ha asociado con alteraciones de ciertas capacidades cognitivas, lo que indica que la atrofia en determinados tejidos diferentes podría dar como resultado déficits

funcionales específicos. Del mismo modo, la atrofia frontal izquierda se ha asociado con alteraciones en pruebas de memoria verbal, mientras que la atrofia frontal derecha se ha relacionado con déficits en la memoria visual y la memoria de trabajo (Tekok-Kilic y cols., 2007). El volumen neocortical ha correlacionado con el rendimiento cognitivo en una amplia gama de medidas neuropsicológicas, y también ha permitido diferenciar a los pacientes con EM con y sin deterioro cognitivo (Benedict y cols., 2006). Así pues, las medidas de atrofia central y la carga de lesión, parecen ser de utilidad para determinar la magnitud del cambio cerebral en la EM (Benedict y cols., 2006). Los estudios longitudinales de imagen han mostrado una fuerte correlación entre los cambios en el funcionamiento cognitivo y un aumento de la atrofia cerebral (Hohol y cols., 1997; Pelletier y cols., 2001) y, asimismo, han afirmado que la progresión temprana de la atrofia cerebral en la enfermedad puede predecir deterioro cognitivo 7 años más tarde (Summers y cols., 2008).

Para finalizar, las nuevas tecnologías pueden ayudar a maximizar nuestra capacidad para evaluar la integridad cerebral en la EM. Aunque algunos estudios que utilizan resonancia magnética con tensor de difusión han hallado una correlación entre la anisotropía funcional y el rendimiento cognitivo (Roca y cols., 2008), otras investigaciones no han confirmado dicha asociación (Marco Rovaris y cols., 2002). Las medidas derivadas de MTR también han demostrado que se correlacionan con la cognición, ya sea, en las regiones corticales y subcorticales del tejido cerebral (Rovaris y cols., 2000), el tejido cerebral de apariencia normal en imágenes convencionales (Zivadinov y cols., 2001), y sustancia blanca de apariencia normal (Deloire y cols., 2005). Igualmente, la espectroscopia de resonancia magnética, que proporciona una medida de los cambios metabólicos en la corteza cerebral y la sustancia blanca, es un indicador sensible de la función cognitiva en la EM, concretamente, en la sustancia blanca de apariencia normal (Filippi y cols., 2000; Staffen y cols., 2005). Además la imagen espectroscópica proporciona medidas globales metabólicas que pueden utilizarse para distinguir entre pacientes con y sin deterioro cognitivo (Mathiesen y cols., 2006).

A continuación se describen los resultados relativos al patrón de alteración cognitiva en la EM, en general, agrupándolo por funciones.

2.1 CAPACIDAD INTELECTUAL GENERAL

La escala de medida utilizada clásicamente para la inteligencia general es la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, 1955). Los diferentes estudios publicados parecen coincidir en que la inteligencia general no estaría afectada en la EM, a pesar de que, habitualmente, estos pacientes obtienen puntuaciones más bajas que los sujetos sanos control, si bien éstas están dentro del rango de normalidad (Rao y cols., 1991a). Los pacientes con EM obtienen puntuaciones superiores en el cociente intelectual (CI) Verbal respecto al CI Manipulativo (Canter, 1951; Matthews y cols., 1970; Reitan y cols., 1971; Ivnik, 1978a; Ivnik, 1978b; Heaton y cols., 1985; Klonoff y cols., 1991), lo que podría explicarse por el efecto negativo que los problemas motores y de coordinación propios de la EM tendrían sobre la ejecución en las pruebas manipulativas (Rao, 1986).

Los años de estudio son una variable importante a tener en cuenta puesto que los pacientes cognitivamente preservados suelen tener un mayor número de años de estudio. Esto sugiere que estos pacientes tienen una mayor reserva cognitiva que puede retrasar el comienzo del declive cognitivo (Nieto Barco y cols., 2008).

2.2 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ATENCIÓN

Durante varias décadas, se ha considerado que los pacientes con EM tienen más probabilidades de fracasar en las pruebas de velocidad de procesamiento de la información (VPI) (Strober y cols., 2009). Sin embargo, las pruebas cognitivas de procesamiento de la información a menudo involucran otras funciones como la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. A lo largo de los años, el rendimiento de los pacientes con EM en pruebas de VPI se altera más rápidamente que otras tareas cognitivas (Denney y cols., 2008). En este sentido, algunos trabajos sugieren que la VPI es el dominio cognitivo más sensible a los efectos de la EM a través del tiempo (Denney y cols., 2004). Se ha descrito que la VPI se reduce en pacientes con EM, y la lentitud es más pronunciada en tareas que están explícitamente programadas, en comparación con sujetos sanos (Denney y cols., 2011). En otros estudios, concluyen que los pacientes con EM pueden mejorar en la

precisión de la respuesta de forma significativa, cuando se les proporciona más tiempo para procesar la información en la memoria de trabajo (Leavitt y cols., 2011).

El enlentecimiento del procesamiento de la información se justifica por la severidad de los síntomas, por los procesos de desmielinización, y por la implicación tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris (Morgen y cols., 2006). Por otro lado, se han hallado correlaciones entre la rapidez del procesamiento de la información con el tamaño ventricular y la atrofia cerebral global (Lanz y cols., 2007).

La valoración de la VPI se ha realizado, especialmente, a través del Paradigma de Stenberg (Stenberg, 1966), el *Paced Auditory Serial Addition Test* (Gronwall, 1977), principalmente la versión auditiva (PASAT) y, en menor medida, la versión visual (PVSAT) y el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) (Smith, 1982). Aunque las propiedades psicométricas del PASAT y del SDMT son similares (Strober y cols., 2009), existe evidencia de activación de zonas más frontales con en la ejecución del PASAT (Forn y cols., 2011).

La evaluación de los diferentes aspectos atencionales se ha efectuado mediante pruebas tan diferentes como el Subtest de Dígitos de las escalas de Wechsler (Wechsler, 1987) o del WAIS (Wechsler, 1981), tareas de Cancelación, el Trail Making Test (Reitan y Wolfson, 1985), o el Test de Stroop (Golden, 1978).

Diferentes trabajos concluyen que los tres tipos de atención (selectiva, sostenida y dividida) estarían deteriorados en la EM, incluso en fases tempranas de la enfermedad (Arnett, 2002).

La atención es una de las funciones cognitivas más alteradas en la EM y, además, lo estaría ya desde fases incipientes de la enfermedad (Jansen y Cimprich, 1994; Kujala y cols., 1996; Dujardin y cols., 1998; Paul y cols., 1998; Coo y cols., 2005; Lazeron y cols., 2005). Algunos autores consideran que el deterioro de la capacidad atencional estaría determinado por diversos factores, como la cantidad de información, las demandas requeridas y el tiempo empleado por el sujeto para desarrollar la tarea (Kujala y cols., 1996; Dujardin y cols., 1998; Paul y cols., 1998).

Debido a la dificultad para separar la velocidad de procesamiento de la información de la atención, los resultados en atención han sido interpretados,

en ocasiones, como consecuencia del enlentecimiento del procesamiento de la información.

2.3 MEMORIA

La memoria es una de las funciones cognitivas más estudiadas en la EM. Se halla afectada en el 40-60% de los pacientes con EM (Rao y cols., 1993), incluso en fases tempranas de la enfermedad (Amato y cols., 2001).

En general, los estudios sugieren un deterioro en la memoria explícita (Winkelmann y cols., 2007), la memoria operativa y episódica (Zakzanis, 2000; Thornton y Raz, 1997) así como la semántica (Laatu y cols., 1999). Igualmente, los pacientes con EM muestran un deterioro en el aprendizaje y el recuerdo libre (Rogers y Panegyres, 2007; Prakash y cols., 2008), la adquisición (DeLuca y cols., 1998; Olivares y cols., 2005), el almacenamiento y recuperación de la memoria (Zakzanis 2000; Duque y cols., 2008). Por último, la memoria a largo plazo (Deloire y cols., 2005; Engel y cols., 2007; Rogers y cols., 2007) también se hallaría deteriorada.

Por otro lado, la memoria implícita y procedimental (Beatty y cols., 1990; Seinela y cols., 2002; Blum y cols., 2002; Winkelmann y cols., 2007; Rogers y cols., 2007; Reuter y cols., 2007), memoria a corto plazo (Seinelä y cols., 2002; Blum y cols., 2002; Winkelman y cols., 2007), reconocimiento (Rogers y cols., 2007; Prakash y cols., 2008) estarían preservadas en los pacientes con EM.

Por último, algunos autores no encuentran deterioro, ni en cuanto al conocimiento semántico (Rogers y cols., 2007; Prakash y cols., 2008), ni en las fases de almacenamiento y recuperación (Olivares y cols., 2005).

Las pruebas más utilizadas para evaluar memoria verbal son listas de tareas de aprendizaje. Una de estas herramientas ampliamente validada en el contexto clínico como de investigación es el *California Verbal Learning Test-II* (CVLT-II) (Delis y cols., 2000). La memoria visual está igualmente afectada en los pacientes con EM y, con frecuencia, se valora a través del *10/36 spatial recall test* (Rao, 1990). Este tipo de pruebas han demostrado que pueden predecir accidentes de tráfico en los pacientes con EM (Schultheis y cols., 2010).

2.4 FUNCIONES EJECUTIVAS

En general, las funciones ejecutivas pueden hallarse alteradas en los pacientes con EM, incluso en fases incipientes o tempranas de la enfermedad (Arnett, 2002; Deloire y cols., 2005). Algunos autores reportan que en el 17% de los pacientes con EM pueden aparecer problemas de desinhibición, empobrecimiento de la fluidez verbal y falta de flexibilidad cognitiva, relacionado con el deterioro de las funciones ejecutivas (Drew y cols., 2008).

La prueba más utilizada para valorar funciones ejecutivas es el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), en la que los pacientes con diferentes cursos de la enfermedad suelen cometer mayor número de respuestas perseverativas y errores, consiguiendo de esta forma resolver menos categorías (Rao y cols., 1987).

Las habilidades ejecutivas están implicadas en la realización de tareas de rápido procesamiento de la información con alta demanda cognitiva (Drew y cols., 2009; Macniven y cols., 2008).

2.5 LENGUAJE

Las funciones del lenguaje suelen estar intactas en la EM. Sin embargo, se han descrito algunos déficits sutiles en la capacidad de comprensión, que se han relacionado con un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información (Grossman y cols., 1995). Otros autores han reportado que las mayores diferencias en el área del lenguaje entre pacientes con EM y sujetos sanos aparecerían en la fluidez verbal y que la comprensión, la expresión verbal y el discurso estarían más preservados (Prakash y cols., 2008). Se han identificado además alteraciones en la denominación (Kujala y cols., 1996).

Recientemente, se ha estudiado la fluidez verbal dentro del marco de las funciones ejecutivas. Para algunos autores, la fluidez verbal estaría deteriorada en fases incipientes de la EM (Achiron y cols., 2005).

2.6 CAPACIDAD VISUOESPACIAL

Del mismo modo que en el caso del lenguaje, la capacidad visuoespacial es una función poco estudiada (Zakzanis, 2000).

Esta función, según algunos autores, se halla deteriorada en la EM (Vleugels y cols., 2000; Laatu y cols., 2001).

En cualquier caso, se debe incluir la valoración de estas funciones dentro de la exploración neuropsicológica de los pacientes con EM (Arnett, 2002).

3 REVISIÓN DE ESTUDIOS ANTERIORES SOBRE COGNICIÓN EN PACIENTES CON SNA SUGESTIVOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En los últimos años, la evaluación de los pacientes con EM ha tenido en cuenta los aspectos físicos de la enfermedad. Con todo, estudios recientes han demostrado que los aspectos psicológicos, sociales y cognitivos tienen un impacto enorme en la calidad de vida de los pacientes con EM. En consecuencia, el estudio de la función cognitiva en la EM ha cobrado gran importancia (Langdon y cols., 2013). Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad crónica, discapacitante y progresiva, es importante determinar en qué fase de la enfermedad comienza el deterioro cognitivo. En este sentido, algunos estudios han evaluado las funciones cognitivas a principios de la EM y en pacientes con SNA. En el presente trabajo de investigación, se llevó a cabo una revisión de la literatura a través de búsquedas regulares en la página web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> sobre déficit cognitivo en pacientes con SNA/ EM de inicio reciente, teniendo en cuenta las pruebas neuropsicológicas utilizadas, la evaluación de los factores de confusión, tales como la depresión y la fatiga; así como, la correlación con neuroimagen. A continuación, expongo los artículos que parecieron más relevantes para nuestro objeto de estudio.

El primer trabajo que incluyó a 48 pacientes con una lesión aislada sugestiva de EM es el de Lyon-Caen y colaboradores (Lyon-Caen y cols., 1986). Los autores estudiaron 30 pacientes con neuritis óptica (NO) y signos neurológicos con menos de 2 años de evolución. De estos, 9 tuvieron SNA. La evaluación cognitiva inicial, tras la primera manifestación clínica, incluyó la Escala Wechsler de Inteligencia para adultos (WAIS), pruebas de memoria de reconocimiento de palabras y caras, el test de clasificación de cartas de Wisconsin, medidas de atención visual y auditiva, prueba de denominación de objetos, test de aprendizaje de pares asociados de palabras y una tarea de

recuerdo de una historia. Después de 4 años y medio de seguimiento, 2 de los pacientes con SNA convirtieron a EM. Aquellos pacientes que convirtieron tuvieron mayor deterioro de la memoria visual en comparación con aquellos que no habían convertido. Las puntuaciones en atención se mantuvieron sin cambios, excepto en el grupo de pacientes con EM clasificada como crónica progresiva, en los que se observó un deterioro en tareas de atención auditiva. Se evaluó además el potencial efecto de confusión de las comorbilidades psiquiátricas y de la fatiga. Los autores concluyeron que las alteraciones cognitivas pueden hallarse en pacientes con una lesión aislada del tipo EM, y que estas anomalías pueden empeorar a medida que la conversión a EM se produce. En la evaluación por resonancia magnética, los tiempos de relajación en T_1 de la sustancia blanca de apariencia normal correlacionaron positivamente con el deterioro cognitivo. Posteriormente, Callanan y colaboradores (Callanan y cols., 1989) confirmaron estos hallazgos y, a la vez, aportaron más datos. Los autores incluyeron pruebas de atención a la exploración psicométrica en una muestra de 48 pacientes con SNA; es decir, 14 con neuritis óptica, 16 con signos de afectación en tronco y 18 con mielitis. Los resultados mostraron que la alteración en atención auditiva y verbal fueron una de las medidas más sensibles al deterioro cognitivo. El trastorno en atención auditiva es lo que más correlacionó con el grado de patología detectable en RM, seguido del déficit en la capacidad de abstracción, una función que es parcialmente dependiente de los procesos atencionales. Sin embargo, los autores no hallaron relación entre el rendimiento en funciones neuropsicológicas específicas y la patología focal. Por ello, se sugirió que serían necesarios marcadores más sensibles de desmielinización en áreas específicas para englobar aspectos cognitivos concretos. A partir de este trabajo se sucedieron estudios posteriores en la misma línea. Este es el caso del trabajo de Ron y colaboradores (Ron y cols., 1991), que utilizaron como grupo control de los pacientes con SNA, a los sujetos del estudio de Callanan y colaboradores (Callanan y cols., 1989) y los compararon con pacientes con EM definida remitente recurrente (RR). Los restantes grupos control estuvieron formados por pacientes con enfermedades físicas discapacitantes: artritis o neurológicas sin afectación del sistema nervioso central y sanos. El grupo de pacientes con SNA comparado con el rendimiento del grupo de EMRR, presentaron el mismo patrón de déficit en atención auditiva así como en el CI; no

obstante, mostraron un declive menor en memoria visual, atención visual y capacidad de abstracción. En relación a los demás grupos control, se observó un mayor déficit en el CI y peor rendimiento en atención auditiva. Los autores concluyeron que el deterioro estaba relacionado con la duración de la enfermedad y el grado de afectación en la RM. Asimismo, afirmaron que las diferentes etapas de evolución de las lesiones podrían estar asociadas a diferentes periodos de interrupción funcional. La muestra del estudio de Callanan, fue de nuevo valorada al cabo de cuatro años y medio (Feinstein y cols., 1992a; Feinstein y cols., 1992b). Los resultados fueron el primer trabajo longitudinal de un grupo de pacientes con SNA. De los 48 pacientes, el 54% presentaron una EM definida, de los cuales 34,3% eran formas RR y el 20% formas progresivas (CP) [6 secundariamente progresivas (SP) y 1 primariamente progresiva (PP)]. Se observó, en general y respecto al rendimiento inicial, un declive significativo en memoria visual. A pesar de las diferencias entre el grupo de pacientes con SNA y de EM definida, en el EDSS y una mayor media del área de lesión en RM, no se hallaron diferencias en el rendimiento entre el grupo de EM y el de SNA en todas las pruebas, excepto en memoria visual. Por funciones, la memoria visual, también fue la que correlacionó con el área total de lesión de RM. Según los subgrupos de evolución, tampoco se observaron diferencias significativas en el rendimiento entre los grupos de CP y RR y SNA. Retrospectivamente, no se hallaron valores predictivos (variables demográficas o psicométricas) para un curso CP o RR según la valoración inicial. A pesar del posible efecto de práctica en los test, los autores concluyeron que la memoria de tipo visual parece ser la más vulnerable al avance de la enfermedad, en relación a otro tipo de memoria, sin observarse más diferencias entre los subgrupos de evolución debido al pequeño número de pacientes con CP que fueron comparados. Sin embargo, en RM hallaron una correlación significativa entre el aumento del tiempo de relajación en sustancia blanca y el déficit cognitivo focal. Un incremento en el tiempo de relajación en T_1 refleja presencia de anormalidad microscópica en sustancia blanca de apariencia normal, que podría ser un marcador sensible de presencia de patología cerebral y ser la responsable de la detección del déficit cognitivo. En el mismo año, (Feinstein y cols., 1992b) presentaron una réplica del trabajo de Callanan y cols. (1989). La razón es que en dicho estudio muchos de esos pacientes se evaluaron después de un intervalo de tiempo, de la

instauración de la enfermedad, no especificado. Durante ese tiempo, según Feinstein, podría haber habido actividad cerebral previa no habiéndose detectado en el estudio. Por tanto los autores, se plantearon estudiar los déficits atencionales en 42 pacientes con un primer episodio de neuritis óptica, de menos de 5 semanas de duración (episodio agudo). Se observó que los 19 pacientes con neuritis óptica y RM normal, ocupaban una posición intermedia, en cuanto al grado de afectación de funciones cognitivas, entre el grupo control sano y los 23 pacientes con neuritis óptica y RM patológica. Los instrumentos más sensibles fueron el Paced Visual Serial Attention Test (PVSAT) y el Paced Auditory Attention Test (PASAT); es decir, pruebas de procesamiento de información visual y verbal respectivamente. En cuanto a la imagen por RM, se halló una correlación positiva entre el área total de lesión y la atención visual medida con el Symbol Digit Modalities Test (SDMT), y el PASAT, sugiriendo que el déficit en la atención y / o velocidad de procesamiento de la información están presentes al inicio del proceso desmielinizante, incluso antes de la elaboración de nuevos signos y síntomas neurológicos, como marcador de daño axonal. En cualquier caso, Beatty y colaboradores (Beatty y cols., 1990) ya mencionaron previamente que el test SDMT tenía una alta sensibilidad al deterioro en EM.

En el estudio de Grigsby y cols. (1994) se sugiere que la alteración fundamental, en episodios recientes de la enfermedad, es una disminución en la rapidez y capacidad de procesamiento central de la información. Es decir, la evocación inmediata (dígitos directos) puede estar preservada; pero la ejecución en tareas de la memoria de trabajo, que engloban procesamientos más intensivos (valorada por ejemplo, en la tarea de *Brown-Peterson*), pueden mostrar una evidente alteración y/o tener rendimientos más pobres en los test sensibles a la alteración de la rapidez y capacidad de procesamiento, como en el PASAT; aunque, también conviene señalar que dicho rendimiento puede mejorar de forma lineal mediante administraciones repetidas de la prueba reflejando un efecto de práctica. Quince pacientes con SNA tuvieron peores puntuaciones en el PASAT así como fluidez verbal frente a 15 controles sanos en un estudio que también midió la pérdida axonal del nervio óptico mediante la tomografía de coherencia óptica (Anhoque y cols., 2013b). Pese al deterioro cognitivo detectado en pacientes con SNA, no se observó ninguna correlación con la pérdida axonal del nervio óptico.

Un estudio reciente (Viterbo y cols., 2013) investigó la relación entre el deterioro cognitivo y la fluidez verbal en 11 pacientes con SNA. La sensibilidad y especificidad de la prueba de generación de lista de palabras para detectar el deterioro cognitivo (definido como fallos en al menos 3 de las pruebas de la BRB-N) fueron el 64% y el 79%, respectivamente, para un punto de corte de menos de 17 palabras. Los autores concluyeron que el deterioro en la fluidez verbal podría ocurrir en fases tempranas de la enfermedad y predecir la presencia del deterioro cognitivo en pacientes con SNA.

Para investigar si la presencia de deterioro cognitivo se puede producir en una etapa muy temprana de la EM, Feuillet y colaboradores (Feuillet y cols., 2007) evaluaron el estado cognitivo de un grupo de 40 pacientes con SNA, con una media de $2,8 \pm 0,5$ años de enfermedad emparejados con treinta sujetos sanos. Los autores utilizaron la Batería de Rao (BRN-B) y el Montgomery y Asberg Depression Rating Scale para evaluar los síntomas depresivos. El 80% de los pacientes con SNA y el 50% de los sujetos sanos obtuvieron puntuaciones por debajo del intervalo normal en al menos una prueba. Veintitrés pacientes con SNA (el 57%) y dos controles (el 7%) fallaron por lo menos dos pruebas ($p < 0,0001$). Las habilidades cognitivas más afectadas fueron la memoria de trabajo y memoria a corto plazo, la velocidad de procesamiento de la información, la atención y el funcionamiento ejecutivo. No hubo correlación entre la depresión y los resultados cognitivos.

Lo más destacable de los artículos citados hasta ahora se presenta en la tabla que sigue, a continuación.

Tabla 9 Resumen de los estudios de evaluación cognitiva en pacientes con SNA

Cita	Tipo de estudio	Número de pacientes con SNA	Grupo control	Principales hallazgos
Lyon-Caen y cols., 1986	Estudio cognitivo transversal, y longitudinal (seguimiento de 4 años)	9 con NO (además de 10 con EM probable y 11 con EM definitiva)	29 pacientes con otras afectaciones neurológicas	2 de los 9 pacientes con SNA convirtieron a EMCD
Callanan y cols., 1989	Estudio cognitivo y de RM transversal	48 (14 NO, 16 Sd Tronco, 18 mielitis)	40 individuos sanos	Puntuación en el "índice de capacidad cognitiva" significativamente peor comparado con controles (atención auditiva y verbal las medidas más sensibles) Déficit asociado con mayor afectación en RM (trastorno auditivo).
Feinstein y cols., JNNP, 1992a	Estudio longitudinal (seguimiento de 4 años y medio)	48 (muestra del estudio transversal de Callanan y cols.). 35 asentieron participar)	-	54% convirtieron a EM definida. Declive significativo en memoria visual (también correlacionó con área total de lesión de RM)
Feinstein y cols., Brain, 1992b	Estudio cognitivo y de RM transversal	42 con NO (menos de 5 semanas de duración)	36 individuos sanos	Grado de déficit cognitivo mayor para pacientes con RM patológico, intermedio para pacientes con RM normal. PVSAT y PASAT pruebas más sensibles
Feuillet y cols., 2007	Estudio cognitivo transversal	40	30	El 57% de los pacientes con SNA mostró deterioro cognitivo (≥ 2 fallos en pruebas cognitivas, donde fallo se definió como >2 DE), sobre todo en los dominios de memoria, velocidad del procesamiento de la información, atención, y función ejecutiva.
Anhoque y cols., 2013b	Estudio cognitivo y de tomografía de coherencia óptica	15	15	Los pacientes con SNA obtuvieron una puntuación significativamente más baja que controles en PASAT 2 y fluidez. No se observaron correlaciones entre el grosor de la capa de fibra del nervio óptico

El trabajo de Achiron y Barak (Achiron y Barak, 2003) aporta información sobre el rendimiento cognitivo de una muestra de 67 pacientes diagnosticados de EM probable, que completaron la administración de la BRB-N y realizaron exámenes por RM a los 20 días (media: 29 días) de la aparición de los síntomas neurológicos. Los pacientes mostraron dificultades en el aprendizaje

de la información visual, en las habilidades de recuerdo de la información, en la recuperación de material verbal de tipo semántico y en tareas de atención y concentración complejas. Los autores observaron que la gran mayoría (el 94% de los pacientes con EM probable) tuvieron una puntuación anormal (por lo menos una desviación estándar por debajo de la media de los controles) en al menos una de las pruebas administradas. Tomando esta definición de deterioro cognitivo menos conservadora, por consiguiente, resulta que el grado de deterioro cognitivo fue leve en su mayoría, ya que el mayor grupo de sujetos (el 53,7%) estaba formado por pacientes que obtuvieron una calificación anormal en uno (19.4%) o dos (34.3%) test neuropsicológicos. El dominio cognitivo más alterado (25.4%) entre los pacientes con EM probable fue el relacionado con las habilidades verbales y la capacidad de atención. No se hallaron correlaciones entre los parámetros radiológicos y el déficit cognitivo en este trabajo.

El objetivo principal del estudio de Schulz y cols. (2006) fue evaluar y caracterizar las alteraciones cognitivas en la etapa temprana de la EM, y la determinación de patrones específicos de disfunción cognitiva, de forma transversal. Para ello seleccionaron 21 pacientes con EM, que experimentaron sus primeros síntomas neurológicos, no más de dos años de evolución, comparados con 22 sujetos sanos. Se administró una amplia batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar la cognición, a través de medidas de memoria y aprendizaje, de funcionamiento ejecutivo y un análisis de funcionamiento visuoespacial. Además, se incluyó un test de atención informatizado, para evaluar la exactitud y la velocidad de las respuestas de la prueba y otras medidas de depresión y capacidad intelectual. En particular, los pacientes mostraron un tiempo de reacción prolongado para tareas de atención simple y atención focalizada (19-38%), alteración de la función de memoria no verbal (33%) y un déficit de planificación (24%). Además se hallaron asociaciones entre velocidad de procesamiento de la información y evolución de la enfermedad y situación laboral. No se obtuvieron resultados clínicamente relevantes en depresión ni en habilidades visuoespaciales. Los datos obtenidos revelaron discreta disfunción cognitiva en los pacientes con EM, de inicio temprano de la enfermedad. En el trabajo de Glanz y colaboradores (Glanz y cols., 2007) realizado en 92 pacientes con SNA, o diagnosticados de EM en los

últimos tres años, que habían sido valorados anualmente por neurología, neuropsicología y resonancia magnética, se describió que el 49% de los pacientes de los pacientes mostraron déficit cognitivo en una (el 29%), o más (el 20%) medidas cognitivas; sobre todo en atención sostenida, velocidad de procesamiento de la información y memoria verbal, comparado con el 30% (n=27) de los controles sanos. No hubo correlaciones significativas entre las puntuaciones cognitivas y las medidas de resonancia magnética, incluyendo el volumen total de la lesión en T₂, el volumen de la sustancia blanca de apariencia normal, el volumen de sustancia gris, y la fracción del parénquima cerebral. Los autores concluyeron que el deterioro cognitivo podía ser anterior a la aparición de graves anomalías estructurales en la RM y servir como un marcador precoz de actividad de la enfermedad en la EM.

Otra aportación interesante es la realizada por Simioni (Simioni y cols., 2007), en la que estudiaron de forma prospectiva a un total de 127 pacientes con EM, según los criterios diagnósticos de McDonald, con una media de duración de la enfermedad de 2,6 años, y mínima discapacidad neurológica (media en la EDSS de 1,8). No se incluyó un grupo control. De estos 127 pacientes, 36 presentaron un SNA con bandas oligoclonales positivas en el LCR y una RM patológica. La conversión a EM clínicamente definida se produjo en 15/36 de los pacientes con SNA, con una media de 5,3 meses de intervalo hasta la confirmación del diagnóstico. La evaluación neuropsicológica se centró únicamente en tres dominios cognitivos: atención, memoria y funciones ejecutivas y se definió alteración cognitiva si las puntuaciones en el test se hallaban por debajo de dos desviaciones de la media. Los resultados mostraron que el 29,3% de los pacientes mostraron déficit cognitivo siendo los dominios más afectados: la memoria (23,6%), la atención (10,4%) y las funciones ejecutivas (5,7%), por este orden. Pero, lo más relevante de este trabajo es que la frecuencia de alteración cognitiva en los pacientes con SNA, que todavía no habían confirmado el diagnóstico de EM, en el momento de su inclusión, fue de un 20%; por lo que, los autores concluyen que el déficit cognitivo puede estar presente incluso antes de la aparición de la enfermedad.

En otro trabajo, Deloire y colaboradores (Deloire y cols., 2006) investigaron dos estrategias; la primera, utilizar un cuestionario autoadministrado para evaluar las quejas subjetivas del paciente; la segunda,

identificar algún test neuropsicológico sencillo, con suficiente valor predictivo, para poder determinar la necesidad de una evaluación cognitiva más exhaustiva. Para evaluar el impacto de las quejas cognitivas, en el análisis de predicción de la disfunción cognitiva, se comparó la información recibida de las quejas cognitivas usando la escala SEP-59, que es una escala específica de calidad de vida validada para pacientes franceses con EM, con los síntomas de depresión, fatiga y el rendimiento cognitivo obtenido en una batería de test neuropsicológicos (observando si alguna de las medidas cognitivas era un buen predictor de deterioro), en una población de pacientes recién diagnosticados (57 pacientes con EM remitente recurrente, en los últimos seis meses, dentro del período de inclusión) y 44 sujetos sanos. Los resultados obtenidos, mostraron que el 60% de los pacientes rindieron por debajo del percentil cinco, en dos o más test, y el 88% lo hicieron para al menos un test, según la puntuación obtenida por los controles sanos. La fatiga y la depresión correlacionaron con las quejas cognitivas. No se hallaron correlaciones entre las quejas subjetivas de los pacientes y el rendimiento cognitivo, excepto una débil correlación entre quejas subjetivas en memoria y las puntuaciones en el SDMT. El SDMT se mostró como el mejor predictor en la muestra de pacientes con EM, clasificando correctamente al 74,4% de los pacientes.

Por otra parte, Potagas y colaboradores (Potagas y cols., 2008) compararon la prevalencia de deterioro cognitivo (definido como el fallo de al menos tres pruebas de la BRB-N) en pacientes con SNA (n=33, el 27,3%), EMRR (n=75, el 40%), EMPP (n=23, el 56,5%) y EMSP (n=29, el 82,8%) y 43 controles sanos, observándose algunas diferencias a favor en el rendimiento cognitivo de los pacientes con SNA y EMRR respecto a las formas progresivas. Estas diferencias desaparecieron en gran parte tras corregir por la variable de discapacidad física (EDSS). Los autores refieren que el deterioro cognitivo es escaso al inicio de la enfermedad y que existe una tendencia a su evolución en el transcurso de la misma. El perfil de alteración cognitiva en los pacientes con SNA se caracterizó por fallos prominentes en medidas de atención compleja y de velocidad de procesamiento de la información con relativa preservación de la memoria verbal.

A modo de resumen, se simplifica lo más destacable de los artículos anteriormente mencionados en la tabla que sigue a continuación.

Tabla 10 Resumen de los estudios de evaluación cognitiva en pacientes con EM en fase temprana

Cita	Tipo de estudio	Número de pacientes con EM	Grupo control	Principales hallazgos
Achiron y cols., 2003	Estudio transversal cognitivo (BRNB) y de RM	67 con EM probable (menos de 3 meses desde síntoma neurológico)	-	Deterioro cognitivo en 53,7% (alteración en ≥ 2 pruebas). El 94% tuvieron una puntuación anormal ($DE > 1$) en al menos una prueba. Habilidades verbales y capacidad de atención los dominios más afectados. Sin correlaciones entre parámetros radiológicos y déficit cognitivo
Schulz y cols., 2006	Estudio cognitivo transversal	21 (evolución de menos de 2 años)	22 individuos sanos	Comparados con controles, los pacientes mostraron prolongado tiempo de reacción para tareas de atención simple, atención focalizada, alteración de función de memoria no verbal y déficit de planificación. Globalmente, se detectó una discreta disfunción cognitiva
Deloire y cols., 2006	Estudio cognitivo y de RM transversal	57 (diagnóstico en los seis meses anteriores)	44	El 59,7% tuvo deterioro cognitivo ($< PC 5$ en ≥ 2 pruebas). Sensibilidad del 74,2% y especificidad del 76,9% de SDMT para detectar deterioro cognitivo.
Simioni y cols., 2007	Estudio cognitivo transversal	127 (evolución media, 2,6 años) 36 con SNA	-	29,3% mostraron déficit cognitivo, definido como al menos una prueba fallada (2 DE). Los dominios más afectados fueron memoria, atención y las funciones ejecutivas.
Potagas y cols., 2008	Estudio cognitivo transversal	75 con EMRR; 29 con EMSP 33 con SNA	43 controles sanos	Deterioro cognitivo (≥ 3 fallos, donde fallo $<$ percentil 5 frente a controles, en pruebas de la BRB-N) en el 27,3% de pacientes con SNA y 40,0% de aquellos con EMRR. Patrón de deterioro cognitivo parecido en SNA, con relativa preservación de la memoria verbal

Existen varios estudios longitudinales del funcionamiento cognitivo en la EM. En cualquier caso, el trabajo más significativo de disfunción cognitiva en EM de inicio reciente es el realizado por Amato (Amato y cols., 1995), donde

estudiaron a 50 pacientes con EM de inicio reciente (media de duración de la enfermedad de 1,58 años) y 70 controles sanos, durante cuatro años, mediante una batería extensa de test neuropsicológicos, al inicio y tras finalizar el seguimiento, y se analizaron los predictores clínicos de deterioro cognitivo y su efecto en la vida diaria. Se observaron trastornos de la memoria verbal y del razonamiento abstracto. Dichas alteraciones se mantuvieron al cabo de 4 años, además del déficit en funciones lingüísticas. Al inicio de la enfermedad, las principales variables clínicas estaban poco correlacionadas con la ejecución cognitiva. Por otro lado, el empeoramiento cognitivo, por encima del grado de afectación física, predecía de forma independiente y significativa los problemas en las actividades sociales y laborales de los pacientes. Transcurridos aproximadamente 10 años desde la primera valoración, los mismos autores (Amato y cols., 2001), evaluaron la misma muestra de pacientes, con el objetivo de estudiar el patrón y la evolución del déficit cognitivo, la relación con la progresión clínica de la EM y el efecto en la vida diaria del paciente. Con relación al estudio previo, los pacientes mostraron déficit en atención y memoria espacial a corto plazo. Los autores confirmaron que la afectación cognitiva puede detectarse al comienzo de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, el número de pacientes con déficit cognitivo tiende a aumentar. Al final del estudio, el 56% de pacientes mostraron alteración cognitiva. Los autores concluyeron que la disfunción cognitiva puede aparecer como consecuencia de lesiones cerebrales silentes no detectables a través de la exploración neurológica. En otro trabajo, procedente del mismo equipo de investigación (Amato y cols., 2004) observaron correlaciones entre RM y deterioro cognitivo leve en pacientes con EMRR de inicio reciente (41 pacientes, con una media duración de la enfermedad de 4 años y una media de EDSS igual a 1,5), en medidas de carga lesional en T_2 y T_1 , volumen cerebral total y volúmenes de sustancia blanca y sustancia gris cortical. En este estudio, una reducción significativa de los volúmenes corticales se hallaron de forma selectiva en el subgrupo de 23 pacientes que presentaban deterioro cognitivo leve en la BRB-N con respecto a los pacientes cognitivamente preservados y al grupo de controles. Además, en pacientes con deterioro cognitivo, la atrofia cortical se asoció significativamente con un peor rendimiento en diversas tareas cognitivas y con el número total de pruebas falladas por parte del paciente, que

expresa el grado de deterioro cognitivo (r-valores que van desde 0,51 hasta 0,65). Por el contrario, los demás parámetros de resonancia magnética no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con o sin deterioro cognitivo y no se correlacionaron con ninguna medida cognitiva. Estos resultados sugieren que la patología de la sustancia gris neocortical puede representar un marcador sensible de deterioro cognitivo leve en la EM, independientemente de la patología de la sustancia blanca, al menos en las primeras etapas de la enfermedad. Es importante señalar, a modo de inciso, que también se ha observado en los trabajos de resonancia magnética funcional, que una reorganización cortical en pacientes con SNA al realizar tareas motoras (Filippi y cols., 2004) y cognitivas (Audoin y cols., 2005) puede ser clínicamente relevante (Forn y cols., 2012).

Siguiendo con la revisión de las publicaciones que aporten datos a largo plazo sobre cognición en pacientes con EM de inicio temprano, encontramos este otro estudio (Jønsson y cols., 2006), de 4 años de seguimiento, realizado en 64 pacientes recién diagnosticados de EM (<1 año). Los autores hallaron un mejor rendimiento en las pruebas de control de la atención, el procesamiento mental y la memoria espacial visual. Sin embargo, no hubo cambios en medidas de solución de problemas o denominación. El deterioro cognitivo se observó en las medidas de organización visual. Se sugiere que los resultados en las medidas cognitivas se debieron principalmente a un efecto de práctica. En el trabajo de Zivadinov y cols (Zivadinov y cols., 2001) evaluaron el funcionamiento cognitivo en 53 pacientes con EM remitente-recurrente reciente, durante un periodo de 2 años. Los resultados mostraron que el 9% mejoró cognitivamente, el 62% se mantuvo estable y el 28% experimentó un empeoramiento cognitivo global. La frecuencia de alteración cognitiva al inicio fue del 26,4%. Recientemente, se ha publicado el trabajo con el seguimiento más largo hasta la fecha (Strober y cols., 2014). Los autores estudiaron cambios cognitivos en 22 pacientes que habían participado en un estudio fase III con interferón beta 1a. Como criterio de inclusión en dicho estudio, debían cumplir el diagnóstico de EMCD con una evolución de al menos un año. A los pacientes, se les administró una batería extensa de pruebas neuropsicológicas que incluyó los dominios de funcionamiento intelectual general, lenguaje, habilidades visoespaciales, atención y memoria de trabajo, velocidad de

procesamiento de la información, memoria y aprendizaje, y funciones ejecutivas. En el momento inicial, el 41% presentó disfunción cognitiva (definido como el fallo en dos o más pruebas si la puntuación se halló por debajo de 1,5 desviaciones estándar de los baremos normativos). Después de 18 años de seguimiento, se observó un deterioro significativo en las medidas de velocidad de procesamiento de la información, atención auditiva, aprendizaje y memoria y construcción visual, y el 59% mostró alteración cognitiva según la definición del estudio. El fallo en el SDMT se asoció con un deterioro cognitivo especialmente acusado en pacientes con un funcionamiento cognitivo normal en el momento basal.

En 2008, se publicó una evaluación de las funciones cognitivas en 22 pacientes entre 44 y 75 años que habían sufrido una neuritis óptica 24-31 años antes, sin presentar ningún otro episodio clínico, ni progresar en su EM (Nilsson y cols., 2008). Además de los test cognitivos se realizaron RMN, que fueron normales en 6 pacientes y mostraron dos o más lesiones sugestivas de desmielinización en el resto. Los resultados en los test mostraron que un paciente estaba en el rango normal, seis presentaban resultados límite y 15 (68%) tuvieron alteraciones significativas en dos o más áreas. Las funciones cognitivas alteradas con mayor frecuencia fueron la función ejecutiva, habilidad visuoespacial y velocidad de procesamiento de la información. No se observó ninguna correlación aparente entre los hallazgos en RMN y la función cognitiva. Se concluye en este estudio que los déficits en la función cognitiva son frecuentes años después de presentar una neuritis óptica aislada, incluso en los pacientes sin lesiones desmielinizantes sugestivas en RMN.

En los estudios clínicos, alrededor del 40% de los pacientes con SNA convierten a EM clínicamente definida en cinco años (Brex y cols., 2002; Dalton y cols., 2004). Además se ha demostrado que las alteraciones tempranas en la resonancia magnética predicen la conversión a EM clínicamente definida y el desarrollo de discapacidad a los cinco años en pacientes con SNA (Tintoré y cols., 2006). Sin embargo, se desconoce el papel de la neuroimagen para predecir el posible deterioro cognitivo futuro. En este sentido, el grupo de Londres (Summers y cols., 2008) realizó una valoración de 62 pacientes, siete años después de presentar un SNA, a través de una batería extensa de

pruebas neuropsicológicas y de un examen de neuroimagen por resonancia magnética para determinar el factor predictivo del deterioro cognitivo posterior, a partir de imágenes obtenidas al inicio de la enfermedad (a los 3, 12 y 36 meses), de RM y espectroscopia. No se incluyó un grupo control ni tampoco se evaluaron los trastornos psiquiátricos concomitantes. En el momento de la evaluación, un total de 25 pacientes fueron clasificados como SNA, 12 de los cuales presentaron trastorno cognitivo y 13 se mantuvieron preservados. Las funciones cognitivas que con mayor frecuencia resultaron alteradas correspondieron a la atención y velocidad de procesamiento de la información (19,4%). Se halló una correlación entre el número de lesiones en T₂, después de 3 meses del SNA y deterioro de la atención. Asimismo, en el estudio de espectroscopia se observó la asociación entre el incremento en la concentración de mio-inositol en la sustancia blanca de apariencia normal, en los 3 primeros años, y un peor rendimiento en la función ejecutiva. Con todo esto, se concluye que las variables de RMN al inicio nos permiten predecir la aparición posterior de alteraciones cognitivas. En cualquier caso, existe menos información sobre la extensión de los hallazgos en RMN en pacientes con SNA, así como si las alteraciones estructurales detectadas por la imagen de transferencia de magnetización pueden aportar datos adicionales sobre la disfunción cognitiva. Por ello, en otra publicación reciente (Khalil y cols., 2011), se administró a 44 pacientes con SNA y 80 con EMRR la BRB-N y se les realizó una RMN de 3 Teslas. Los resultados en los test fueron similares en los dos grupos, siendo el hallazgo más frecuente la disminución en la velocidad de procesamiento mental, que fue el parámetro empleado para analizar correlaciones con los resultados de RMN. En los pacientes con EMRR, el dato que predecía de forma más importante el déficit cognitivo fue el volumen cortical normalizado, seguido de la carga lesional en T₂. En los pacientes con SNA, el único parámetro que se correlacionó con la disminución de la velocidad de procesamiento fue la MTR cortical. Los autores concluyeron que el patrón de déficit cognitivo es similar en pacientes con SNA que en aquellos con EMRR, con afectación de la velocidad de procesamiento mental, siendo el hallazgo más precoz en RMN la alteración de la MTR cortical. Posteriormente, otros autores franceses (Deloire y cols., 2011), estudiaron un total de 44 pacientes con diagnóstico reciente de EM, a los que se les realizó seguimiento

clínico y cognitivo tras 1, 2, 5 y 7 años, realizando RMN basales y a los dos años, e incluyendo imagen por transferencia de magnetización, con el objetivo también de predecir la evolución de la cognición. Además se realizaron evaluaciones cognitivas a 56 controles sanos. En la evaluación basal, los pacientes presentaban déficits en memoria, atención y velocidad de procesamiento de información. Tras dos años, todos los parámetros de RMN se deterioraron significativamente, y tras 7 años pasó lo mismo con el EDSS. El cambio de los índices cognitivos a lo largo de los 7 años se relacionó de forma significativa con el daño difuso cerebral (tejido cerebral de aspecto normal) basal. También se encontró correlación entre el cambio en la velocidad de procesamiento de la información y la atrofia basal global, el daño difuso cerebral basal y el cambio en la atrofia cerebral central tras dos años. Este estudio indica que los principales predictores de los cambios cognitivos tras 7 años son el daño cerebral difuso basal y la atrofia cerebral central progresiva dos años después del diagnóstico.

Dado el interés que suscita el estudio de la cognición en fases iniciales de la enfermedad, recientemente un grupo francés (Reuter y cols., 2011) ha publicado el segundo estudio longitudinal, de 5 años de seguimiento, en 24 pacientes con SNA, con un riesgo alto de desarrollar EM, con el fin de caracterizar la evolución temprana del deterioro cognitivo. La evaluación cognitiva longitudinal se realizó en los pacientes (en el momento basal y a los 5 años) y en 13 controles sanos (en el momento basal y al año), mediante una batería extensa de pruebas neuropsicológicas. Al cabo de 5 años, el 54% de los pacientes presentaron deterioro cognitivo frente al 29% al inicio del estudio. Los dominios cognitivos que mostraron un deterioro más significativo durante el seguimiento fueron el funcionamiento intelectual general, la atención, el lenguaje y las funciones ejecutivas, lo que sugiere la importancia de evaluar dichas funciones durante las primeras etapas de la EM. Los modelos de regresión múltiple mostraron que los pacientes con mayor volumen lesional en T₂ al inicio del estudio presentaron un deterioro cognitivo superior a los 5 años. Los autores confirman mediante este trabajo longitudinal realizado en pacientes con SNA, que la frecuencia del deterioro cognitivo aumenta dramáticamente durante los primeros 5 años tras un SNA y que el estado cognitivo a los 5 años

se puede predecir a través de parámetros convencionales de RM analizados al inicio del estudio.

En cuanto al papel pronóstico del deterioro cognitivo en la conversión a EM clínicamente definida, encontramos un artículo muy interesante publicado por Zipoli (Zipoli y cols., 2010), en el que se valoró a una muestra consecutiva de 56 pacientes con SNA utilizando la batería BRB-N. Los resultados mostraron que el 25% de los pacientes fallaron por lo menos dos pruebas, mientras que el 14% lo hicieron en tres pruebas. Durante una media de seguimiento de 3 años y medio, los pacientes con deterioro cognitivo significativo al inicio del estudio (fallo de al menos tres pruebas) convirtieron mucho más rápido que el resto de pacientes (0,5 versus 3 años, $p=0,002$). En el análisis de regresión de Cox, entre otros posibles predictores demográficos, clínicos y de resonancia magnética, el fallo de al menos tres pruebas al inicio del estudio de evaluación cognitiva, y la presencia de diseminación espacial en la resonancia basal, resultaron ser los factores predictores independientes de la conversión a EM en el periodo de seguimiento. Los autores confirman la importancia del deterioro cognitivo en las etapas más tempranas de la enfermedad y sugiere por primera vez un papel pronóstico del deterioro cognitivo en la conversión a EM.

Así pues, tras esta exposición, podemos decir para finalizar que a lo largo de los años se han publicado diferentes trabajos sobre cognición en pacientes con SNA/ EM de inicio reciente. La mayoría de estos estudios han presentado diseños transversales, con variaciones en la evaluación neuropsicológica, que van desde los tres meses a 31 años después de la aparición del SNA. El porcentaje de alteración cognitiva en pacientes con SNA osciló entre el 27% y el 80% en función de la batería neuropsicológica y el umbral de normalidad adoptado en cada estudio. Las pruebas neuropsicológicas también varían considerablemente de un trabajo a otro. Sin embargo, el patrón de déficit cognitivo fue similar en algunos estudios. Los dominios neuropsicológicos más afectados en pacientes con SNA fueron la atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. La mayoría de los estudios evaluaron un posible efecto de confusión de la depresión en la función cognitiva, pero no halló ninguna asociación entre la depresión y el deterioro neuropsicológico. Sin embargo, otros trastornos

psiquiátricos y la fatiga no se investigaron. Por otra parte, también hemos presentado datos procedentes de trabajos con diseños longitudinales y, tal como se ha podido apreciar, dichos estudios tampoco han estado exentos de algunas discrepancias; ya sea por las diferencias en las características clínicas de los pacientes, el empleo de baterías neuropsicológicas y criterios para la identificación de deterioro cognitivo diversos, la variación en los tiempos de seguimiento de los pacientes y limitaciones metodológicas (muestras pequeñas, altas tasas de abandono, efecto de práctica de las pruebas y la falta de un grupo control longitudinal). Respecto a los estudios de correlación entre las alteraciones neuropsicológicas y neuroradiológicas, los resultados han sido modestos debido a factores como la escasa especificidad de las lesiones visibles en imágenes potenciadas en T₂ (inflamación, edema, desmielinización, gliosis y pérdida axonal), la topografía de las lesiones quizás en áreas con poca repercusión cognitiva, los instrumentos de evaluación cognitiva empleados y la baja sensibilidad para la detección de la patología de sustancia gris y del daño difuso de la sustancia blanca de apariencia normal

4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

De la revisión de la bibliografía, se puede concluir que estudiar el rendimiento cognitivo en pacientes con un primer síntoma clínico sugestivo de enfermedad desmielinizante a través de instrumentos neuropsicológicos sensibles podría ayudarnos a aportar información sobre la historia natural de la enfermedad.

Según nuestra experiencia, los pacientes que experimentan cambios neuropsicológicos suelen referir quejas subjetivas de atención-concentración, memoria y planificación-resolución de problemas pero los profesionales todavía desconocemos si detrás se esconde algún perfil de alteración determinado. Resta por describir la evolución del proceso cognitivo desde fases tempranas hasta estados más avanzados de la enfermedad, comprobando si existe una alteración secuencial de las funciones cognitivas y si ésta se relaciona con algún parámetro clínico o radiológico. En este sentido, la detección de cambios neuropsicológicos iniciales podría tener implicaciones terapéuticas, en aspectos tales como la orientación, asesoramiento y planificación de la

rehabilitación cognitiva (Amato, y cols., 2013). Asimismo, la identificación de posibles factores de riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con SNA podría ayudarnos a seleccionar aquellos candidatos tributarios a recibir tratamiento inmunomodulador que, por otra parte, parece que puede retrasar el deterioro cognitivo (Patti y cols., 2013; Lacy y cols., 2013).

Por último, cabe señalar que la realización de un análisis cuantitativo de los datos obtenidos de los diferentes test psicológicos, puede ayudarnos a describir las funciones cognitivas más alteradas en cada paciente. De igual modo que, es importante también, establecer un análisis cualitativo de variables como la edad, el sexo y el nivel cultural de los pacientes, debido a su influencia directa en la ejecución de cada una de las pruebas. Por lo tanto, el estudio del proceso evolutivo del perfil cognitivo en la EM nos plantea una investigación de carácter longitudinal con exploraciones neurológicas, neuropsicológicas y exámenes por resonancia realizados en diferentes momentos.

De los principales hallazgos de los estudios revisados, sobre primeros episodios sugestivos de enfermedad desmielinizante, puede concluirse que:

- 1.- Los procesos que se producen en el ámbito cerebral, detectados por imagen de resonancia magnética, en pacientes afectados de un primer episodio sugestivo de lesión desmielinizante son complejos y han sido menos estudiados que los producidos en las formas clínicas definidas.
- 2.- Aunque las técnicas tradicionales de neuroimagen son altamente sensibles en la detección de anormalidades, presentan limitaciones para discriminar entre los diferentes sustratos patológicos (inflamación, edema, desmielinización, gliosis y pérdida axonal).
- 3.- Trabajos recientes apuntan que el principal factor que se correlaciona con los cambios neuropsicológicos es la alteración de la sustancia blanca de apariencia normal medida a través de imagen por transferencia de magnetización.

Por lo tanto, es necesario el estudio minucioso de las funciones cognitivas (atención, memoria, velocidad de procesamiento de la información, etc.), en los pacientes que presentan un primer episodio neurológico sugestivo de enfermedad desmielinizante, y su relación con técnicas de resonancia magnética más sofisticadas.

Los pacientes con primeros episodios de enfermedad desmielinizante que hayan convertido a EM a los 5 años de seguimiento deberían presentar inicialmente, o mostrar en su evolución, una mayor afectación (ya sea disfunción/ pérdida neuronal, o desmielinización/ inflamación, o mayor alteración cognitiva) que los pacientes que no han convertido. Del mismo modo, se estima que los pacientes con un SNA sugestivo de enfermedad tipo EM con mayor compromiso neuronal/ desmielinizante obtendrán un peor rendimiento cognitivo.

5 OBJETIVOS

En vista de lo arriba expuesto, los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes.

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Aportar información sobre los procesos fisiopatológicos relacionados con la afectación cognitiva en pacientes con primeros episodios sugestivos de enfermedad desmielinizante, mediante una batería neuropsicológica extensa, parámetros de neuroimagen derivados de técnicas RM tradicionales como la atrofia cerebral medida indirectamente a partir de la fracción de parénquima cerebral y parámetros de afectación microscópica derivados de las técnicas de espectroscopia por RM de protón ($^1\text{H-ERM}$) y transferencia de magnetización (MTR).

5.2 OBJETIVOS CONCRETOS

- Caracterizar el perfil neuropsicológico de los pacientes tras un SNA sugestivo de enfermedad desmielinizante e identificar los instrumentos

neuropsicológicos más sensibles para detectar alteración cognitiva en nuestra población de estudio.

- Describir los cambios neuropsicológicos presentes en estos pacientes al cabo de un año.
- Estudiar la relación entre las variables clínicas, de resonancia magnética y el rendimiento cognitivo en el momento basal y a los 12 meses de seguimiento.
- Investigar la relación entre las variables clínicas, de neuroimagen, neuropsicológicas a nivel basal y la conversión a EM clínicamente definida a los 12 y 60 meses de seguimiento tras el síndrome neurológico aislado

II MÉTODO

1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se compuso de tres componentes:

- Estudio transversal para describir el perfil de alteración cognitiva detectado en pacientes con SNA y su relación con marcadores de actividad de la enfermedad (datos clínicos y de neuroimagen) y compararlo con el perfil de sujetos sanos como control.
- Estudio longitudinal de 12 meses para valorar la evolución del déficit cognitivo detectado en el estudio transversal y su relación con la evolución de la enfermedad a través de marcadores de evolución de la enfermedad (datos clínicos y de neuroimagen).
- Estudio predictivo de la alteración cognitiva de los pacientes con SNA en la conversión a EM, a los 12 y 60 meses de seguimiento.

2 PARTICIPANTES

2.1 GRUPO DE PACIENTES CON SÍNDROMES NEUROLÓGICOS AISLADOS

Los pacientes se reclutaron durante el periodo comprendido entre los años 2002 y 2004 de forma consecutiva, es decir, a cada paciente que acudió al centro con SNA, se le preguntó si quería participar. Se incluyeron pacientes de acuerdo con los siguientes criterios.

2.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Que haya transcurrido un mínimo de tres y un máximo de cinco meses, desde la aparición del brote clínico sugestivo de enfermedad desmielinizante

2.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No haber firmado el consentimiento informado

- Pacientes que hayan recibido un tratamiento corticoesteroideo en los últimos tres meses
- Pacientes que participen en algún otro estudio clínico
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico
- Abuso de drogas o alcohol
- Antecedentes de trastorno psiquiátrico
- Pacientes que presenten trastorno neurológico concomitante al primer episodio clínico sugestivo de enfermedad desmielinizante
- Pacientes que presenten patología médica concomitante (hipertensión arterial, enfermedad vascular, enfermedad sistémica)
- Pacientes que presenten discapacidad sensorial y/o motora suficiente, que interfiera de forma importante en la ejecución de las pruebas
- Embarazo

2.2 GRUPO CONTROL

Se incluyó un grupo control para comparar con pacientes en el estudio neuropsicológico basal. Las personas que formaron parte de este grupo fueron seleccionadas en base a los siguientes criterios:

2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayoría de edad
- No padecer ningún tipo de patología médica filiada

2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico
- Historia de alcoholismo o drogadicción
- Antecedentes de trastorno psiquiátrico

3 PROCEDIMIENTO

Durante las visitas rutinarias de los pacientes con el neurólogo se les informó sobre la posibilidad de participar en el estudio neuropsicológico y se evaluó si el paciente cumplía con los criterios de inclusión y de exclusión. Se

controló la fecha de aparición del síndrome, su tipología, la evolución o no a EM clínicamente definida y el índice de discapacidad utilizando los sistemas funcionales y las escalas de disfunción neurológica, como la EDSS y la MSFC.

Una vez seleccionado el paciente, en virtud de sus características, y habiendo firmado el consentimiento informado, se registraron los datos demográficos y clínicos (neurológicos y neuropsicológicos). Los datos de resonancia magnética, ya fuese con técnicas tradicionales como a través del ¹H-ERM o MTR, se obtuvieron de manera ciega, respecto a los datos clínicos, ya que éstos se recogieron de forma prospectiva, en los mismos tiempos de evaluación.

El desarrollo del estudio se hizo informando a cada paciente sobre la naturaleza de la investigación que se pretendía realizar (características, voluntariedad, objetivos, etc.). Se obtuvo consentimiento informado de participación por escrito de todas las personas para la realización del estudio. La investigación fue aprobada por el comité de ética del hospital Universitario del Vall d'Hebrón.

La valoración neuropsicológica se realizó siempre por el mismo evaluador y en las mismas condiciones ambientales. Se utilizaron versiones alternativas de los instrumentos de evaluación cognitiva para minimizar el posible efecto re-test, o de práctica.

4 RECOLECCIÓN DE DATOS

Los siguientes apartados describen el proceso de recolección de datos. La Tabla 11 resume los datos recolectados en los tres componentes del estudio (estudio transversal en momento basal, estudio a los 12 meses, y estudio a los 5 años).

Tabla 11 Esquema de recolección de datos durante el estudio

	Visita basal	12 meses	5 años
Consentimiento informado	-	-	-
Datos sociodemográficos	X ^a	-	-
Datos clínicos de la enfermedad	X	-	-
Valoración neurológica	X	X	X
Evaluación cognitiva y psicológica	X ^a	X	- ^b
Resonancia magnética	X ^a	X	X ^c

P = paciente; C = control

^aTambién en controles

^bNo forma parte de la presente tesis

^cSólo resonancia magnética convencional

4.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Se registraron los siguientes datos sociodemográficos de los pacientes con SNA y del grupo control:

1. Género
2. Edad y fecha de nacimiento
3. Años de estudio: se obtiene restando 6 años a la edad de finalización de los estudios
4. Nivel de estudios: atendiendo a la siguiente clasificación:
 1. Reglas básicas, leer y escribir
 2. Estudios primarios- EGB
 3. Bachiller elemental- FP-I
 4. Bachiller superior- COU, FP-II
 5. Diplomatura
 6. Licenciatura
 7. Otros (especificar)

5. Actividad laboral actual: atendiendo a la siguiente clasificación:

1. Autónomo
2. Asalariado
3. Paro
4. Incapacidad laboral transitoria
5. Estudiante
6. Ama de casa
7. Otros

4.2 DATOS CLÍNICOS

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables clínicas:

- Fecha de inicio del primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante
- Tipo de síndrome (neuritis óptica, mielitis, síndrome de tronco u otros)
- Criterios diagnósticos de McDonald 2005 (Polman y cols., 2005). Se definió la diseminación en tiempo por RM como la aparición de una lesión captante de gadolinio a los tres meses, o una nueva lesión en T2 a los seis meses del episodio inicial. Se consideró que existía la diseminación en espacio por RM cuando los pacientes con SNA presentaron al menos tres de los siguientes hallazgos según los criterios de Barkhof-Tintoré (Tintoré y cols., 2000):
 - Una o más lesiones captantes de gadolinio, o nueve o más lesiones en T2
 - Una o más lesiones infratentoriales
 - Una o más lesiones yuxtacorticales
 - Tres o más lesiones periventricularesComo criterio adicional de diseminación en espacio se aceptó:
 - La presencia de dos lesiones y la presencia de bandas oligoclonales en LCR
- Bandas oligoclonales en LCR (positivas/ negativas)

- Resonancia magnética (normal/ patológica)
- Puntuación en la EDSS y la MSFC
- Fechas de inicio y final de tratamiento con corticoides
- Consumo de fármacos modificadores de la enfermedad u otros

4.3 VALORACIÓN NEUROLÓGICA

Se utilizaron las siguientes escalas para evaluar la funcionalidad neurológica de los participantes.

4.3.1 ESCALA DE DISCAPACIDAD AMPLIADA DE KURTZKE (EDSS)

La *Escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS, del inglés Expanded Disability Status Scale)* es el instrumento de valoración de la discapacidad en la EM más utilizado hoy en día en todo el mundo (Kurtzke, 1983). No es una medida directa de la severidad de la enfermedad sino que mide la discapacidad a través del examen neurológico cuantitativo. Es una escala, que se deriva de otras dos propuestas anteriores realizadas por el mismo autor, la *Escala de Estado de Discapacidad (DSS)* (Kurtzke, 1955) y la *Puntuación Funcional* (Kurtzke, 1961). La DSS fue ampliada de diez a veinte puntos dando lugar a la EDSS. Dicha escala permite obtener una valoración de ocho sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, intestinal, vesical, visual, mental, otras funciones). La EDSS valora de 0 a 10 puntos el estado clínico del paciente, siendo el grado 0 el que representa una exploración neurológica normal en todos los sistemas funcionales y el grado 10 la muerte del paciente por EM. Generalmente, se considera que las puntuaciones comprendidas entre 0 y 3 indican un nivel de disfunción mínima, en el que ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. A partir de puntuaciones desde 3 hasta 5 estamos hablando de niveles de disfunción desde moderados hasta relativamente graves. Las puntuaciones de 5 hasta 9,5 se definen por las deficiencias en la capacidad de deambulación.

4.3.2 ESCALA FUNCIONAL COMPUESTA PARA LA EM (MSFC)

La *Escala Funcional Compuesta para la EM (MSFC, del inglés Multiple Sclerosis Functional Composite)* es una escala que surge en respuesta a las carencias de la escala EDSS y fue creada por la *Nacional Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force* (Fischer y cols., 1999; Rudick y cols., 1997). Es una escala objetiva de medición de la funcionalidad en la EM. En ella se valoran las tres principales dimensiones de la EM: la función cognitiva, la movilidad de los miembros superiores y de los miembros inferiores. La función cognitiva se mide con el *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*, en su versión de 3 segundos. El PASAT mide atención sostenida, velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo. La prueba consiste en ir sumando mentalmente cada dígito nuevo al inmediatamente anterior a partir de una grabación. El resultado de la prueba es el número de sumas correctas realizadas de las 60 posibles. Existen dos versiones paralelas de la prueba (Formas A y B). En nuestro estudio, se les ha administrado ambas formas a todos los sujetos para minimizar el efecto de práctica de esta prueba entre la valoración basal y la efectuada al cabo de un año. La movilidad de las extremidades inferiores se mide con el “Prueba de los 8 metros” (TWT, *del inglés Timed Walk Test*). El sujeto debe caminar esta distancia, mientras el evaluador toma el tiempo que tarda en recorrer dicha distancia. La prueba se repite dos veces, siendo la puntuación final la medida de ambos recorridos. Y la función de las extremidades superiores mediante el “Tablero de 9 orificios con 9 palitos” (9-HPT, *del inglés Nine Hole peg test*). En esta prueba el sujeto debe tomar los palitos de uno en uno y colocarlos en cada uno de los orificios del tablero y posteriormente retirarlos rápidamente. La prueba se repite dos veces con la mano dominante y otras dos con la mano no dominante. Consideramos para nuestro trabajo que la puntuación final fuese la mejor puntuación de ambas medidas de cada mano (Kalkers y cols., 2000).

4.4 EVALUACIÓN COGNITIVA Y PSICOLÓGICA

Se registró la dominancia manual de cada participante teniendo en cuenta las siguientes categorías: diestro, zurdo, diestro contrariado, zurdo contrariado y ambidiestro para la realización de las pruebas.

La relación entre los tests psicológicos y los parámetros de medida que se obtienen de cada uno de ellos, agrupados por la función cognitiva estudiada, se resume en la Tabla 12.

En las siguientes secciones, describimos los test administrados para valorar las diferentes funciones cognitivas en más detalle y además las pruebas psiquiátricas.

Tabla 12 Resumen de los parámetros de medida de los diferentes tests empleados

Función cognitiva	Tests psicológicos	Parámetros de medida
Tiempo de reacción y velocidad de procesamiento de la información	California Computerized Assessment Package (CALCAP)	La media y la mediana de cada ítem: <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo reacción simple con mano dominante y no dominante - Tiempo de reacción elección - Tiempo reacción secuencial - Discriminación lingüística - Degradado palabras con distractor - Escaneo visual - Discriminación de formas
Memoria verbal y aprendizaje	The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT)	- Número de respuestas correctas en cada ensayo y total de la prueba - Evocación diferida: a los 20 minutos: Total de respuestas correctas evocadas
Funciones visuoespaciales, visuoperceptivas y visuoconstructivas	Test de la Copia de la figura compleja de Rey (FCR)	- Puntuación directa de la copia - Tiempo en segundos de la ejecución de la copia - Puntuación directa de la evocación diferida
	Test de orientación de líneas de Benton	- Puntuación corrección del Benton
Atención, concentración y rapidez visual	The symbol Digit Modalities Test (SDMT)	- Número respuestas correctas - Número de errores - Número omisiones
	The Trail Making test (TMT) (FORMA A y B)	Para cada forma: - Tiempo de ejecución en segundos
Medida de control de la interferencia	Test de Stroop de colores y palabras	Para cada lámina: <ul style="list-style-type: none"> - Número respuestas correctas - Número errores y omisiones (Tiempo para 1ª y 2ª lámina, en casos de lectura completa)
Fluidez verbal fonética y semántica	FAS y Animales	Para cada letra: <ul style="list-style-type: none"> - Número palabras correctas - Número intrusiones - Número perseveraciones Para animales:
Funciones ejecutivas	The Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	- Número ensayos en alcanzar 1ª categoría - Número categorías totales conseguidas - Número respuestas correctas - Número total de errores - Número respuestas perseverantes - Número errores perseverantes
Control motor	Finger tapping	- Número de golpes en los cinco ensayos y la media total con la mano dominante - Número de golpes en los cinco ensayos y la media total con la mano no dominante
Estimación premórbida	The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)	- Puntuación corrección del Wais

4.4.1 TIEMPO DE REACCIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

The California Computerized Assessment Package (CALCAP) (Miller, 1999)

Prueba informatizada autoadministrable que evalúa tiempos de reacción, atención sostenida y velocidad de procesamiento mediante diferentes tareas verbales y no verbales. Utilizamos la versión estándar de la prueba, que tiene una duración de 20-25 minutos, y consiste en una serie de medidas de reacción simple y de elección. El sujeto debe seguir las consignas que aparecen en la pantalla al inicio de cada prueba y responder pulsando la barra espaciadora tan rápido como sea posible a medida que se le presentan los estímulos. Cada tarea viene precedida por un ensayo de práctica. La selección de pruebas que hemos utilizado en este protocolo de valoración son las siguientes:

Tiempo de reacción simple (SRT) con mano dominante y no dominante: se les pide a los sujetos que pulsen la barra de espacio tan pronto como vean aparecer cualquier número en la pantalla. La tarea se presenta al inicio, mitad y final del procedimiento informático, y proporciona una medida basal de tiempo de reacción. Así como permite al examinador evaluar los efectos de la fatiga.

Tiempo de reacción de elección de un solo dígito (CRT): el sujeto debe pulsar la barra espaciadora tan pronto como visualice un número específico, de lo contrario no realiza ninguna acción. Por ejemplo, se presiona la barra espaciadora cada vez que se ve el número "7". Este procedimiento agrega un elemento de memoria simple de la tarea.

Tiempo de reacción secuencial: el sujeto tiene que presionar la barra de espacio tan pronto como vea que se repite cualquier número respecto al aparecido en una posición anterior. Por ejemplo, si se presenta el número "3" repetido en dos ocasiones. En este caso, la prueba añade un elemento cognitivo más complejo, debido a que el sujeto tiene que mantener el último número en la memoria.

Discriminación lingüística (WD): se les pide a los sujetos que presionen la tecla espaciadora cuando vean una palabra que encaja en una categoría de “animales”. Esta tarea presenta un nivel adicional de competencia lingüística, ya que requiere una capacidad para diferenciar entre las categorías semánticas, así como un procesamiento rápido de la información.

Atención selectiva visual (VSA): el sujeto es instruido para presionar la barra de espacio tan pronto como vea la palabra “siete”, que se presenta en el centro de la pantalla. Otras palabras aparecen a su vez alrededor de la periferia del estímulo objetivo situado en el centro de la pantalla. La capacidad de atención debe ser mucho más estricta ante la aparición de elementos distractores.

Reversión de respuesta y exploración visual rápida (RVRS): esta tarea es idéntica a la anterior, pero es necesario que el sujeto ignore los estímulos presentados en el centro de la pantalla al tiempo que responde a estímulos diana, que aparecen alrededor de la periferia de la pantalla del ordenador. Esta tarea evalúa la capacidad del sujeto para cambiar de tarea cognitiva, respecto a la realizada con anterioridad, y requiere una exploración visual rápida de toda la pantalla.

Discriminación de formas: se muestran tres figuras geométricas de forma simultánea y se les pide a los sujetos que presionen la tecla de espacio sólo cuando dos de las figuras sean idénticas. Esta tarea requiere una rápida comparación de las formas y, debido al escaso tiempo de exposición de los estímulos, puede medir la capacidad del sujeto para retener la información visual en la memoria.

4.4.2 MEMORIA VERBAL Y APRENDIZAJE

The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1958; Lezak, 1995)

Es una prueba que sirve para evaluar la memoria episódica verbal. Consiste en primer lugar en el aprendizaje verbal por medio de la lectura de una lista de 15 palabras no relacionadas entre sí. Posteriormente, el sujeto debe realizar un recuerdo libre después de cada lectura, lo que se repite 5

veces. En nuestro estudio no administramos una segunda lista con otras 15 palabras (lista de interferencia), sino que proseguimos a evaluar el recuerdo libre a los 30 minutos (memoria a largo plazo) y el reconocimiento de los ítems de la lista, para determinar si las dificultades se deben a alteraciones en el proceso de almacenamiento o de recuperación de la información verbal. Asimismo, permite evaluar curva de aprendizaje, así como el número de errores, fabulaciones, repeticiones e intrusiones.

4.4.3 FUNCIONES VISUOESPACIALES, VISUOPERCEPTIVAS Y VISUOCONSTRUCTIVAS

Test de la Copia de la figura compleja de Rey (FCR) (Rey, 1941; Lezak, 1995)

Este test evalúa la organización perceptual y la memoria visual en personas con lesión cerebral, mediante la reproducción de la figura de memoria tras un periodo de interferencia. Se valora la capacidad de organización y planificación de estrategias para la resolución de problemas así como su capacidad visuoespacial. Para ello, se le pide al sujeto examinado que copie una figura compleja a mano y sin límite de tiempo. Posteriormente, sin previo aviso y sin la ayuda del modelo, el examinado debe reproducir de nuevo la misma figura al cabo de 30 minutos aproximadamente, con el fin de valorar su capacidad de recuerdo de material no verbal. En nuestro estudio no solicitamos el recuerdo inmediato de la figura y utilizamos la versión alternativa de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCR-O), la figura de Taylor, para aplicarla en la evaluación neuropsicológica de los 12 meses. Tanto la copia como la memoria se puntúan proporcionando 2 puntos a todos los elementos dibujados correctamente en la forma y en su ubicación. Se da 1 punto si se falla la localización o si la figura aparece distorsionada. El examinado no obtiene puntos si dibuja el elemento de forma incorrecta. La puntuación total de oscila de 0 a 36.

Test de orientación de líneas de Benton (Benton y cols., 1983)

Este instrumento permite evaluar las habilidades visuoespaciales mediante la capacidad de estimar la posición y distancia entre segmentos de

líneas. Existen dos formas paralelas que se pueden utilizar indistintamente. En nuestro estudio se ha utilizado la Forma H y la V. El test consta de 35 estímulos. Los 5 estímulos iniciales se utilizan para evaluar la pertinencia de realizar la prueba completa. Estos 5 estímulos hacen referencia a una lámina en la que hay representadas 2 líneas y que va acompañada de otra lámina (siempre la misma) en la que hay representadas y numeradas 11 líneas del mismo tamaño que forman un semicírculo. En los 30 estímulos restantes la diferencia estriba en que sólo se presenta la mitad de las dos líneas estímulo, siendo en ocasiones la mitad distal de ambas (HH), la medial (MM), la proximal (LL) o bien una combinación de éstas (HL, LH, HM, MH, LM). El procedimiento se inicia con la presentación de los estímulos de prueba. Se presenta la primera lámina con las dos líneas estímulo completas y de forma simultánea a las 11 líneas formando semicírculo. Ante estos estímulos, se le pide al sujeto que identifique entre las 11 líneas inferiores aquéllas que están en la misma posición y dirección que las dos líneas que observa en la parte superior. Si el sujeto realiza correctamente 2 de los 5 estímulos de prueba se procede de la misma manera con la administración de los 30 estímulos restantes. Se adjudica 1 punto por cada respuesta correcta. Por lo tanto, la puntuación máxima es de 30 puntos.

4.4.4 ATENCIÓN, CONCENTRACIÓN Y RAPIDEZ VISUAL

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982)

Es una prueba de atención mantenida y velocidad de procesamiento. Requiere la ejecución, durante 90 segundos, de una clave en la que hay que completar los dígitos que corresponden a unos símbolos determinados. El modelo con la correspondencia símbolo-número permanece presente durante la ejecución de la prueba. Utilizamos para nuestro estudio la forma oral, para obtener una medida independiente de la ejecución motora.

Trail Making test (TMT) (FORMA A y B) (Lezak, 1995)

Esta es una prueba de velocidad de búsqueda visual, de atención, de flexibilidad mental y función motora. La prueba consta de dos partes, una parte A y una segunda parte B de mayor complejidad.

En la parte A, el examinador coloca delante del paciente la lámina que sirve para ejemplificar la tarea y le proporciona un lápiz. Las instrucciones serían las siguientes: *“En esta hoja hay una serie de números. Debes comenzar por el círculo que contiene el número uno y dibujar una línea que una el uno con el número dos y éste con el número tres, y así hasta que llegue al círculo que pone final. Dibuje las líneas tan rápido como pueda y procure no levantar el lápiz del papel. ¿Preparado?. ¡Puede comenzar!”*. Si el paciente comete algún error en esta lámina de ejemplo, se le explica nuevamente la tarea y se le pide que continúe desde el último círculo completado correctamente en la secuencia. En el caso de que no pueda completar esta primera fase, se toma la mano del paciente y se le guía con el lápiz y después se borra el trazado. A continuación, se le dice que lo intente él mismo. Si es incapaz de llevar a cabo esta fase de prueba se abandonará el test. Sin embargo, cuando el paciente completa con éxito esta fase, se le presenta la parte A del test, indicándole que ahora hay números que van desde el 1 hasta el 25 y que la tarea es la misma que antes. Se le pide igualmente rapidez en su ejecución. Se registra el tiempo que tarda en realizar la tarea. Si durante la misma comete un error se lo hacemos notar (sin parar el tiempo) y que continúe desde el último número alcanzado correctamente.

En la parte B, se procede igual que con la parte A, con las siguientes instrucciones: *“En esta página hay algunos números y letras. Debe comenzar trazando una línea desde el número 1 a la letra A, de la letra A al número 2, del número 2 a la letra B y de aquí al número 3 y a la letra C y continuar así hasta alcanzar el final. Recuerde que primero debe señalar el número y después la letra, luego un número y otra letra y continuar así. Dibuje las líneas tan rápido como pueda. ¿Preparado?. ¡Puede comenzar!”*. La puntuación se expresa en términos del tiempo requerido para la parte A y B del test. Las diferencias de edad son mínimas entre los grupos de edad más joven. Sin embargo, el incremento en el tiempo y especialmente las diferencias entre la Parte A y la Parte B se hacen más pronunciados con la edad. Las puntuaciones también están claramente influidas por el nivel educativo del sujeto. En general, aquellos individuos con más nivel educativo requieren menos tiempo para

completar la Parte B, que aquellos otros con menos años de escolarización. La lentitud en la coordinación visomotriz o las dificultades de atención aumentan el tiempo de ejecución.

4.4.5 MEDIDA DE CONTROL DE LA INTERFERENCIA

Stroop color and word test (Golden, 1978)

El objetivo de este test es medir la fluidez verbal y eficacia cognitiva. Evalúa el llamado “*efecto stroop*” que consiste en la inhibición de respuestas automáticas en favor de otras respuestas más inusuales. Evalúa, por lo tanto, la capacidad de resistencia a la interferencia de una tarea disociativa, capacidad que depende del lóbulo frontal. El test está constituido por tres láminas. La primera con nombres de colores escritos (azul, rojo, verde) y organizados en columnas. La segunda lámina con grupos de letras X de colores agrupadas en tres (XXX) y organizadas en columnas. La tercera con nombres de colores escritos en un color diferente del nombre del color que aparece escrito y dispuesto en columnas. En la primera lámina el individuo tiene que leer las palabras de las columnas lo más rápido que pueda. Si llega al final, empezará otra vez desde el principio de la primera columna. En la segunda lámina el sujeto debe nombrar los colores de cada uno de los grupos y se realiza igual que en la primera parte. En la tercera lámina se le pide al individuo que diga el color en que se ha escrito cada palabra sin tener en cuenta el significado de la misma. El examinador concederá 45 segundos por lámina durante los cuales irá comprobando que el sujeto responde correctamente. De esta prueba se obtienen cuatro medidas y una de ellas, la de interferencia, se identifica la capacidad de inhibir una respuesta automática (leer la palabra escrita) frente a una no automática (denominar el color de la tinta), reflejando la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información. Esta puntuación se considera una buena medida de las funciones ejecutivas.

4.4.6 FLUIDEZ VERBAL FONÉTICA Y SEMÁNTICA

FAS y Animales (Lezak, 1995)

El FAS es un subtest del Multilingual Aphasia Examination que valora fluidez verbal y que requiere que los sujetos generen palabras comenzando con una letra determinada (F, A o S), con algunas restricciones: no se permiten nombres propios, números ni dos palabras con la misma raíz, así como tampoco repeticiones. Este test evalúa la capacidad del paciente para desarrollar estrategias dirigidas a la búsqueda de palabras que cumplan con los requerimientos de la tarea, durante un minuto de tiempo, para cada letra requerida.

El test de fluidez verbal semántica es una prueba de asociación controlada que mide la capacidad del sujeto para encontrar palabras de una determinada categoría, en este caso animales, durante un tiempo determinado (un minuto). No se han admitido las repeticiones, las variaciones de denominación dentro de la misma especie (caballo/ yegua, caballo/ potro, etc.), las variaciones dentro de una misma especie (pastor alemán, galgo, etc.), o los supraordinados (pájaro, pez, etc.) si había más de una evocación de esa clase. Se contabilizan todas las respuestas correctas dentro del tiempo estimado.

4.4.7 FUNCIONES EJECUTIVAS

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1981)

El Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (*WCST*) es una medida de la función ejecutiva y ha sido frecuentemente considerado como un sistema de evaluación del funcionamiento frontal o prefrontal. Se utilizó una versión computadorizada del *WCST* con las mismas características que la versión original. En esta tarea aparecen en la pantalla cuatro tarjetas fijas que contienen figuras de distinto color, forma y número. En la parte inferior aparecen, de una a una, tarjetas con las mismas características que las anteriores. El sujeto recibe la consigna de emparejarlas sin indicarle, en ningún momento, cómo lo debe hacer. Tras cada emparejamiento se le informa de si su respuesta ha sido correcta o incorrecta. Los criterios que subyacen a esta prueba son que el sujeto debe escoger en primer lugar la opción de emparejar

las tarjetas según su color, tras 10 emparejamientos consecutivos correctos debe emparejar por la forma y posteriormente por el número. Se repiten las categorías a escoger hasta que el sujeto completa 6 categorías o empareja 128 tarjetas. Las puntuaciones registradas son: número de categorías completas, errores perseverativos y respuestas perseverativas.

4.4.8 CONTROL MOTOR

Finger tapping (Lezak, 1995)

Probablemente sea la prueba más utilizada para evaluar destreza manual. Además es una de las pruebas que se incluyen como parte de la Batería Halstead-Reitan. El material utilizado es una pequeña plataforma con un botón central que se eleva unos dos centímetros. El sujeto ha de golpear la plataforma durante 10 segundos, con su dedo índice, lo más rápido posible, con los codos apoyados sobre la mesa. Se realiza la operación primero con la mano dominante y posteriormente con la no dominante. El propio mecanismo registra el número de golpes efectuados por el sujeto. La puntuación de cada mano se obtiene de la media de los cinco ensayos realizados.

4.4.9 ESTIMACIÓN PREMÓRBIDA: DÍGITOS, VOCABULARIO Y CUBOS

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 1999)

El WAIS-III es la última versión de la prueba de evaluación de la inteligencia de Wechsler y trata de enriquecer las características de su versión predecesora, mejorar los baremos y modernizar los materiales que habían quedado anticuados. El WAIS-III incluye baremos para un rango de edad entre los 16 y los 94 años. Esta versión está formada por tres CI (verbal y manipulativo, a partir de los cuales se obtiene el CI total), organizado en 4 índices (comprensión verbal, organización perceptiva, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) y formado por 14 subtest (Figuras incompletas, Vocabulario, Clave de números, Semejanzas, Cubos, Aritmética, Matrices, Dígitos, Información, Historietas, Comprensión, Búsqueda de símbolos, Letras y números y Rompecabezas), de los cuáles once formaban parte de la versión

anterior (*WAIS-R*) (Wechsler, 1981). Para nuestro estudio, se han incluido sólo los subtest de dígitos, vocabulario y cubos en la batería neuropsicológica.

El subtest de dígitos consta de dos modalidades: orden directo y orden inverso. Cada uno de ellas consiste en pares de secuencias de números aleatorios que son leídas en voz alta, por el examinador a razón de uno por segundo. El sujeto debe repetir cada secuencia en el mismo orden (dígitos en orden directo), o al revés (dígitos en orden inverso). Los dígitos evalúan atención concentrada, memoria auditiva inmediata, memoria de trabajo y secuenciación.

El vocabulario consta de una serie de estímulos verbales simples, palabras aisladas que los sujetos deben definir. Evalúa conceptualización y expresión verbal, significado de palabras, razonamiento y habilidad para expresar ideas con palabras.

Los cubos evalúan organización perceptiva, visualización espacial, velocidad de proceso mental, aprendizaje ensayo-error, procesamiento simultáneo y síntesis.

En cuanto al sistema de puntuación, se obtiene una puntuación directa por cada uno de los 14 subtest, que es transformada a su vez en puntuación escalar, a partir de unas tablas estratificadas por grupos de edad. Estas puntuaciones escalares se sitúan en una escala de 10 y una desviación estándar de 3. La suma de todas las puntuaciones escalares pueden convertirse en puntuaciones correspondientes a los tres CI y los cuatro índices, con una media de 100 y una desviación estándar de 15.

Los datos normativos y psicométricos están adaptados a población española.

4.4.10 PRUEBAS PSIQUIÁTRICAS

Inventario para medir la depresión (BDI) (Beck y cols., 1987)

Es un cuestionario autoadministrado de 21 ítems que evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos. Se sistematizan cuatro alternativas de respuesta para cada ítem, que evalúan la gravedad / intensidad del síntoma y que se presentan igualmente ordenadas de menor a mayor gravedad. El marco temporal hace referencia al momento actual y a la semana previa. Ni la numeración de las alternativas de respuesta, ni los enunciados de los distintos ítems deben aparecer en el formato de lectura del cuestionario, ya que al dar una connotación clínica objetiva a las frases pueden influir en la opción de respuesta del paciente. Su contenido enfatiza más en el componente cognitivo de la depresión, ya que los síntomas de esta esfera representan en torno al 50% de la puntuación total del cuestionario, siendo los síntomas de tipo somático/vegetativo el segundo bloque de mayor peso; de los 21 ítems, 15 hacen referencia a síntomas psicológicos-cognitivos, y los 6 restantes a síntomas somáticos vegetativos. El paciente tiene que seleccionar, para cada ítem, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante el momento actual y la última semana. La puntuación total se obtiene sumando los valores de las frases seleccionadas, que van de 0 a 3. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos. Como otros instrumentos de evaluación de síntomas, su objetivo es cuantificar la sintomatología, no proporcionar un diagnóstico. Los puntos de corte usualmente aceptados para graduar la intensidad/ severidad son los siguientes: Ausencia de depresión: 0-9 puntos. Depresión leve: 10-18 puntos. Depresión moderada: 19-29 puntos. Depresión grave: > 30 puntos.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983)

La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD), se compone de 14 ítems y permite detectar trastornos de ansiedad y depresión en un medio hospitalario no psiquiátrico o en medios de atención primaria. El contenido de la escala se refiere a los aspectos psicológicos de la ansiedad y depresión. La exclusión de síntomas somáticos (insomnio, fatiga, pérdida de apetito, etc.) es

especialmente interesante y evita errores de atribución cuando se aplica a individuos con algún tipo de enfermedad, como es el caso de los pacientes con EM. Este instrumento está estructurado como una escala de tipo Likert que va de 0 a 3, en el que los pacientes tienen que describir los sentimientos que han experimentado durante la última semana. Esta breve escala consta de dos subescalas de 7 ítems intercalados. La subescala de depresión está centrada en el concepto de anhedonia como síntoma nuclear de este cuadro clínico, y que diferencia primordialmente la ansiedad de la depresión. Tanto para la puntuación de ansiedad como de depresión se considera normal: de cero a siete; dudoso: de ocho a diez y como problema clínico: de once o más.

4.5 DATOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Se ha realizado un estudio por imagen y espectroscopia con un equipo Magnetom-Vision (Siemens, Erlangen, Alemania) dotado de un imán superconductor de 1,5 Teslas de cuerpo entero. Las exploraciones se han llevado a cabo con la antena de cabeza emisora-receptora de cuadratura. La duración estimada de la exploración ha sido de unos 90 minutos. El estudio inició con la adquisición de imágenes de referencia para facilitar el mismo posicionamiento para todos los exámenes. A continuación, se inició la adquisición de imágenes con secuencias spin-eco potenciadas en T1 (667/12/2 TR/TE adquisiciones), spin-eco rápida potenciadas en densidad y en T2 (3000/14, 85/1 TR/TE/adquisiciones), con secuencia spin-eco potenciadas en T1 (667/12/2 TR/TE adquisiciones) tras la administración de contraste paramagnético (gadolinio-DTPA) por vía endovenosa a dosis de 0,1 mmol/Kg (Magnevist, Schering, Alemania). En todos los casos, la adquisición se realizó en el plano transversal, el número de cortes contiguos fue de 46 con un grosor de 3mm, que nos permitió cubrir todo el cerebro. Consideramos las siguientes variables de RM convencional: volumen de lesión en T2 y T1 y volumen de parénquima encefálico.

Se estimó el grado de atrofia cerebral a partir de las secuencias potenciadas en T1 con un sistema automático de segmentación. La fracción de

parénquima cerebral (BPF), como medida indirecta de atrofia cerebral, se calculó aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{BPF} = (\text{volumen intracraneal total} - \text{volumen de LCR}) / \text{volumen intracraneal total}$$

En la Figura 6 se observa, a la izquierda, la distribución en un histograma de los diferentes vóxeles en función de su intensidad; esta información, junto con la proveniente de su ubicación es usada por el programa SPM (Statistical Parametric Mapping) para la elaboración de tres máscaras mutuamente excluyentes (tras aplicación de puntos de corte) para LCR, sustancia gris y sustancia blanca. La suma de estas tres máscaras es igual al volumen intracraneal total.

Volume [ml]	Gray	White	Csf	Total
ima+001+T1ARR_2003.04.05+1+46	727.6	562.5	387.9	1709.9
ima+002+T1ARR_2003.08.28+1+46	685.8	394.9	307.1	1391.7
ima+003+T1ARR_2001.08.29+1+46	645.5	471.6	248.1	1365.9
ima+004+T1ARR_2002.06.06+1+46	681.1	434.9	281.5	1398.3
ima+006+T1ARR_2001.07.05+1+46	521.9	338.2	290.5	1164.3
ima+007+T1ARR_2001.11.03+1+46	708.3	439	279	1427.3
ima+008+T1ARR_2002.09.20+1+46	607	479.7	335.8	1426.6
ima+009+T1ARR_2001.08.18+1+46	590.6	363.1	473.6	1426.9

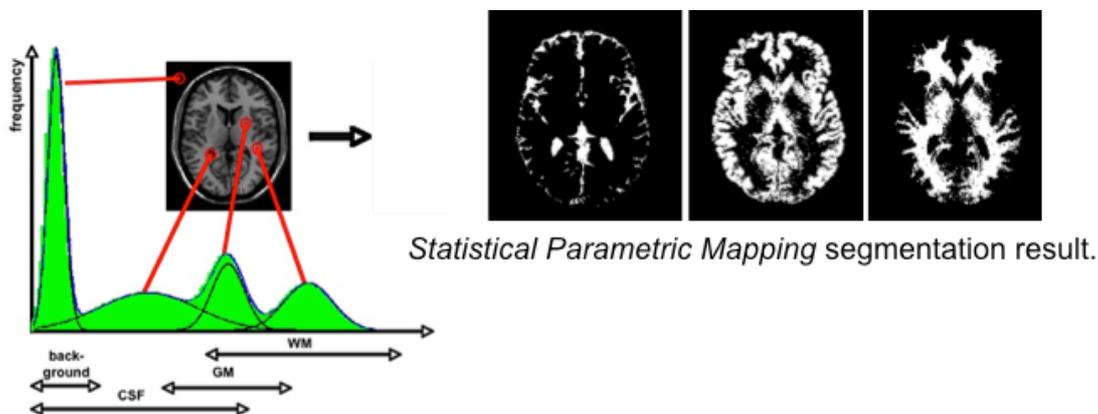


Figura 6 Histograma de distribución de intensidades y máscaras de líquido cefalorraquídeo, sustancia gris y sustancia blanca según SPM.

El estudio de la afectación microscópica se basó en el análisis de imágenes de transferencia de magnetización (MTR) y espectroscopia por resonancia magnética de protón.

La MTR se realizó con secuencia eco de gradiente potenciada en densidad (714/12/20/1/TR/TE/ángulo de inclinación/adquisiciones) sin y con

pulso de transferencia de magnetización en el plano transversal con los parámetros descritos anteriormente. A partir de las imágenes se generó matemáticamente la imagen de relación de transferencia de magnetización (MTR) de acuerdo con la siguiente expresión $MTR = 100(I_0 - I_{MT}) / I_0$ donde I_0 y I_{MT} son la intensidad de señal en una región determinada en las imágenes sin y con pulso de transferencia de magnetización. Las variables estudiadas fueron: moda y media de la MTR y los valores relativos del pico del histograma asociados a las variables anteriores del parénquima total y de la sustancia blanca de apariencia normal (Figura 7).

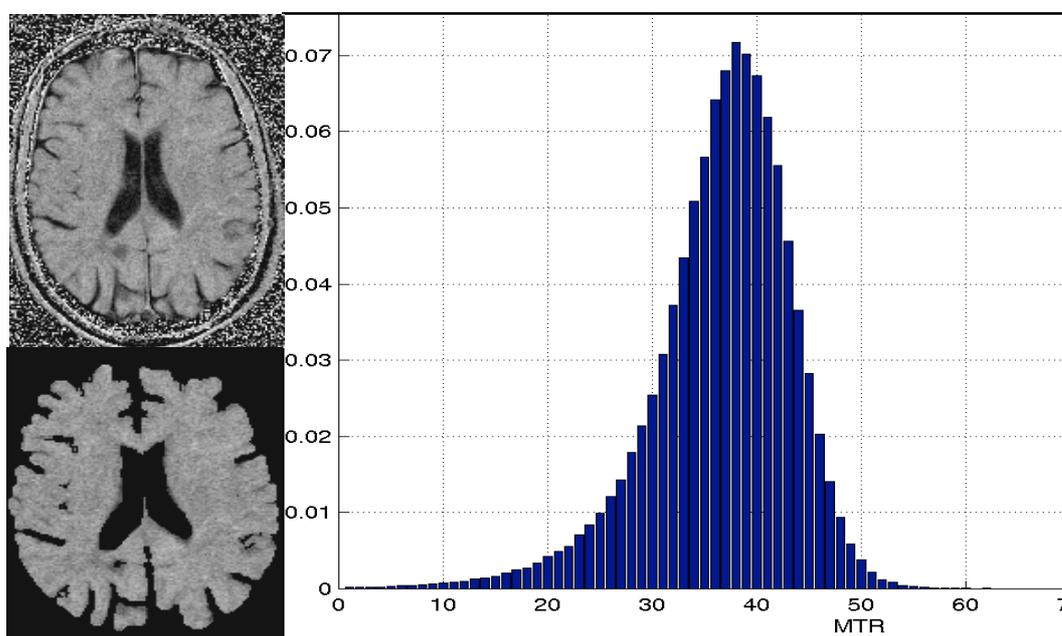


Figura 7 Imagen de Transferencia de Magnetización (MTR).

Los parámetros que definen el histograma son la media: valor promedio del ratio de MTR para un tejido; moda: valor de MTR que más se repite en el tejido, o dicho de otro modo, valor de MTR que más unidades de volumen comparten (más frecuente); y pico máximo asociado a la moda de MTR: unidades de volumen que presentan la cantidad más frecuente de MTR. Las unidades de media y moda de MTR son unidades porcentuales, mientras que el pico máximo asociado a la moda de MTR es el volumen porcentual. *Abreviaturas:* MTR: ratio de transferencia de magnetización, del inglés *Magnetization Transfer Ratio*.

Con relación a la espectroscopia por RM de protón se utilizó una secuencia spin-eco (1600/135/2 TR/TE/adquisiciones) y una técnica de

adquisición de la imagen espectroscópica con un campo de visión de 160x160 mm y 16 codificaciones de fase en las direcciones derecha-izquierda y superior-inferior. Se seleccionó un volumen central, de aproximadamente 80 mm x 80 mm x 20 mm en las direcciones antero-posterior, izquierda-derecha y superior-inferior respectivamente, que se adaptó al cerebro de cada participante, con el objetivo de incluir el cuerpo caloso y los núcleos de la base (pálido, putamen). Se sumaron todos los espectros contenidos en el volumen de interés y se determinaron las áreas de los compuestos que se detectan en el espectro de protón: N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr) y derivados de la colina (Cho). Las variables de la espectroscopia por RM de protón fueron los cocientes entre los compuestos ya mencionados: NAA/Cr, NAA/Cho y Cho/Cr (Figura 8)

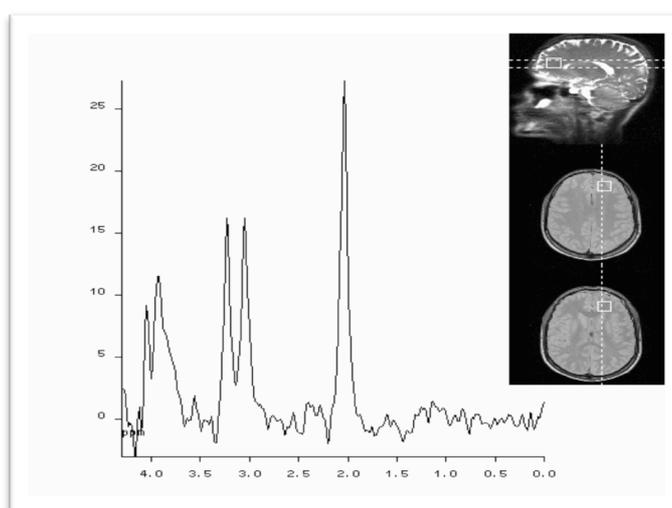


Figura 8 Imagen de Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (^1H -ERM).

Se ha colocado un vóxel para realizar un estudio espectroscópico a nivel del cuerpo caloso. El espectro de esta región muestra los picos de N-Acetil aspartato (NAA), colina (Cho) y creatina (Cr).

5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos previamente detallados fueron registrados en una base de datos diseñada con ese fin.

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL,

USA). Se han empleado además otras herramientas del programa Stata versión 11 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Previamente al análisis de los variables de estudio, se comprobó su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las relaciones entre variables categóricas se analizaron con la prueba de chi-cuadrado y con el test de McNemar.

Las relaciones entre una variable categórica y una cuantitativa se analizaron a través de la comparación de medias con el test t de Student, en caso de cumplirse las condiciones de normalidad y de igualdad de varianzas; en caso contrario, utilizamos la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Consideramos un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

En la comparación de más de dos medias, llevamos a cabo el análisis de la varianza o con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis según el comportamiento de las variables. Debido al número de comparaciones realizadas se ha aplicado la corrección de Bonferroni, con un nivel de significación $\alpha \leq 0,0001$. Los contrastes en los que el nivel de significación se ha situado entre 0,05 y 0,001 se han considerado como una tendencia.

Calculamos los percentiles (PC) de cada una de las puntuaciones directas obtenidas de los test neuropsicológicos, según los datos normativos publicados. Se ha establecido como punto de corte para considerar presencia de alteración en cada una de las variables cognitivas estudiadas, una puntuación $PC < 5$, tanto en los casos como para los controles sanos. En el caso de una distribución normal (de acuerdo con el test Kolmogorov-Smirnov), se consideró una puntuación a más de 1,5 DE por debajo de la media como una medida equivalente a una $PC < 5$.

Para determinar fallo en una prueba neuropsicológica integrada por dos o más variables, como es el caso del CALCAP, hemos establecido como criterio la presencia de alteración en al menos uno de los componentes de la prueba. Posteriormente, hemos definido alteración cognitiva como el fallo en más de tres pruebas neuropsicológicas del total de pruebas administradas.

En el análisis de validez y seguridad de los instrumentos de evaluación cognitiva se han utilizado los módulos `diagt` y `diagti` del programa Stata para calcular los estimadores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y odds ratio diagnóstico, y sus intervalos de confianza.

Definimos dominios cognitivos agrupando aquellas pruebas, que miden las mismas funciones neuropsicológicas, teniendo en cuenta lo descrito en la literatura. De este modo estudiamos siete dominios diferentes, como son: 1) tiempo de reacción; 2) atención y velocidad de procesamiento de la información; 3) memoria; 4) lenguaje; 5) funciones ejecutivas; 6) habilidades visuoespaciales y 7) función motora. Para el cálculo de alteración en los dominios cognitivos, se ha establecido como criterio la presencia de alteración en 1/5 parte (o el 20%) de las pruebas que confieren ese dominio. Para determinar qué dominio cognitivo presentaba mayor alteración, hemos establecido diferentes subgrupos de comparación entre: 1) pacientes con SNA y sujetos sanos y 2) pacientes con SNA y rendimiento cognitivo normal (fallo 0-3 test) o alterado (fallo en más de 3 test), tal y como detallaremos más adelante en el apartado de resultados.

Para analizar los cambios neuropsicológicos producidos a los 12 meses, se utilizó la prueba *T para muestras relacionadas*.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de la población de pacientes con primeros episodios de enfermedad desmielinizante, teniendo en cuenta diferentes variables clínicas (topografía, bandas oligoclonales, resonancia magnética patológica y criterios de Barkhof) y la alteración cognitiva (definida como fallo en más de tres pruebas), en la conversión a EM, según los criterios de Poser y McDonald, al cabo de cinco años de seguimiento. El análisis de regresión de Cox univariable se utilizó para el estudio de posibles predictores de eventos. Las variables significativas en el modelo univariado se introdujeron en el modelo multivariable de regresión de Cox, ajustado por otros posibles factores de confusión.

III RESULTADOS

1 ANÁLISIS BASAL

1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS MUESTRAS DE ESTUDIO

En este apartado se recogen los datos sociodemográficos (como la edad y el género), clínicos (el tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio, tipo de SNA y porcentaje de bandas oligoclonales positivas) y de resonancia magnética (porcentaje de criterios de Barkhof). Se definió *brote* como la aparición o reaparición de al menos un síntoma neurológico o empeoramiento de un síntoma previo atribuido a la EM, que duró por lo menos 24 horas, y que fue precedido por un estado neurológico relativamente estable, o mejora de al menos 30 días. De un total de 152 pacientes con síndromes neurológicos aislados, que se atendieron en nuestro Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat), durante el período comprendido entre los años 2002 y 2004, se incluyeron 53 pacientes que participaron en un estudio neuropsicológico, mientras que 92 pacientes no fueron evaluados. Siete pacientes no llegaron a participar por diferentes motivos: 2: ensayo clínico; 1: otro diagnóstico; 4: no firmaron el consentimiento informado. Se compararon los grupos de pacientes que participaron y los que no se examinaron, para comprobar que la muestra seleccionada para el estudio neuropsicológico fuese representativa de la población de pacientes con síndromes neurológicos aislados (Tabla 13). Algunas variables clínicas no pudieron ser valoradas en todos los casos, por lo que se expondrá el número de casos tenidos en cuenta en cada sección.

Tabla 13 Comparación de los datos sociodemográficos y clínicos de la cohorte de pacientes con síndromes neurológicos aislados que no participaron y nuestra muestra de estudio en el momento basal

Variables	Pacientes con SNA y valoración cognitiva (n=53)	Pacientes con SNA sin valoración cognitiva (n=92)	p
Edad (años)	31,15 (9,206)	29,43 (7,785)	0,234
Género: (mujeres/ hombres)	37 (69,8)/ 16 (30,2)	57 (62)/ 35 (38)	0,371
Seguimiento (meses)	67,88 (19,38)	60,28 (28,38)	0,086
Topografía:			
NO	21 (39,6)	32 (34,8)	0,640
T	15 (28,3)	31 (33,7)	
M	9 (17)	20 (21,7)	
Otros	8 (15,1)	9 (9,8)	
% Bandas positivas	55	63	0,556
% Criterios de Barkhof por RM:			
0	37,3	37,5	0,343
1	5,9	6,3	
2	7,8	11,3	
3	27,5	13,8	
4	21,6	31,3	

Media (desviación estándar); Número de casos (%); Topografía: NO= Neuritis ópticas; T= Síndromes de tronco; M= Mielitis

Se realizó estudio de bandas oligoclonales en 51/ 53 pacientes con SNA, que participaron en el estudio neuropsicológico, y en 67/ 92 de los pacientes que no lo hicieron. Del mismo modo, los criterios de Barkhof están calculados sobre 51/ 53 y 80/ 92 casos, respectivamente. Las características demográficas, clínicas y de resonancia magnética fueron similares, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que la muestra seleccionada (n=53) para el estudio neuropsicológico fue representativa de la población de pacientes con SNA (n=92) observada en nuestro centro durante el mismo periodo.

1.1.1 MUESTRA GLOBAL DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO EN EL MOMENTO BASAL

La muestra del estudio neuropsicológico estuvo formada por 53 pacientes con síndromes neurológicos aislados y 24 sujetos del grupo control. La selección de los sujetos se realizó atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión especificados en el apartado de Participantes del Método.

Las características globales de la muestra se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14 Datos sociodemográficos de la muestra global del estudio en el momento basal

Variables	Muestra de estudio (n=77)
Edad (años)	32,04 (8,07) [18-49]
Género (mujeres/ hombres)*	64,9/ 35,1
Años de estudios	13,62 (3,96) [7-24]
Lateralidad (diestro/ zurdo)*	90,9/ 9,1
Actividad laboral actual (Trabaja para sí mismo/ trabaja para otros/ Paro/ Incapacidad laboral transitoria/ Estudiante/ Ama de casa)*	14,3/ 61/ 7,8/ 9,1/ 3,9/ 3,9

Media (desviación estándar) [mínimo-máximo]; *porcentaje

1.1.1.1 GRUPO DE PACIENTES CON SÍNDROMES NEUROLÓGICOS AISLADOS EN EL MOMENTO BASAL

La muestra de pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante la componen 53 sujetos.

Los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con SNA se resumen en la Tabla 15 y la Tabla 16.

Tabla 15 Datos sociodemográficos de los pacientes con síndromes neurológicos aislados en el momento basal

Variables	Pacientes con SNA (n=53)
Edad (años)	31,40 (9,16) [18-49]
Género (mujeres/ hombres)*	37 (69,8)/ 16 (30,2)
Años de estudios	13,83 (4,36) [7-24]
Lateralidad (diestro/ zurdo)*	88,7/ 11,3
Actividad laboral actual (Trabaja para sí mismo/ trabaja para otros/ Paro/ Incapacidad laboral temporal/ Estudiante/ Ama de casa)*	17/ 52,8/ 7,5/ 13,2/ 5,7/ 3,8

Media (desviación estándar) [mínimo-máximo]; *: porcentaje

Tabla 16 Datos clínicos de los pacientes con síndromes neurológicos aislados en el momento basal

Variables	Pacientes con SNA (n=53)
Topografía:	
Neuritis óptica	21 (39,6)
Síndrome de tronco	15 (28,3)
Mielitis	9 (17)
Otros	8 (15,1)
% Bandas positivas	55
% Criterios de Barkhof por RM:	
0	37,3
1	5,9
2	7,8
3	27,5
4	21,6

Número de casos (%)

En el momento basal, no disponemos de puntuaciones en el EDSS, ya que la mayoría de pacientes con SNA estaban en brote, en la primera visita de diagnóstico neurológico y, por lo tanto, hubiese conducido a confusión. Las puntuaciones en la MSFC tampoco se valoraron por los mismos motivos. Asimismo, sólo cuatro pacientes con SNA recibieron fármacos modificadores de la enfermedad durante el estudio.

1.1.1.2 GRUPO CONTROL EN EL MOMENTO BASAL

El grupo control estuvo formado por 24 sujetos sanos.

Las características sociodemográficas de este grupo se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17 Datos sociodemográficos del grupo control en el momento basal

Variables	Grupo control (n=24)
Edad (años)	33,46 (4,71) [26-44]
Género (mujeres/ hombres)*	13 (54,2)/ 11 (45,8)
Años de estudios	13,17 (2,94) [8-17]
Lateralidad (diestro/ zurdo)*	95,8/ 4,2
Actividad laboral actual (Trabaja para sí mismo/ trabaja para otros/ Paro/ Incapacidad laboral temporal / Estudiante/ Ama de casa)*	8,3/ 79,2/ 8,3/ 4,2

Media (desviación estándar) [mínimo-máximo]; *porcentaje

1.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS EN EL MOMENTO BASAL

Se ha realizado el análisis comparativo de las variables sociodemográficas para determinar si el emparejamiento entre el grupo de pacientes con SNA y el grupo control ha sido apropiado.

No se han observado diferencias significativas en la edad, porcentaje de hombres y mujeres, años de estudio y lateralidad entre ambos grupos, por lo que estas variables no se han tenido en cuenta en posteriores análisis.

Los resultados se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18 Comparación de las variables sociodemográficas entre pacientes y grupo control en el momento basal

Variables	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	p
Edad (años)	31,40 (9,16) [18-49]	33,46 (4,71) [26-44]	0,302
Género: (mujeres/ hombres)*	37 (69,8)/16 (30,2)	13 (54,2)/ 11 (45,8)	0,206
Años de estudios	13,83 (4,36) [7-24]	13,17 (2,94) [8-17]	0,500
Lateralidad: (diestro/ zurdo)*	47 (88,7)/ 6 (11,3)	23 (95,8)/ 1 (4,2)	0,424
Actividad laboral actual: (Trabaja para sí mismo/ trabaja para otros/ Paro/ Incapacidad laboral transitoria / Estudiante/ Ama de casa)*	17/ 52,8/ 7,5/ 13,2/ 5,7/ 3,8	8,3/ 79,2/ 8,3/ 4,2	0,278

Media (desviación estándar) [mínimo-máximo]; *porcentaje

1.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES DE ESTADO DE ÁNIMO EN EL MOMENTO BASAL

El estado de ánimo se ha valorado a través de la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) y del Inventario de Depresión de Beck (BDI). Las puntuaciones obtenidas en estos instrumentos se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19 Comparación de las variables de la escala de Ansiedad y Depresión del HADS y el BDI entre pacientes y grupo control en el momento basal

	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	p
HADS Ansiedad			
Normal	27 (50,9)	14 (58,3)	0,910
Leve	11 (20,8)	1 (4,2)	
Moderado	10 (18,9)	6 (25)	
Grave	5 (9,4)	3 (12,5)	
HADS Depresión			
Normal	47 (88,7)	19 (79,2)	0,675
Leve	3 (5,7)	4 (16,7)	
Moderado	2 (3,8)	1 (4,2)	
Grave	1 (1,9)	0	
BDI			
Normal	41 (77,4)	21 (87,5)	0,348
Mínimos	6 (11,3)	2 (8,3)	
Leves-Moderados	3 (5,7)	0	
Moderados-Severos	1 (1,9)	1 (4,2)	
Severos	2 (3,8)	0	

Puntuación directa (%)

La media del grupo de pacientes con SNA en el componente de ansiedad en la HADS ha sido de $7,98 \pm 4,24$, es decir ausencia de sintomatología ansiosa; mientras que los sujetos del grupo control han presentado una media de $8,13 \pm 4,68$, indicativo de signos mínimos de ansiedad. Al realizar el análisis comparativo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,898$).

La media del grupo de pacientes con SNA en el componente de depresión en la HADS ha sido de $3,68 \pm 3,47$, es decir ausencia de sintomatología depresiva y los sujetos del grupo control tampoco han presentado signos de depresión ya que la media ha sido de $3,54 \pm 3,68$. Al realizar el análisis comparativo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,875$).

La media del grupo de pacientes con SNA en el componente de depresión en el BDI ha sido de $6,77 \pm 7,94$, es decir ausencia de sintomatología depresiva y los sujetos del grupo control tampoco han presentado signos de depresión ya que la media ha sido de $5,42 \pm 5,82$. Al

realizar el análisis comparativo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,456$).

A pesar de que el efecto del estado de ánimo sobre el rendimiento cognitivo en la EM sigue siendo controvertido, se ha considerado oportuno introducir ambas variables en el análisis comparativo entre pacientes y controles en la ejecución de pruebas neuropsicológicas, tal y como detallaremos más adelante.

1.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA ESTIMACIÓN DEL RENDIMIENTO EN LA WAIS EN EL MOMENTO BASAL

El rendimiento en los subtest de la escala WAIS se resume en la Tabla 20; la puntuación indicada es la puntuación escalar.

Tabla 20 Rendimiento en los subtest de la escala WAIS entre pacientes y grupo control en el momento basal

WAIS	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)
Subtest de Vocabulario	11,57 (2,50)	13,79 (2,59)
*Digitos directos [#]	8,55 (1,93)	9,08 (2,36)
*Dígitos inversos [#]	6,53 (1,93)	6,63 (2,67)
Subtest de Cubos	11,08 (3,21)	10,79 (3,37)

Media (desviación estándar); *Subtest de Dígitos; [#]Puntuación directa

No se han observado diferencias significativas entre ambos grupos con relación al rendimiento en los subtest de la escala WAIS, de modo que esta variable no se ha tenido en cuenta en contrastes posteriores. Cuando se analizan los resultados de modo individual, todos los sujetos presentan puntuaciones escalares superiores a 7, indicativas de normalidad, en cada uno de los subtest utilizados.

1.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES MOTORAS EN EL MOMENTO BASAL

El rendimiento en las pruebas utilizadas para valorar el componente motor se resume en la Tabla 21; la puntuación indicada es la puntuación directa en segundos.

Tabla 21 Rendimiento en las pruebas con componente motor en el momento basal

Variables	Pacientes con SNA (n=52)	Grupo control (n=21)
Nine Hole Peg Test		
Mano dominante	18,08 (2,86)	16,88 (2,07)
Mano no dominante	19,08 (2,58)	18,06 (1,75)
Finger Tapping		
Mano dominante	51,76 (6,64)	56,19 (6,41)
Mano no dominante	45,84 (7,25)	48,84 (7,49)
CALCAP [#] :		
Simple RT1, Mano dominante	412,96 (132,78)	363,83 (121,82)
Simple RT, Mano no dominante	344,44 (86,97)	309,79 (59,42)
Simple RT2, Mano dominante	344,85 (66,08)	334,75 (69,24)
Simple RT3, Mano dominante	358,19 (66,49)	343,58 (94,14)
Trail Making Test- Parte A	33,25 (13,34)	31,70 (9,25)
Trail Making Test- Parte B	75,09 (36,82)	65,62 (20,75)

Media (desviación estándar); [#]media

Al realizar el análisis comparativo entre pacientes y controles, se han hallado diferencias estadísticamente significativas en velocidad motora, medida a través del test de Finger Tapping en la mano dominante ($p=0,008$), no en cambio para la mano no dominante ($p=0,101$). Los resultados en el test de Finger Tapping indican lentitud en la velocidad motora para los pacientes con SNA comparados con los sujetos sanos, probablemente secundario al brote neurológico, en algunos casos. No se han observado diferencias en la comparación del resto de medidas motoras.

1.6 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES COGNITIVAS EN EL MOMENTO BASAL

En este apartado se analizan las diferencias en el rendimiento en las distintas pruebas cognitivas entre el grupo de pacientes con SNA y el grupo control.

1.6.1 COMPARACIÓN TEST A TEST

La comparación entre los test utilizados se realiza a partir de puntuaciones expresadas en percentil obtenidas a través de los datos

normativos externos publicados para su interpretación. Los resultados se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22 Rendimiento en los test de cognición en el momento basal

Tipo de test Variables	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)
CALCAP subtest		
Paradigma básico de go- no go	66,98 (27,94) ^a	63,42 (30,26) ^b
Repetición de números	66,46 (29,35)	73,57 (27,09)
Discriminación de palabras	33,28 (27,01)	49,95 (35,22)
Paradigma go- no go con distracción	57,44 (26,76)	56,85 (28,46)
Escaneo/ Respuesta rápida visual	38,88 (30,60)	47,85 (27,52)
Discriminación de formas*	58,48 (33,52)	75,14 (22,63)
Velocidad de procesamiento de la información		
PASAT 3 segundos	42,82 (28,42)	41,67 (30,28)
PASAT 2 segundos	41,99 (32,11)	42,21 (26,51)
SDMT	48,50 (30,81)	49,79 (26,95)
Test de Stroop		
Palabra	55,83 (21,04)	61,33 (24,03)
Color	39 (21,99)	44,08 (28,80)
Palabra- Color	54,64 (26,17)	61,20 (30,04)
Puntuación de interferencia ^c	1,52 (7,33)	2,88 (6,40)
Curva de aprendizaje de Rey		
RAVLT- Primer ensayo	54,05 (32,63)	57,08 (26,70)
RAVLT- Aprendizaje	64,66 (27,87)	64,70 (28,28)
RAVLT- Diferida	70,28 (23,62)	63,58 (27,03)
Figura compleja de Rey		
FCR- Copia	87,83 (10,64)	87,25 (13,56)
FCR- Memoria	61,77 (30,54)	52,91 (23,90)
Test de Benton		
Benton	64,03 (27,93)	66,91 (25,68)
Test de fluidez verbal		
FAS	27 (23,65)	37,75 (29,91)
Animales	68,05 (25,16)	71,50 (29,05)
WCST		
Respuestas perseverativas	54,33 (32,21)	52,83 (30,79)
Errores perseverativos	54,32 (31,11)	51,54 (29,42)
Categorías completas	43,81 (14,92)	43,62 (14,58)
Ensayos para la primera categoría	37,73 (19,84)	39,79 (18,12)

^an=52; ^bn=21; ^cpuntuación directa. *p<0,05

Media (desviación estándar)

Para una mejor organización de los resultados y teniendo en cuenta el número de variables a analizar, la presentación se ha estructurado en distintos bloques, según la clasificación de las pruebas realizada en el Método.

1.6.1.1 TIEMPO DE REACCIÓN: CALCAP

Se han observado diferencias estadísticamente significativas en el subtest del CALCAP relacionado con la discriminación de formas ($p= 0,017$). Los resultados en el subtest de discriminación de formas indican peor puntuación para los pacientes con SNA comparados con los sujetos sanos; sin embargo, ambas puntuaciones en percentil se hallan dentro de los límites de la normalidad. No se han hallado diferencias en la comparación del resto de medidas de tiempo de reacción.

1.6.1.2 VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN: PASAT Y SDMT

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en los test de velocidad de procesamiento empleados en la comparación de ambos grupos.

1.6.1.3 INHIBICIÓN: STROOP

Al analizar la ejecución en el test de Stroop, no se observan diferencias significativas entre pacientes con SNA y grupo control en la condición de lectura de colores, ni en la denominación de colores, ni en la condición Palabra-Color (denominación de colores con interferencia) y tampoco en la puntuación de interferencia.

1.6.1.4 MEMORIA VERBAL: CURVA DE APRENDIZAJE DE REY

No se hallan diferencias en el rendimiento obtenido en memoria verbal inmediata, aprendizaje y memoria verbal diferida entre los pacientes con SNA y el grupo control al comparar las diferentes medidas cognitivas.

1.6.1.5 MEMORIA VISUAL: FIGURA COMPLEJA DE REY

Al comparar el rendimiento de los pacientes con SNA y del grupo control en el test de la FCR no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

1.6.1.6 HABILIDADES VISUOESPACIALES: BENTON

No se hallan diferencias en el test de percepción visuoespacial de Benton, en la comparación entre pacientes con SNA y grupo control.

1.6.1.7 FLUIDEZ VERBAL: FAS Y ANIMALES

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de fluidez verbal utilizadas en la comparación de ambos grupos.

1.6.1.8 FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO: WCST

Al analizar la ejecución en el WCST, no se hallan diferencias significativas entre pacientes con SNA y grupo control en la condición de respuestas perseverativas, errores perseverativos, categorías completas y ensayos para completar la primera categoría.

1.6.2 COMPARACIÓN DE LOS TEST FALLADOS

Recordemos que definimos fallo en los test cognitivos si las puntuaciones obtenidas se hallan por debajo de 1,5 DE (ó PC<5), en al menos uno de los ítems que componen el test, respecto a los datos normativos externos establecidos para cada prueba, tal y como se describe en el apartado de Método.

Se han realizado los análisis comparativos de los test fallados entre el grupo de pacientes con SNA y los sujetos sanos, tal y como se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 23 Comparación del rendimiento en el CALCAP entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el CALCAP	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
0 ítems	27 (50,9)	20 (83,3)	47 (61)
1 ítem	15 (28,3)	2 (8,3)	17 (22,1)
2 ítems	5 (9,4)	1 (4,2)	6 (7,8)
3 ítems	5 (9,4)	0	5 (6,5)
5 ítems	0	1 (4,2)	1 (1,3)
7 ítems	1 (1,9)	0	1 (1,3)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el CALCAP es de 26/ 53 (49 %) y en los sujetos control es de 4/ 24 (16,6 %).

Tabla 24 Comparación del rendimiento en el PASAT (versión 3 y 2 segundos) entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el PASAT 3"	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	46 (86,8)	21 (87,5)	67 (87)
Sí	7 (13,2)	3 (12,5)	10 (13)
Fallo en el PASAT 2"	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	49 (92,5)	22 (91,7)	71 (92,2)
Sí	4 (7,5)	2 (8,3)	6 (7,8)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el PASAT (versión 3 segundos) es de 7/ 53 (13,2%) y en los sujetos control es de 3/ 24 (12,5%);

mientras que, para el PASAT (versión 2 segundos) es de 4/ 53 (7,5%) y de 2/ 24 (8,3%), respectivamente.

Tabla 25 Comparación del rendimiento en el SDMT entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el SDMT	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	51 (96,2)	21 (87,5)	72 (93,5)
Sí	2 (3,8)	3 (12,5)	5 (6,5)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el SDMT es de 2/ 53 (3,8%) y en los sujetos control es de 3/ 24 (12,5%).

Tabla 26 Comparación del rendimiento en la curva de aprendizaje de Rey entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el RAVLT	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
0 ítems	50 (94,3)	24 (100)	74 (96,1)
1 ítem	2 (3,8)	0	2 (2,6)
2 ítems	1 (1,9)	0	1 (1,3)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en la curva de aprendizaje de Rey es de 3/ 53 (5,7%). Los sujetos control no fallan en esta prueba.

Tabla 27 Comparación del rendimiento en la figura compleja de Rey entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en la FCR	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	50 (94,3)	24 (100)	74 (96,1)
Sí	3 (5,7)	0	3 (3,9)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en la FCR es de 3/ 53 (5,7%). Los sujetos control no fallan en esta prueba.

Tabla 28 Comparación del rendimiento en los dígitos entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en los dígitos	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	51 (96,2)	23 (95,8)	74 (96,1)
Sí	2 (3,8)	1 (4,2)	3 (3,9)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en los dígitos es de 2/ 53 (3,8%) y en los sujetos control es de 1/ 24 (4,2%).

Tabla 29 Comparación del rendimiento en el TMT entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el TMT	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
0 ítems	41 (77,4)	21 (87,5)	62 (80,5)
1 ítem	7 (13,2)	2 (8,3)	9 (11,7)
2 ítems	5 (9,4)	1 (4,2)	6 (7,8)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el TMT es de 12/ 53 (22,6%) y en los sujetos control es de 3/ 24 (12,5%).

Tabla 30 Comparación del rendimiento en el Stroop entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el Stroop	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
0 ítems	50 (94,3)	23 (95,8)	73 (94,8)
1 ítem	2 (3,8)	0	2 (2,6)
2 ítems	1 (1,9)	1 (4,2)	2 (2,6)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el Stroop es de 3/ 53 (5,7%) y en los sujetos control es de 1/ 24 (4,2%).

Tabla 31 Comparación del rendimiento en el Finger Tapping entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el Tapping	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	52 (98,1)	24 (100)	76 (98,7)
Sí	1 (1,9)	0	1 (1,3)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el Finger Tapping es de 1/ 53 (1,9%). Los sujetos control no fallan en esta prueba.

Tabla 32 Comparación del rendimiento en el test de Benton entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el Benton	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	51 (96,2)	24 (100)	75 (97,4)
Sí	2 (3,8)	0	2 (2,6)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el test de Benton es de 2/ 53 (3,8 %). Los sujetos control no fallan en esta prueba.

Tabla 33 Comparación del rendimiento en el test de fluidez verbal fonética entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el FAS	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	43 (81,1)	20 (83,3)	63 (81,8)
Sí	10 (18,9)	4 (16,7)	14 (18,2)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el test de fluidez verbal fonética es de 10/ 53 (18,9%) y en los sujetos control es de 4/ 24 (16,7%).

Tabla 34 Comparación del rendimiento en el test de fluidez verbal semántica entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en Animales	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
No	52 (98,1)	24 (100)	76 (98,7)
Sí	1 (1,9)	0	1 (1,3)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el test de fluidez semántica es de 1/ 53 (1,9%). Los sujetos control no fallan en esta prueba.

Tabla 35 Comparación del rendimiento en el WCST entre pacientes y grupo control en el momento basal

Fallo en el WCST	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
0 ítems	44 (83)	22 (91,7)	66 (85,7)
1 ítem	6 (11,3)	1 (4,2)	7 (9,1)
2 ítems	1 (1,9)	1 (4,2)	2 (2,6)
3 ítems	1 (1,9)	0	1 (1,3)
4 ítems	1 (1,9)	0	1 (1,3)

Puntuación directa (%)

Finalmente, la proporción de pacientes con SNA que fallan en el WCST es de 9/ 53 (17%) y en los sujetos control es de 2/ 24 (8,4%).

1.6.3 COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE TEST FALLADOS

La distribución del número de test fallados de los casos y controles se resume en la Tabla 36, a continuación.

Tabla 36 Comparación del número de test fallados entre pacientes y grupo control en el momento basal

Nº de test fallados	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	Total
0	18 (34)	12 (50)	30 (39)
1	14 (26,4)	7 (29,2)	21 (27,3)
2	8 (15,1)	2 (8,3)	10 (13)
3	5 (9,4)	1 (4,2)	6 (7,8)
4	4 (7,5)	1 (4,2)	5 (6,5)
5	3 (5,7)	1 (4,2)	4 (5,2)
6	1 (1,9)	0	1 (1,3)

Puntuación directa (%)

La alteración cognitiva se define como la puntuación del test que se halla por debajo de 1,5 DE (que equivale al PC<5 en caso de una distribución normal) de los datos normativos externos. Al realizar el análisis comparativo del número de test fallados entre pacientes con SNA y grupo control, en el momento basal, no se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,794$).

En la Tabla 37, se comparan diferentes definiciones de alteración cognitiva en función del número de test fallados de los casos y controles.

Tabla 37 Comparación de diferentes definiciones de alteración cognitiva según el número de test fallados entre pacientes y grupo control en el momento basal

Rendimiento cognitivo	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	p
Definición 1 Normal: 0 Bajo: de 1 a 2 Alterado: 3 ó más	18 (34) 22 (41,5) 13 (24,5)	12 (50) 9 (37,5) 3 (12,5)	0,136
Definición 2 Normal: 0 Bajo: de 1 a 3 Alterado: >3	18 (34) 27 (50,9) 8 (15,1)	12 (50) 10 (41,7) 2 (8,3)	0,374
Definición 3 Normal: de 0 a 2 Bajo-Alterado: 3 ó más	40 (75,5) 13 (24,5)	21 (87,5) 3 (12,5 %)	0,364
Definición 4^a Normal: de 0 a 3 Bajo-Alterado: >3	45 (84,9 %) 8 (15,1 %)	22 (91,7) 2 (8,3)	0,716

Puntuación directa (%)

^aDefinición utilizada en los posteriores análisis

Al realizar el análisis comparativo de las distintas definiciones de déficit cognitivo según el número de test fallados entre los pacientes con SNA y los sujetos sanos, en el momento basal, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas. A pesar de que no existe consenso para definir alteración cognitiva en los pacientes con SNA, se ha considerado oportuno utilizar la cuarta definición sobre déficit cognitivo en los posteriores análisis, tal y como detallaremos más adelante, por ser la versión más simple y restrictiva. A partir de dicha definición, hemos calculado también los estimadores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y odds ratio diagnóstico, y los intervalos de confianza de los test neuropsicológicos utilizados en nuestro trabajo, tal y como veremos en el siguiente apartado. Así pues, teniendo en cuenta lo explicado anteriormente, la prevalencia de alteración cognitiva se estima alrededor del 15% (8/ 53) en los pacientes con SNA y del 8,3% (2/ 24) en los sujetos sanos, según nuestro estudio sobre rendimiento cognitivo en primeros episodios sugestivos de enfermedad desmielinizante.

1.6.4 ANÁLISIS DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LOS INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN COGNITIVA UTILIZADOS

En la Tabla 38 se muestran los estimadores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y odds ratio diagnóstico, y los intervalos de confianza de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados en el momento basal, que valoramos más adecuados, para clasificar y predecir el déficit cognitivo de nuestra muestra de estudio, teniendo en cuenta la definición más estricta de alteración cognitiva, como ya detallamos en el apartado anterior.

Tabla 38 Análisis de validez y seguridad de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados para valorar a los pacientes y controles en el momento basal

Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	OR (IC 95%)
CALCAP	87,5%	56,8%	26,9%	96,2%	9,21 (1,04-81,4)
PASAT 3"	50%	93,3%	57,1%	91,3%	14,0 (2,28-85,9)
PASAT 2"	25%	95,5%	50%	87,5%	7 (0,82-59,4)
SDMT	25%	100%	100%	88,2%	35 (1,51-813)
DIGITOS	12,5%	97,8%	50%	86,3%	6,29 (0,35-112)
RAVLT	12,5%	95,6%	33,3%	86%	3,07 (0,24-38,6)
TMT	75%	86,7%	50%	95,1%	19,5 (3,17-120)
STROOP	25%	97,8%	66,7%	88%	14,7 (1,15-187)
FAS	50%	86,7%	40%	90,7%	6,50 (1,27-33,2)
ANIMALES	12,5%	100%	100%	86,5%	18,2 (0,676-490)
WCST	75%	93,3%	66,7%	95,5%	42 (5,78-305)
BENTON	12,5%	97,8%	50%	86,3%	6,29 (0,35-112)

VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo; OR= odds ratio; IC= intervalo de confianza

A modo de inciso, es conveniente mencionar en este apartado que la validez de una prueba hace referencia a dos aspectos: la sensibilidad y la especificidad. La primera se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un paciente con déficit cognitivo; es decir, la capacidad del test para detectar alteración. La especificidad, en cambio, se entiende como la

probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano; o dicho de otro modo, la capacidad del test para detectar a los no afectados. Por otra parte, cabe señalar que la seguridad se refiere a los valores predictivos positivo y negativo, que se entienden como la probabilidad de presentar déficit cognitivo o de estar sano si se obtiene un resultado positivo o negativo en el test, respectivamente. Finalmente, las estimaciones del odds ratio y los intervalos de confianza miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de alteración cognitiva, nos permiten conocer la precisión de los índices calculados.

Así pues, teniendo en cuenta lo explicado anteriormente, podemos decir que el CALCAP, el Trail Making Test y el Wisconsin Card Sorting Test se presentaron como las pruebas diagnósticas con mayor probabilidad de clasificar correctamente a nuestros sujetos de estudio con déficit cognitivo; mientras que, el Symbol Digit Modalities Test y los animales se mostraron como las pruebas diagnósticas en las que el 100% de los sujetos con resultados positivos resultaron estar realmente afectados, tal y como puede observarse en la tabla.

1.6.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS FALLADOS

A continuación en la Tabla 39 se describen, agrupadas por funciones, cada una de las pruebas que hemos utilizado para definir los dominios cognitivos, tal y como observamos en la literatura. Sin embargo, dado que muchas pruebas valoran a la vez distintas funciones cognitivas, algunos de los instrumentos seleccionados se incluyen en más de un dominio.

Tabla 39 Definición de los diferentes dominios cognitivos en el momento basal

Dominio cognitivo	Test
1. Tiempo de reacción	CALCAP: medidas motoras
2. Atención y VPI	CALCAP, PASAT (3 y 2 segundos), SDMT Dígitos directos, TMT (parte A), Stroop (láminas 1 y 2)
3. Memoria	Curva de aprendizaje de Rey Figura compleja de Rey (recuerdo)
4. Lenguaje	FAS, Animales
5. Funciones ejecutivas	Dígitos inversos, TMT (parte B), Stroop (lámina 3), FAS, WCST
6. Habilidades visuoespaciales	Test de orientación de líneas de Benton, Cubos, Figura compleja de Rey (copia)
7. Función motora	CALCAP: medidas motoras Finger tapping

En los dominios cognitivos se define fallo si las puntuaciones obtenidas en los instrumentos seleccionados se hallan por debajo de 1,5 DE (ó PC<5), en 1/5 parte (20%) de las pruebas que componen el dominio, respecto a los datos normativos externos.

Se han realizado los análisis comparativos de los dominios cognitivos fallados y no fallados entre el grupo de pacientes con SNA y los sujetos sanos, tal y como se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40 Comparación de los dominios cognitivos fallados y no fallados entre pacientes y grupo control en el momento basal

Dominio cognitivo	Pacientes con SNA (n=53)	Grupo control (n=24)	p
1. Tiempo de reacción			
No fallan	40 (76,9)	21 (87,5)	0,122
Fallan	12 (23,1)	3 (12,5)	
2. Atención y VPI			
No Fallan	48 (90,6)	21 (87,5)	0,260
Fallan	5 (9,4)	3 (12,5)	
3. Memoria			
No Fallan	48 (90,6)	24 (100)	0,298
Fallan	5 (9,4)	0	
4. Lenguaje			
No Fallan	43 (81,1)	20 (83,3)	0,793
Fallan	10 (18,9)	4 (16,7)	
5. Ejecutivas			
No Fallan	44 (83)	23 (95,8)	0,329
Fallan	9 (17)	1 (4,2)	
6. Visuoespaciales			
No Fallan	51 (96,2)	24 (100)	0,335
Fallan	2 (3,8)	0	
7. Función motora			
No Fallan	49 (92,5)	24 (100)	0,069
Fallan	4 (7,5)	0	

Puntuación directa (%)

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en ninguno de los dominios cognitivos analizados, en el momento basal.

1.6.6 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL RENDIMIENTO OBTENIDO
(FALLO EN LOS TEST Y DOMINIOS COGNITIVOS) EN LOS
PACIENTES CON SNA

Proseguiremos esta sección con el análisis comparativo de los dominios cognitivos fallados y no fallados en el grupo de pacientes con rendimiento cognitivo normal, o bajo-alterado, tal y como hemos resumido en las siguientes tablas. Para facilitar la exposición, seguiremos el mismo orden de presentación de los datos que en el apartado de dominios cognitivos.

Tabla 41 Comparación de los resultados hallados en las pruebas cognitivas en pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

	Normal	Alterado	p
Tiempo de reacción			
No fallan	35 (87,5%)	5 (12,5%)	0,366
Fallan	9 (75%)	3 (25%)	
Total	44 (84,6%)	8 (15,4%)	
Atención y velocidad de procesamiento de la información			
No fallan	44 (91,7%)	4 (8,3%)	0,001
Fallan	1 (20%)	4 (80%)	
Total	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Memoria			
No fallan	43 (89,6%)	5 (10,4%)	0,020
Fallan	2 (40%)	3 (60%)	
Total	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Lenguaje			
No fallan	39 (90,7%)	4 (9,3%)	0,033
Fallan	6 (60%)	4 (40%)	
Total	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Funciones ejecutivas			
No fallan	42 (95,5%)	2 (4,5%)	0,000
Fallan	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Total	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Habilidades visuoespaciales			
No fallan	44 (86,3%)	7 (13,7%)	0,282
Fallan	1 (50%)	1 (50%)	
Total	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Funciones motoras			
No fallan	42 (85,7%)	7 (14,3%)	0,491
Fallan	3 (75%)	1 (25%)	
Total	45 (84,9%)	8 (15,1%)	

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado en tareas de atención y velocidad de procesamiento de la información, pruebas de memoria, tareas de lenguaje y pruebas de funcionamiento ejecutivo.

1.7 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA

En este apartado se comparan las variables sociodemográficas (edad, sexo, años de estudio), psicológicas (estado de ánimo) y clínicas (bandas oligoclonales, número de criterios de Barkhof, topografía y RM) entre los pacientes con y sin alteración cognitiva, en el momento basal. Los datos se presentan por bloques.

1.7.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Para determinar si los grupos de pacientes con y sin alteración cognitiva son equiparables, se ha realizado el análisis comparativo de las variables demográficas entre ambos grupos. No se han observado diferencias significativas en edad, género y lateralidad; Sin embargo, existen diferencias estadísticamente significativas en los años de estudio. Los resultados se resumen en la Tabla 42.

Tabla 42 Comparación de las variables sociodemográficas entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

Variables	Pacientes sin alteración cognitiva (n=45)	Pacientes con alteración cognitiva (n=8)	p
Edad (años)	30,69 (8,48)	35,38 (12,27)	0,185
Género (%) mujeres/ hombres	32 (71,1)/ 13 (28,9)	5 (62,5)/ 3 (37,5)	0,685
Años de estudios	14,51 (4,23)	10 (2,98)	0,006
Lateralidad (%) diestro/ zurdo	39 (86,7)/ 6 (13,3)	8 (100)	0,574

Media (desviación estándar)

1.7.2 VARIABLES DE ESTADO DE ÁNIMO

Los resultados en las medidas psicológicas, tras comparar las puntuaciones obtenidas por los pacientes con y sin alteración cognitiva, se muestran en la Tabla 43.

Tabla 43 Comparación de las variables de estado de ánimo entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

Variables	Pacientes sin alteración cognitiva (n=45)	Pacientes con alteración cognitiva (n=8)	p
HADS Ansiedad			
Normal (%)	23 (51,1)	4 (50)	0,273
Leve (%)	11 (24,4)	0	
Moderado (%)	8 (17,8)	2 (25)	
Grave (%)	3 (6,7)	2 (25)	
HADS Depresión			
Normal (%)	41 (91,1)	6 (75)	0,109
Leve (%)	3 (6,7)	0	
Moderado (%)	0	2 (25)	
Grave (%)	1 (2,2)	0	
BDI Depresión			
Normal (%)	35 (77,8)	6 (75)	0,127
Mínimos (%)	6 (13,3)	0	
Leve-Moderado (%)	3 (6,7)	0	
Moderado-Grave (%)	0	1 (12,5)	
Grave (%)	1 (2,2)	1 (12,5)	

Puntuación directa

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en los componentes de ansiedad y depresión, valorados a través del HADS y el BDI, ni tampoco en el uso de psicofármacos ($p= 0,090$) entre ambos grupos de estudio.

1.7.3 VARIABLES CLÍNICAS

Los resultados del análisis comparativo de las variables clínicas entre los grupos de pacientes con y sin alteración cognitiva se presentan en la Tabla 44.

Tabla 44 Comparación de las variables clínicas entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

Variables	Pacientes sin alteración cognitiva (n=45)	Pacientes con alteración cognitiva (n=8)	p
Topografía: - Neuritis óptica - Tronco - Mielitis - Otros	18 (40) 13 (28,9) 9 (20) 5 (11,1)	3 (37,5) 2 (25) 0 3 (37,5)	0,189
Bandas positivas	22 (57,9)	3 (42,9)	0,467
Criterios de Barkhof por RM: 0 1 2 3 4	13 (28,9) 4 (8,9) 4 (8,9) 9 (20) 15 (33,3)	4 (50) 0 1 (12,5) 1 (12,5) 2 (25)	0,718
RM patológica	34 (75,6)	4 (50)	0,202

Número de casos (%)

Los datos de las bandas oligoclonales hacen referencia a 45 casos. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en las variables clínicas de interés.

1.8 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES COGNITIVAS Y DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL MOMENTO BASAL

En este apartado se muestran los resultados del estudio neuropsicológico en relación a los parámetros de resonancia magnética convencional y no convencional de la muestra de nuestro estudio.

1.8.1 COMPARACIÓN DE LOS TEST FALLADOS ENTRE PACIENTES CON RM NORMAL O PATOLÓGICA Y GRUPO CONTROL

A continuación analizamos los fallos de los controles y pacientes con SNA con RM normal o patológica en los test cognitivos estudiados. Los resultados obtenidos en las pruebas se muestran en la Tabla 45.

Tabla 45 Comparación de los fallos en los test neuropsicológicos entre pacientes con RM normal o patológica y grupo control en el momento basal

Test NPS	Pacientes con RM Normal (n=15)	Pacientes con RM Patológica (n=38)	Grupo control (n=24)	P
CALCAP				
No Fallan	10 (66,7%)	16 (43,2%)	17 (81%)	0,018
Fallan	5 (33,3%)	21 (56,8%)	4 (19%)	
PASAT 3"				
No Fallan	12 (80%)	34 (89,5%)	21 (87,5%)	0,605
Fallan	3 (20%)	4 (10,5%)	3 (12,5%)	
PASAT 2"				
No Fallan	13 (86,7%)	35 (94,6%)	22 (91,7%)	0,744
Fallan	2 (13,3%)	2 (5,4%)	2 (8,3%)	
SDMT				
No Fallan	14 (93,3%)	37 (97,4%)	21 (87,5%)	0,346
Fallan	1 (6,7%)	1 (2,6%)	3 (12,5%)	
RAVLT				
No Fallan	14 (93,3%)	36 (94,7%)	24 (100%)	0,582
Fallan	1 (6,7%)	2 (5,3%)	0	
FCR				
No Fallan	15 (100%)	38 (100%)	24 (100%)	a
Fallan	0	0	0	
Dígitos				
No Fallan	15 (100%)	36 (94,7%)	23 (95,8%)	0,813
Fallan	0	2 (5,3%)	1 (4,2%)	
TMT				
No Fallan	10 (66,7%)	31 (81,6%)	21 (87,5%)	0,286
Fallan	5 (33,3%)	7 (18,4%)	3 (12,5%)	
Stroop				
No Fallan	12 (80%)	38 (100%)	23 (95,8%)	0,017
Fallan	3 (20%)	0	1 (4,2%)	
Finger Tapping				
No fallan	15 (100%)	36 (97,3%)	24 (100%)	1,000
Fallan	0	1 (2,7%)	0	
Benton				
No Fallan	15 (100%)	36 (94,7%)	24 (100%)	0,494
Fallan	0	2 (5,3%)	0	
FAS				
No Fallan	12 (80%)	31 (81,6%)	20 (83,3%)	1,000
Fallan	3 (20%)	7 (18,4%)	4 (16,7%)	
Animales				
No Fallan	15 (100%)	37 (97,4%)	24 (100%)	1,000
Fallan	0	1 (2,6%)	0	
WCST				
No Fallan	11 (73,3%)	33 (86,8%)	22 (91,7%)	0,324
Fallan	4 (26,7%)	5 (13,2%)	2 (8,3%)	

Número de casos (%); (Prueba chi-cuadrado).

^a no se calcula estadístico porque el valor de FCR es una constante

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA y RM normal o patológica y el grupo control en las distintas tareas cognitivas; a excepción del CALCAP ($p=0,018$) y del Stroop ($p=0,017$) pero en direcciones opuestas lo cual hace difícil su interpretación.

1.8.2 COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA Y MEDIDAS DE ATROFIA POR IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Después de identificar a los pacientes con SNA que presentan un rendimiento cognitivo normal o alterado, según el fallo en más de 3 pruebas, se ha realizado un análisis comparativo de las medidas de atrofia por imagen de resonancia magnética entre ambos grupos, en el momento basal.

Los datos se resumen a continuación en la Tabla 46.

Tabla 46 Comparación de las medidas de atrofia por imagen de RM entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

Medida de atrofia por IRM	Pacientes sin alteración cognitiva (n=41)	Pacientes con alteración cognitiva (n=8)	p
FPC	79,68 (2,28)	78,11 (3,81)	0,121
FSB	32,41 (1,91)	32,03 (2,10)	0,614
FSG	47,27 (1,94)	46,08 (3,86)	0,421

Media (desviación estándar); FPC= fracción de parénquima cerebral; FSB= fracción de sustancia blanca; FSG= fracción de sustancia gris.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas de atrofia, entre los pacientes que definimos con y sin alteración cognitiva.

1.8.3 COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA Y VARIABLES DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR TRANSFERENCIA DE MAGNETIZACIÓN

Los resultados obtenidos tras analizar los parámetros de MTR en los subgrupos de pacientes con SNA, con y sin alteración cognitiva, se muestran en la Tabla 47.

Tabla 47 Comparación de las variables de MTR entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

Variables de MTR	Pacientes sin alteración cognitiva (n=43)	Pacientes con alteración cognitiva (n=6)	p
NAGM			
Moda*	38,42 (0,70)	38,67 (0,52)	0,407
Valor del pico de la moda	0,07 (0,006)	0,07 (0,008)	0,319
Media	36,84 (0,80)	36,84 (1,08)	0,995
Valor del pico de la media	0,07 (0,008)	0,06 (0,01)	0,230
Tejido cerebral de apariencia normal			
Moda*	39,14 (0,91)	39,67 (0,52)	0,176
Valor del pico de la moda	0,07 (0,006)	0,07 (0,008)	0,480
Media	37,80 (0,82)	37,90 (0,99)	0,787
Valor del pico de la media	0,07 (0,007)	0,07 (0,01)	0,391
NAWM			
Moda*	40,18 (0,85)	40,50 (0,83)	0,401
Valor del pico de la moda	0,08(0,006)	0,08(0,008)	0,979
Media	39,55 (0,90)	39,91 (0,87)	0,367
Valor del pico de la media	0,08 (0,006))	0,08 (0,01)	0,869
Parénquima			
Moda*	39,12 (0,88)	39,67 (0,52)	0,143
Valor del pico de la moda	0,07 (0,006)	0,07 (0,008)	0,483
Media	37,78 (0,80)	37,90 (0,96)	0,739
Valor del pico de la media	0,07 (0,007)	0,07 (0,009)	0,406

Media (desviación estándar); NAGM= sustancia gris de apariencia normal; NAWM= sustancia blanca de apariencia normal; (test-T)

Los resultados en la comparación de los histogramas de transferencia de magnetización no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes con SNA, con y sin alteración cognitiva, en las medidas obtenidas de sustancia gris de apariencia normal, tejido cerebral de apariencia normal, sustancia blanca de apariencia normal y parénquima.

1.8.4 COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA Y VARIABLES DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR ESPECTROSCOPIA

En la Tabla 48 se muestran los resultados del análisis de las variables de espectroscopia comparando los subgrupos de pacientes, con y sin alteración cognitiva.

Tabla 48 Comparación de las variables de espectroscopia entre pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal

Variables de Espectroscopia	Pacientes sin alteración cognitiva (n=43)	Pacientes con alteración cognitiva (n=8)	p
Cuerpo Calloso			
NAA/Cr_cc	1,77 (0,11)	1,76 (0,06)	0,811
NAA/Cho_cc	1,61 (0,19)	1,63 (0,24)	0,714
Cho/Cr_cc	1,11 (0,12)	1,09 (0,15)	0,728
Volumen Total			
NAA/Cr_vt	1,77 (0,13)	1,77 (0,07)	0,888
NAA/Cho_vt	1,59 (0,18)	1,65 (0,24)	0,460
Cho/Cr_vt	1,12 (0,11)	1,09 (0,16)	0,522

Media (desviación estándar); NAA= N-acetil aspartato; Cr= creatina; Cho= colina

Los resultados tras comparar las variables de espectroscopia no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin alteración cognitiva, en los cocientes estudiados situados en el cuerpo calloso y los núcleos de la base (pálido, putamen).

1.9 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS (TOPOGRAFÍA Y BANDAS OLIGOCLONALES) Y DE NEUROIMAGEN (CRITERIOS DE BARKHOF) DE LOS PACIENTES CON SNA Y RM NORMAL O PATOLÓGICA

1.9.1 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS: TOPOGRAFÍA Y BANDAS OLIGOCLONALES DE LOS PACIENTES CON RM NORMAL O PATOLÓGICA

La Tabla 49 y Tabla 50 muestran las topografías y bandas oligoclonales de los pacientes con SNA y RM basal normal o patológica.

Tal y como se sugiere en la Tabla 49, la proporción de pacientes con neuritis ópticas es bastante similar entre los pacientes con RM normal (42,9%) y patológica (57,1%), si tenemos en cuenta las proporciones en el resto de topografías. En cualquier caso, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en la comparación de ambos grupos $X^2= 5,493$ ($p= 0,139$).

Tabla 49 Comparación de la topografía del grupo de pacientes con SNA en función de la resonancia magnética

Topografía		Resonancia Magnética	
		Normal	Patológica
NEURITIS OPTICA	Número de casos	9	12
	Porcentaje	42,9%	57,1%
TRONCO	Número de casos	2	13
	Porcentaje	13,3%	86,7%
MIELITIS	Número de casos	1	8
	Porcentaje	11,1%	88,9%
OTROS	Número de casos	3	5
	Porcentaje	37,5%	62,5%
Total	Número de casos	15	38
	Porcentaje	28,3%	71,7%

Tras comparar los datos clínicos y de neuroimagen en la Tabla , de los pacientes con bandas oligoclonales positivas y RM patológica 23/ 34 (67,6%) respecto a los que presentaron bandas oligoclonales negativas y RM normal 11/ 34 (32,3%), observamos diferencias estadísticamente significativas $X^2= 8,236$ ($p= 0,006$) siendo mayor la proporción de pacientes con resultados anormales en la determinación de las bandas y en el análisis de resonancia magnética.

Tabla 50 Comparación de las bandas oligoclonales del grupo de pacientes con SNA en función de la resonancia magnética

			Resonancia Magnética	
			Normal	Patológica
Bandas Oligoclonales	Positivas	Número de casos	2	23
		Porcentaje	8%	92%
	Negativas	Número de casos	9	11
		Porcentaje	45%	55%
Total	Número de casos	11	34	
	Porcentaje	24,4%	75,6%	

1.9.2 COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DE NEUROIMAGEN:
RESONANCIA MAGNÉTICA Y CRITERIOS DE BARKHOF

En la Tabla 51 se muestran los criterios de Barkhof de los pacientes con SNA con Resonancia Magnética basal normal o patológica.

Tabla 51 Comparación del número de criterios de Barkhof del grupo de pacientes con SNA en función de la resonancia magnética

Número de criterios de Barkhof estratificados			Resonancia Magnética	
			Normal	Patológica
0 criterios	Número de casos	15	2	
	Porcentaje	88,2%	11,8%	
1-2 criterios	Número de casos	0	9	
	Porcentaje	0%	100%	
3-4 criterios	Número de casos	0	27	
	Porcentaje	0%	100%	
Total	Número de casos	15	38	
	Porcentaje	28,3%	71,7%	

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con RM normal o patológica y el cumplimiento de los criterios de

Barkhof $X^2= 44,303$ ($p= 0,000$), como era previsible. Un total de 27/ 38 (71%) de los pacientes con RM patológica cumplieron 3-4 criterios de Barkhof.

2 ANÁLISIS LONGITUDINAL (12 MESES)

2.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Con el objetivo de estudiar los posibles cambios en las variables neuropsicológicas incluidas en este trabajo, comparamos las puntuaciones obtenidas en la línea base y las del seguimiento para cada una de las pruebas administradas. Expondremos los resultados de estos análisis, agrupándolos por funciones. Después de 1 año de seguimiento, un total de 46/ 53 pacientes (el 86,79% de la muestra) pudieron ser de nuevo evaluados. No disponemos de grupo control a los 12 meses del estudio neuropsicológico basal.

2.2 VARIABLES DE ESTADO DE ÁNIMO

En la Tabla 52 se muestran los resultados obtenidos en los test de valoración de estado de ánimo y las diferencias de medias entre la primera y la segunda exploración de los pacientes con SNA.

Tabla 52 Escalas de estado de ánimo. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
Ansiedad/ depresión				
HADS- Ansiedad	7,80 (4,29)	6,46 (2,96)	2,257	0,029
HADS- Depresión	3,78 (3,64)	2,70 (2,19)	2,137	0,038
Depresión				
BDI	6,74 (8,50)	4,43 (4,17)	2,402	0,021

Media (desviación estándar); HADS= Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; BDI= Inventario de depresión de Beck

El estado de ánimo de los pacientes mejoró de forma significativa en todas las variables incluidas en esta apartado, al observarse una disminución de las puntuaciones, tanto en el BDI como en el HADS, entre las evaluaciones realizadas en el momento basal y a los 12 meses.

2.3 VARIABLES MOTORAS

Respecto a las pruebas que evalúan el componente motor, en la Tabla 53 pueden verse las medias y desviaciones estándar así como la significación de la t de Student para muestras relacionadas del grupo de pacientes con SNA. La puntuación indicada es la puntuación directa en segundos.

Tabla 53 Pruebas con componente motor. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=52)	12M (n=46)	t	p
9HPT				
MD	18,08 (2,86)	17,30 (2,44)	2,505	0,016
Mnd	19,08 (2,58)	19,12 (3,65)	-0,112	0,912
Finger Tapping				
MD	51,76 (6,64)	53,28 (6,51)	-2,403	0,021
Mnd	45,84 (7,25)	47,23 (7,01)	-2,104	0,041
CALCAP[#] :				
SRT1, MD	412,96 (132,78)	357,86 (120,15)	2,723	0,009
SRT, mnd	344,44 (86,97)	330,93 (80,71)	1,291	0,204
SRT2, MD	344,85 (66,08)	335,16 (67,30)	1,501	0,141
SRT3, MD	358,19 (66,49)	337,16 (62,95)	2,971	0,005
TMT:				
Parte A	33,25 (13,34)	35,12 (19,93)	-1,100	0,277
Parte B	75,09 (36,82)	70,90 (34,34)	0,939	0,353

Media (desviación estándar) de la puntuación directa en segundos; #= media; MD= Mano dominante; mnd= Mano no dominante; SRT= Tiempo de reacción simple

Con respecto a las medidas motoras, las puntuaciones en el 9HPT y en tiempo de reacción simple del CALCAP mejoraron de forma estadísticamente significativa en el estudio longitudinal. Asimismo, las puntuaciones de los pacientes en el Test de Finger tapping mostró un aumento significativo del rendimiento obtenido con ambas manos al cabo de 12 meses.

2.4 VARIABLES COGNITIVAS

A modo de resumen, recogemos todas las pruebas neuropsicológicas en las que hemos objetivado diferencias significativas entre las dos exploraciones siguiendo el mismo esquema por bloques del análisis basal.

2.4.1 COMPARACIÓN TEST A TEST

En este apartado se analizan las diferencias de las pruebas neuropsicológicas en los distintos tiempos comparando las puntuaciones expresadas en percentil obtenidas a través de datos normativos externos publicados para su interpretación.

2.4.1.1 TIEMPO DE REACCIÓN: CALCAP

En la Tabla 464 se muestran los resultados obtenidos en los subtest del CALCAP. La puntuación indicada es en percentil.

Tabla 464 CALCAP. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=52)	12M (n=44)	t	p
Paradigma básico de go- no go	66,98 (27,94)	64,77 (26,97)	0,430	0,669
Repetición de números	66,46 (29,35)	68,71 (27,50)	-0,632	0,531
Discriminación de palabras	33,28 (27,01)	39,37 (28,39)	-1,670	0,102
Paradigma go- no go con distracción	57,44 (26,76)	58,88 (25,87)	-0,687	0,496
Escaneo/ Respuesta rápida visual	38,88 (30,60)	42,48 (30,83)	-0,376	0,709
Discriminación de formas	58,48 (33,52)	61,53 (33,80)	-1,232	0,225

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

No se observan cambios estadísticamente significativos en los subtest del CALCAP al cabo de un año, aunque parece que exista una cierta mejoría en la mayoría de ítems.

2.4.1.2 VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN: PASAT Y SDMT

En la Tabla 475 se exponen los resultados hallados en las medidas de velocidad de procesamiento de la información. La puntuación indicada es la puntuación percentil.

Tabla 475 PASAT y SDMT. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
PASAT 3 segundos	42,82 (28,42)	41,08 (29,21)	-0,029	0,977
PASAT 2 segundos	41,99 (32,11)	43,53 (32,56)	-1,322	0,193
SDMT	48,50 (30,81)	56,59 (26,69)	-2,721	0,009

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

Se halla una clara mejoría en el SDMT con significación estadística ($p=0,009$) al cabo de un año.

2.4.1.3 INHIBICIÓN: STROOP

En la Tabla 486 se muestran los resultados obtenidos en el test de Stroop. La puntuación indicada es en percentil.

Tabla 486 STROOP. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
Palabra	55,83 (21,04)	56,61 (20,41)	1,035	0,306
Color	39 (21,99)	44,30 (24,96)	3,626	0,001
Palabra-Color	54,64 (26,17)	59,13 (29,60)	2,454	0,018
Puntuación de interferencia [#]	1,52 (7,33)	3,39 (7,28)	-2,354	0,023

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil; [#] puntuación directa

Se observa mejoría estadísticamente significativa en los percentiles referentes a la denominación de colores ($p=0,001$) y denominación de colores con interferencia ($p=0,018$) y en el cálculo de la puntuación de interferencia, al cabo de un año.

2.4.1.4 MEMORIA VERBAL: CURVA DE APRENDIZAJE DE REY

En la Tabla 497 se exponen los resultados hallados en memoria verbal. La puntuación indicada es la puntuación percentil.

Tabla 497 RAVLT. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
RAVLT-1r ensayo	54,05 (32,63)	41,11 (30,61)	3,349	0,002
RAVLT- Aprendizaje	64,66 (27,87)	58,07 (27,81)	-2,543	0,015
RAVLT- Diferida	70,28 (23,62)	68,37 (23,44)	-1,608	0,115

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

Se halla un descenso estadísticamente significativo del rendimiento obtenido en memoria verbal inmediata ($p=0,002$) y en el aprendizaje del listado de quince palabras ($p=0,015$), al cabo de un año.

2.4.1.5 MEMORIA VISUAL: FIGURA COMPLEJA DE REY

En la Tabla 508 se muestran los resultados obtenidos en memoria visual. La puntuación indicada es en percentil.

Tabla 508 FCR. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
FCR- Copia	87,83 (10,64)	84,70 (12,94)	-2,035	0,048
FCR- Memoria	61,77 (30,54)	82,65 (20,04)	5,157	0,000

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

Al cabo de un año, se observa que los pacientes tienen una peor ejecución en la copia de la FCR, aunque las puntuaciones se hallan dentro de la normalidad; pero, mejoran claramente en el recuerdo del dibujo (memoria visual tras inferencia; $p=0,000$).

2.4.1.6 HABILIDADES VISUOESPACIALES: BENTON

En la Tabla 59 podemos ver los resultados en el test de Benton. La puntuación se indica en percentil.

Tabla 59 Benton. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
Benton	64,03 (27,93)	72,63 (22,92)	-2,255	0,029

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

Se halla una mejoría estadísticamente significativa en el test de percepción visuoespacial ($p=0,029$), al cabo de un año.

2.4.1.7 FLUIDEZ VERBAL: FAS Y ANIMALES

En la Tabla 60 podemos observar los datos relativos a los test de fluidez verbal. La puntuación se indica en percentil.

Tabla 60 FAS y animales. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
FAS	27 (23,65)	32,11 (26,75)	2,259	0,029
Animales	68,05 (25,16)	66,65 (25,13)	-0,063	0,950

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

Observamos en la tabla una mejoría estadísticamente significativa en fluidez verbal por consigna fonética ($p=0,029$) y no se evidencian cambios en fluidez verbal semántica (animales), al cabo de un año.

2.4.1.8 FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO: WCST

Por último, en la Tabla 511 se muestran los resultados hallados en los subtest del WCST. La puntuación es la puntuación en percentil.

Tabla 511 WCST. Cambios después de un año

Pacientes con SNA	Basal (n=53)	12M (n=46)	t	p
Respuestas perseverativas	54,33 (32,21)	69,39 (28,01)	3,120	0,003
Errores perseverativos	54,32 (31,11)	69,72 (26,99)	3,223	0,002
Categorías completas	43,81 (14,92)	48,28 (8,16)	2,265	0,028
Ensayos para la primera categoría	37,73 (19,84)	37,54 (20,20)	-0,703	0,486

Media (desviación estándar) de la puntuación percentil

Al analizar los cambios al cabo de un año en la ejecución del WCST, vemos que los pacientes mejoran sus puntuaciones en la condición de respuestas perseverativas, errores perseverativos y categorías completas de forma estadísticamente significativa.

2.4.2 FALLO EN LOS TEST COGNITIVOS

A continuación, proseguiremos con la descripción de los fallos cometidos en cada uno de los test, por parte de los 46 pacientes con SNA que fueron de nuevo evaluados a los 12 meses, siguiendo el esquema establecido en el análisis neuropsicológico basal. Recordemos que definimos fallo si las puntuaciones obtenidas se hallan por debajo de 1,5 DE (ó PC<5), en al menos uno de los ítems que componen el test, respecto a los datos normativos externos establecidos para cada prueba.

Tabla 62 Rendimiento en el CALCAP al cabo de un año

Fallo en el CALCAP	Basal (n=53)	12M (n=45)	Total
0 ítems	27 (50,9)	30 (66,7)	57 (58,1)
1 ítem	15 (28,3)	11 (24,4)	26 (26,5)
2 ítems	5 (9,4)	2 (4,4)	7 (7,1)
3 ítems	5 (9,4)	0	5 (5,1)
5 ítems	0	2 (4,4)	2 (2)
7 ítems	1 (1,9)	0	1 (1)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el CALCAP es de 15/45 (33,3%), a los 12 meses.

Tabla 6523 Rendimiento en el PASAT (versión 3 y 2 segundos) al cabo de un año

	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
Fallo en el PASAT 3"			
No	46 (86,8)	38 (82,6)	84 (84,8)
Sí	7 (13,2)	8 (17,4)	15 (15,1)
Fallo en el PASAT 2"			
No	49 (92,5)	39 (84,8)	88 (88,8)
Sí	4 (7,5)	7 (15,2)	11 (11,1)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el PASAT (versión 3 segundos) es de 8/46 (13,4%) y de 7/46 (15,2%) para el PASAT (versión 2 segundos) a los 12 meses.

Tabla 64 Rendimiento en el SDMT al cabo de un año

Fallo en el SDMT	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	51 (96,2)	44 (95,7)	95 (95,9)
Sí	2 (3,8)	2 (4,3)	4 (4)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el SDMT es de 2/ 46 (4,3%), a los 12 meses.

Tabla 535 Rendimiento en la curva de aprendizaje de Rey al cabo de un año

Fallo en el RAVLT	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
0 ítems	50 (94,3)	43 (93,5)	93 (93,9)
1 ítem	2 (3,8)	2 (4,3)	4 (4)
2 ítems	1 (1,9)	1 (2,2)	2 (2)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en la curva de aprendizaje de Rey es de 3/ 46 (6,5%), a los 12 meses.

Tabla 546 Rendimiento en la figura compleja de Rey al cabo de un año

Fallo en la FCR	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	50 (94,3)	45 (97,8)	95 (95,9)
Sí	3 (5,7)	1 (2,2)	4 (4)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en la FCR es de 1/ 46 (2,1%), a los 12 meses.

Tabla 557 Rendimiento en los dígitos al cabo de un año

Fallo en los dígitos	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	51 (96,2)	44 (95,7)	95 (95,9)
Sí	2 (3,8)	2 (4,3)	4 (4)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en los dígitos es de 2/ 46 (4,3%), a los 12 meses.

Tabla 568 Rendimiento en el TMT al cabo de un año

Fallo en el TMT	Basal (n=53)	12M (n=45)	Total
0 ítems	41 (77,4)	38 (84,4)	79 (80,6)
1 ítem	7 (13,2)	3 (6,7)	10 (10,2)
2 ítems	5 (9,4)	4 (8,9)	9 (9,18)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el TMT es de 7/ 45 (15,5%), a los 12 meses.

Tabla 69 Rendimiento en el Stroop al cabo de un año

Fallo en el Stroop	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
0 ítems	50 (94,3)	46 (100)	96 (96,9)
1 ítem	2 (3,8)	0	2 (2)
2 ítems	1 (1,9)	0	1 (1)

Puntuación directa (%)

Los pacientes con SNA no fallan en la ejecución del test de Stroop, a los 12 meses.

Tabla 70 Rendimiento en el Finger Tapping al cabo de un año

Fallo en el Tapping	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	52 (98,1)	46 (100)	98 (98,9)
Sí	1 (1,9)	0	1 (1)

Puntuación directa (%)

Los pacientes con SNA no fallan en el test de Finger Tapping, a los 12 meses.

Tabla 71 Rendimiento en el test de Benton al cabo de un año

Fallo en el Benton	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	51 (96,2)	46 (100)	97 (97,9)
Sí	2 (3,8)	0	2 (2)

Puntuación directa (%)

Los pacientes con SNA no fallan en el test de Benton, a los 12 meses.

Tabla 72 Rendimiento en el test de fluidez verbal fonética al cabo de un año

Fallo en el FAS	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	43 (81,1)	42 (91,3)	85 (85,8)
Sí	10 (18,9)	4 (8,7)	14 (14,1)

Puntuación directa (%)

La proporción de pacientes con SNA que fallan en el test de fluidez verbal fonética es de 4/46 (8,6%), a los 12 meses.

Tabla 73 Rendimiento en el test de fluidez verbal semántica al cabo de un año

Fallo en Animales	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
No	52 (98,1)	46 (100)	98 (98,9)
Sí	1 (1,9)	0	1 (1)

Puntuación directa (%)

Los pacientes con SNA no fallan en el test de fluidez semántica, a los 12 meses.

Tabla 74 Rendimiento en el WCST al cabo de un año

Fallo en el WCST	Basal (n=53)	12M (n=46)	Total
0 ítems	44 (83)	37 (80,4)	81 (81,8)
1 ítem	6 (11,3)	8 (17,4)	14 (14,1)
2 ítems	1 (1,9)	1 (2,2)	2 (2)
3 ítems	1 (1,9)	0	1 (1)
4 ítems	1 (1,9)	0	1 (1)

Puntuación directa (%)

Finalmente, la proporción de pacientes con SNA que fallan en el WCST es de 9/ 46 (19,5%), a los 12 meses.

2.4.3 DEFINICIÓN DE ALTERACIÓN COGNITIVA

En la Tabla 75 describimos la distribución del número de test fallados de los pacientes con SNA en el momento basal y al cabo de un año. Se perdieron los datos de 7 pacientes, por lo que disponemos de 46 casos a los 12 meses. Observamos que 20 pacientes (el 43,5%) mejoraron su rendimiento cognitivo, 20 casos (el 43,4%) no experimentaron cambios y 6 pacientes (el 13%) empeoraron en la ejecución de las pruebas.

Tabla 75 Cambios en el número de test fallados de los pacientes al cabo de un año

Nº de test fallados (n=46)	Basal	12M
0	18 (39,1)	20 (43,5)
1	10 (21,7)	12 (26,1)
2	6 (13)	6 (13)
3	4 (8,7)	2 (4,3)
4	4 (8,7)	3 (6,5)
5	3 (6,5)	1 (2,2)
6	1 (2,2)	2 (4,3)

Puntuación directa (%)

Observamos en la Tabla 6, que los cambios del déficit cognitivo de los pacientes con SNA a los 12 meses respecto al momento basal no son estadísticamente significativos ($p=0,625$).

Tabla 76 Cambios en los pacientes con o sin alteración cognitiva al cabo de un año

Rendimiento cognitivo (n=46)	Basal	12M	p
Definición 4 Normal: de 0 a 3 Bajo-Alterado: >3	38 (82,6) 8 (17,4)	40 (87) 6 (13)	0,625

Puntuación directa (%)

2.4.4 ANÁLISIS DE VALIDEZ Y SEGURIDAD DE LOS TEST

En la Tabla 577 se muestran los índices de validez (sensibilidad y especificidad), seguridad (valores predictivos positivos y negativos) y los intervalos de confianza de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados a los 12 meses, que valoramos más adecuados, para clasificar y predecir el

déficit cognitivo de nuestra muestra de estudio, tal y como ya realizamos en el análisis basal.

Tabla 577 Análisis de validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos positivos y negativos) de los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados para valorar a los pacientes a los 12 meses

Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	OR (IC 95%)
CalCAP	83,3%	74,4%	33,3%	96,7%	14,5 (1,3-708)
PASAT 3"	100%	95%	75%	100%	200 (8,6-4663)
PASAT 2"	83,3%	95%	71,4%	97,4%	95 (5,3-4594)
SDMT	33,3%	100%	100%	90,9%	45 (1,86-1092)
DIGITOS	16,7%	97,5%	50%	88,6%	7,8 (0,08-627)
RAVLT	16,7%	95%	33,3%	88,4%	3,8 (0-36,5%)
TMT	66,7%	92,3%	57,1%	94,7%	24 (3,46-169)
STROOP	0%	100%	NE	87%	NE
FAS	16,7%	92,5%	25%	88,1%	2,47 (0-22,2)
ANIMALES	0%	100%	NE	87%	NE
WCST	50%	85%	33,3%	91,9%	5,67 (1,04-31,6)
BENTON	0%	100%	NE	87%	NE

VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo; OR= odds ratio; IC= intervalo de confianza; NE= no estimable.

Tal y como puede observarse en la Tabla 577, podemos decir que de nuevo el CALCAP, el TMT y el WCST se presentaron como las pruebas diagnósticas con mayor probabilidad de clasificar correctamente a nuestros sujetos de estudio con déficit cognitivo, además del PASAT, en su versión de 3 y 2 segundos; mientras que, el SDMT se mostró otra vez como la prueba diagnóstica en la que el 100% de los sujetos con resultados positivos resultaron estar realmente afectados. En el caso del Stroop, los animales y el test de Benton no ha sido posible estimar el VPP, ni el OR, porque ningún sujeto falla en dichas pruebas.

En cualquier caso, no debemos olvidar que existen determinados aspectos en el diseño de esta investigación que pueden haber influido en la

precisión y validez de las estimaciones realizadas y que merecen, por tanto, cierta cautela en la interpretación de los resultados.

2.4.5 FALLO EN LOS DOMINIOS COGNITIVOS

Recordemos que definimos fallo en los dominios cognitivos si las puntuaciones obtenidas en los instrumentos seleccionados se hallan por debajo de 1,5 DE (ó PC<5), en 1/5 parte (20%) de las pruebas que componen el dominio, respecto a los datos normativos externos.

Se describen los fallos en los dominios cognitivos de los casos en el momento basal y transcurridos 12 meses, tal y como se muestran en la Tabla 588. Al cabo de un año, analizamos los datos en 46 pacientes con SNA.

Tabla 588 Cambios en los dominios cognitivos al cabo de un año

Dominio cognitivo	Basal	12 meses	p
1. Tiempo de reacción			
No fallan	40 (76,9)	40 (88,9)	0,508 ^a
Fallan	12 (23,1)	5 (11,1)	
2. Atención y VPI			
No Fallan	48 (90,6)	41 (89,1)	1,000 ^a
Fallan	5 (9,4)	5 (10,9)	
3. Memoria			
No Fallan	48 (90,6)	42 (91,3)	1,000 ^a
Fallan	5 (9,4)	4 (8,7)	
4. Lenguaje			
No Fallan	43 (81,1)	42 (91,3)	0,031^a
Fallan	10 (18,9)	4 (8,7)	
5. Ejecutivas			
No Fallan	44 (83)	43 (93,5)	0,180 ^a
Fallan	9 (17)	3 (6,5)	
6. Visuoespaciales			
No Fallan	51 (96,2)	44 (95,7)	1,000 ^a
Fallan	2 (3,8)	2 (4,3)	
7. Función motora			
No Fallan	49 (92,5)	44 (95,7)	1,000 ^a
Fallan	4 (7,5)	2 (4,3)	

^a Se ha usado la distribución binomial. Puntuación directa (%)

Para evaluar los cambios desde el momento basal hasta los 12 meses, se compararon los fallos en cada uno de los dominios cognitivos. Hallamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$) en la proporción de pacientes que fallaron el dominio del lenguaje siendo menor a los 12 meses respecto a la evaluación inicial.

2.4.6 FALLO (EN LOS TEST Y DOMINIOS COGNITIVOS) DE LOS PACIENTES

En este apartado mostramos el análisis comparativo de los dominios cognitivos fallados y no fallados en el grupo de pacientes con rendimiento cognitivo normal, o bajo-alterado, tal y como hemos resumido en la Tabla 5979. Solamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin alteración cognitiva en tareas de atención y velocidad de procesamiento de la información.

Tabla 599 Comparación de los resultados hallados en los test cognitivos en el grupo de pacientes con y sin alteración cognitiva a los 12 meses

	Normal	Alterado	p
Tiempo de reacción			
No fallan	36 (90%)	4 (10%)	0,125
Fallan	3 (60%)	2 (40%)	
Total	39 (86,7%)	6 (13,3%)	
Atención y velocidad de procesamiento de la información			
No fallan	39 (95,1%)	2 (4,9%)	0,000
Fallan	1 (20%)	4 (80%)	
Total	40 (87%)	6 (13%)	
Memoria			
No fallan	37 (88,1%)	5 (11,9%)	0,440
Fallan	3 (75%)	1 (25%)	
Total	40 (87%)	6 (13%)	
Lenguaje			
No fallan	37 (88,1%)	5 (11,9%)	0,440
Fallan	3 (75%)	1 (25%)	
Total	40 (87%)	6 (13%)	
Funciones ejecutivas			
No fallan	38 (88,4%)	5 (11,6%)	0,349
Fallan	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Total	40 (87%)	6 (13%)	
Habilidades visuoespaciales			
No fallan	39 (88,6%)	5 (11,4%)	0,246
Fallan	1 (50%)	1 (50%)	
Total	40 (87%)	6 (13%)	
Funciones motoras			
No fallan	39 (88,6%)	5 (11,4%)	0,246
Fallan	1 (50%)	1 (50%)	
Total	40 (87%)	6 (13%)	

2.5 CAMBIOS EN LAS VARIABLES DE NEUROIMAGEN EN EL ESTUDIO LONGITUDINAL

A continuación se han analizado los cambios en las variables de neuroimagen a partir de las medidas de atrofia por imagen de resonancia magnética y del análisis de transferencia de magnetización y espectroscopia por resonancia magnética de protón recogidas de los pacientes con SNA en el momento basal y a los 12 meses de seguimiento.

2.5.1 MEDIDAS DE ATROFIA POR IRM

En este apartado, mostramos los resultados en la Tabla 80 referentes al cambio en las medidas de atrofia de los pacientes con SNA, a los 12 meses de seguimiento. El análisis se ha realizado con 49 pacientes.

Tabla 80 Cambios en las medidas de atrofia al cabo de un año

Medidas de atrofia por IRM	Pacientes con SNA Basal	Pacientes con SNA 12 meses	t	p
FPC	79,43 (2,61)	79 (2,55)	3,383	0,001
FSB	32,36 (1,93)	32,52 (1,87)	1,083	0,284
FSG	47,08 (2,35)	46,49 (2,49)	5,374	<0,001

Media (desviación estándar); FPC= fracción de parénquima cerebral; FSB= fracción de sustancia blanca; FSG= fracción de sustancia gris

El análisis de comparación de medias de las medidas de atrofia por IRM mostró una leve disminución de la fracción de parénquima ($p=0,001$) y de la fracción de sustancia gris ($p= <0,001$) de los pacientes con SNA, con significación estadística, a los 12 meses.

2.5.2 TRANSFERENCIA DE MAGNETIZACIÓN

En la Tabla 81 comparamos las medias de los parámetros de RM por MTR de los pacientes con SNA en los dos tiempos de interés. Se incluyeron en el análisis un total de 43 pacientes.

Tabla 81 Cambios en las variables de MTR al cabo de un año

Variables de TM	Basal	12 meses	t	p
NAGM				
Moda*	38,47 (0,702)	38,34 (0,719)	0,896	0,375
Valor pico moda	0,077 (0,007)	0,075 (0,007)	1,425	0,162
Media	36,85 (0,833)	36,74 (0,699)	0,932	0,357
Valor pico media	0,072 (0,008)	0,070 (0,007)	1,682	0,100
Tejido cerebral de apariencia normal				
Moda*	39,23 (0,922)	39,25 (0,819)	-0,184	0,855
Valor pico moda	0,079 (0,006)	0,077 (0,007)	1,967	0,056
Media	37,85 (0,850)	37,79 (0,729)	0,526	0,602
Valor pico media	0,075 (0,007)	0,074 (0,007)	1,550	0,129
NAWM				
Moda*	40,27 (0,825)	40,32 (0,778)	-0,443	0,660
Valor pico moda	0,087 (0,007)	0,086 (0,008)	1,355	0,183
Media	39,66 (0,903)	39,63 (0,836)	0,242	0,810
Valor pico media	0,086 (0,007)	0,085 (0,008)	1,183	0,243
Parénquima				
Moda*	39,21 (0,888)	39,20 (0,803)	0,000	1,000
Valor pico moda	0,079 (0,006)	0,077 (0,007)	1,973	0,055
Media	37,83 (0,827)	37,79 (0,707)	0,377	0,708
Valor pico media	0,075 (0,007)	0,074 (0,007)	1,507	0,139

Media (desviación estándar); NAGM= sustancia gris de apariencia normal; NAWM= sustancia blanca de apariencia normal; (test-T; *test-U de Mann-Whitney)

No hallamos diferencias estadísticamente significativas en el análisis del cambio de las variables de MTR transcurridos 12 meses de seguimiento.

2.5.3 ESPECTROSCOPIA

En la Tabla 82 comparamos las medias de los parámetros de RM por espectroscopia, de los pacientes con SNA en los dos tiempos de interés. En el análisis se incluyeron 43 pacientes.

Tabla 82 Cambios en las variables de espectroscopia al cabo de un año

Variables de espectroscopia	Basal	12 meses	t	p
Cuerpo Calloso				
NAA/Cr_cc	1,772 (0,109)	1,794 (0,140)	1,544	0,129
NAA/Cho_cc	1,607 (0,200)	1,621 (0,196)	1,077	0,287
Cho/Cr_cc	1,116 (0,129)	1,117 (0,116)	0,081	0,936
Volumen Total				
NAA/Cr_vt	1,777 (0,123)	1,798 (0,158)	1,332	0,190
NAA/Cho_vt	1,597 (0,196)	1,600 (0,192)	0,214	0,831
Cho/Cr_vt	1,125 (0,126)	1,133 (0,122)	0,656	0,515

Media (desviación estándar); NAA= N-acetil aspartato; Cr= creatina; Cho= colina

De las medidas de espectroscopia por RM de protón, no observamos diferencias estadísticamente significativas en los metabolitos estudiados al cabo de 12 meses.

2.6 VARIABLES COGNITIVAS Y DE NEUROIMAGEN

En este apartado se muestran los resultados del estudio neuropsicológico con relación a la RM, al año de seguimiento.

2.6.1 COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA Y MEDIDAS DE ATROFIA POR IRM

Se ha realizado un análisis comparativo de las medidas de atrofia por IRM entre ambos grupos, a los 12 meses del estudio neuropsicológico basal.

Los datos se resumen a continuación en la Tabla 83.

Tabla 83 Comparación de las medidas de atrofia por IRM entre pacientes con y sin alteración cognitiva al año de seguimiento

Medidas da atrofia por IRM	Pacientes sin alteración cognitiva (n=39)	Pacientes con alteración cognitiva (n=6)	<i>p</i>
FPC	79 (2,70)	79,75 (1,61)	0,512
WMF	32,22 (1,83)	33,66 (2,18)	0,086
GMF	46,78 (2,37)	46,08 (2,93)	0,523

Media (desviación estándar); FPC= fracción de parénquima cerebral; WMF= fracción de sustancia blanca; GMF= fracción de sustancia gris

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas de atrofia por IRM entre los pacientes que definimos con y sin alteración cognitiva, al cabo de un año.

2.6.2 COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA Y TRANSFERENCIA DE MAGNETIZACIÓN

Los resultados obtenidos tras analizar los parámetros de MTR en los subgrupos de pacientes con SNA, con y sin alteración cognitiva, a los 12 meses del estudio neuropsicológico basal, se muestran en la Tabla 604.

Tabla 604 Comparación de las variables de MTR entre pacientes con y sin alteración cognitiva al año de seguimiento

VARIABLES DE MTR	PACIENTES SIN ALTERACIÓN COGNITIVA (n=36)	PACIENTES CON ALTERACIÓN COGNITIVA (n=6)	p
NAGM			
Moda*	38,30 (0,70)	38,66 (0,81)	0,265
Valor del pico de la moda	0,07 (0,007)	0,07 (0,004)	0,290
Media	36,75 (0,71)	37,10 (0,28)	0,243
Valor del pico de la media	0,07 (0,007)	0,06 (0,004)	0,343
Tejido cerebral de apariencia normal			
Moda*	39,25 (0,87)	39,33 (0,51)	0,823
Valor del pico de la moda	0,07 (0,007)	0,07 (0,004)	0,570
Media	37,78 (0,78)	37,99 (0,23)	0,531
Valor del pico de la media	0,07 (0,007)	0,07 (0,004)	0,678
NAWM			
Moda*	40,30 (0,82)	40,50 (0,54)	0,581
Valor del pico de la moda	0,08 (0,008)	0,08 (0,007)	0,907
Media	39,62 (0,90)	39,81 (0,36)	0,623
Valor del pico de la media	0,08 (0,008)	0,08 (0,007)	0,961
Parénquima			
Moda*	39,19 (0,85)	39,33 (0,51)	0,703
Valor del pico de la moda	0,07 (0,007)	0,07 (0,004)	0,540
Media	37,78 (0,75)	37,97 (0,22)	0,553
Valor del pico de la media	0,07 (0,007)	0,07 (0,004)	0,617

Media (desviación estándar); NAGM= sustancia gris de apariencia normal; NAWM= sustancia blanca de apariencia normal; (test-T)

Los resultados en la comparación de los histogramas de transferencia de magnetización no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes con SNA, con y sin alteración cognitiva, en las medidas obtenidas de sustancia gris de apariencia normal, tejido cerebral de apariencia normal, sustancia blanca de apariencia normal y parénquima, al cabo de un año de seguimiento.

2.6.3 COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA Y ESPECTROSCOPIA

En la Tabla 85 se muestran los resultados del análisis de las variables de espectroscopia comparando los subgrupos de pacientes, con y sin alteración cognitiva, a los 12 meses del estudio neuropsicológico basal.

Tabla 85 Comparación de las variables de espectroscopia entre pacientes con y sin alteración cognitiva al año de seguimiento

Variables de espectroscopia	Pacientes sin alteración cognitiva (n=39)	Pacientes con alteración cognitiva (n=6)	<i>p</i>
Cuerpo Calloso			
NAA/Cr_cc	1,76 (0,14)	1,87 (0,11)	0,097
NAA/Cho_cc	1,59 (0,18)	1,66 (0,25)	0,455
Cho/Cr_cc	1,11 (0,11)	1,14 (0,16)	0,583
Volumen Total			
NAA/Cr_vt	1,77 (0,16)	1,87 (0,12)	0,155
NAA/Cho_vt	1,58 (0,19)	1,65 (0,22)	0,477
Cho/Cr_vt	1,12 (0,12)	1,15 (0,14)	0,691

Media (desviación estándar); NAA= N-acetil aspartato; Cr= creatina; Cho= colina

Los resultados tras comparar las variables de espectroscopia en ambos grupos de pacientes con SNA, no muestran diferencias estadísticamente significativas, a los 12 meses de seguimiento.

3 ANÁLISIS PREDICTIVO DE CONVERSIÓN

3.1 CONVERSIÓN A LOS 12 MESES

3.1.1 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y LAS VARIABLES COGNITIVAS (FALLO EN \pm 3 PRUEBAS), A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO

En este apartado se analizan las diferencias entre los pacientes con SNA en términos de conversión a EM, según los criterios de McDonald, en función del fallo en los test. Un total de 1/ 3 (33,3%) de los pacientes con SNA que fallaron >3 test cognitivos desarrollaron una EM [media= 10,964 meses; IC (95%): 9,06-12,86], según los criterios de McDonald. Un total de 2/ 3 (66,6%) de los pacientes con SNA que fallaron \leq 3 test cognitivos convirtieron a EM [media= 10,54 meses; IC (95%): 9,72-11,36], según los criterios de McDonald (Figure 9).

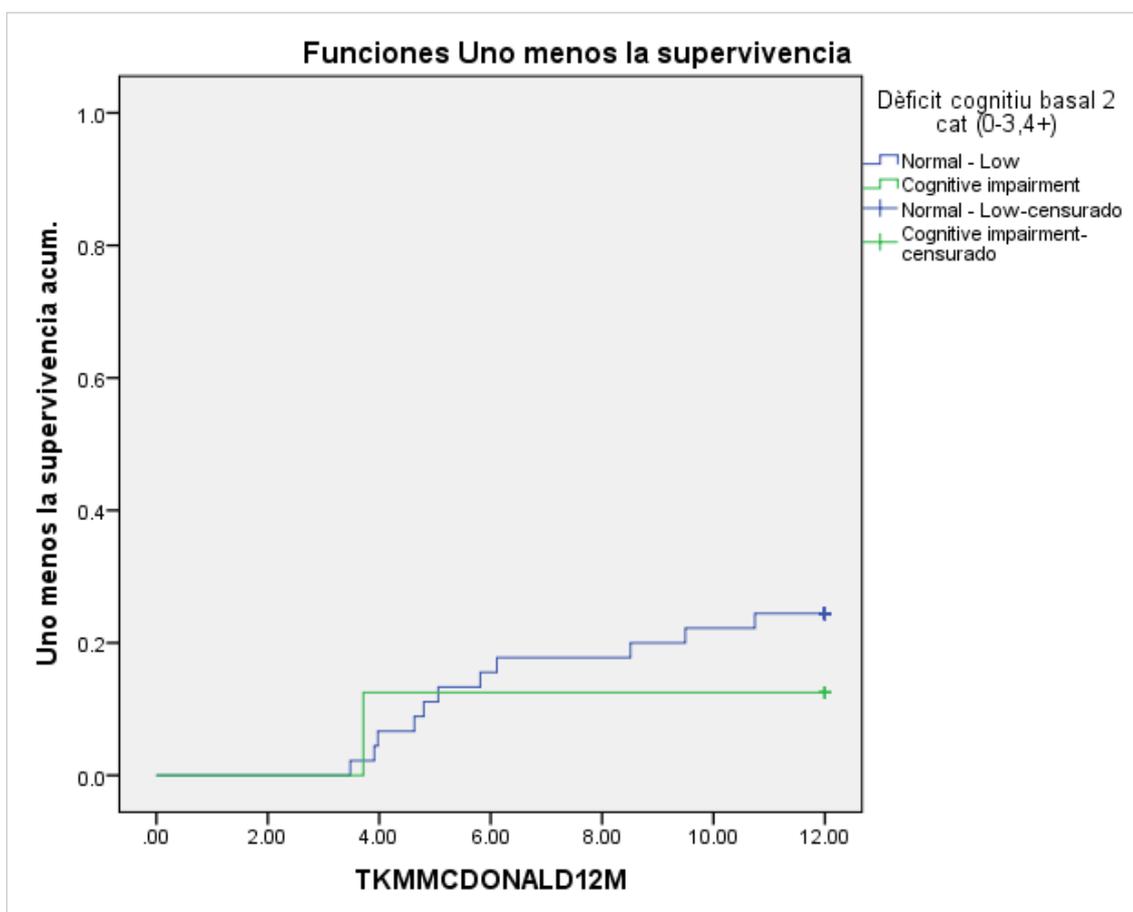


Figura 9 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes con fallo en ± 3 test cognitivos del estudio neuropsicológico, a los 12 meses de seguimiento.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA con un rendimiento cognitivo normal $X^2 = 0,432$ ($p = 0,511$) y alterado, tras 1 año de seguimiento.

3.1.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PACIENTES CON SNA EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES COGNITIVAS Y DE NEUROIMAGEN Y LA CONVERSIÓN A EM POR MCDONALD (ANTES O DESPUÉS DE LOS 12 MESES)

En la Tabla 616 se muestra el porcentaje de pacientes con o sin déficit cognitivo al inicio del estudio, que convierten a EM, según los criterios de McDonald, antes o después de los 12 meses de seguimiento.

Tabla 616 Comparación de las variables cognitivas y la conversión a EM según los criterios de McDonald (antes o después del año de seguimiento)

Conversión a EM			Déficit cognitivo basal	
			Normal	Alterado
McDonald	> 12 meses	Número de casos	18	2
		Porcentaje	90%	10%
	≤ 12 meses	Número de casos	11	1
		Porcentaje	91,7%	8,3%
Total	Número de casos	29	3	
	Porcentaje	90,6%	9,4%	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado $X^2= 0,025$ ($p= 1$), con relación a la conversión a EM antes o después de los 12 meses de seguimiento.

3.2 CONVERSIÓN A LOS 60 MESES

3.2.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS MUESTRAS DE ESTUDIO EN TÉRMINOS DE CONVERSIÓN POR POSER

En este apartado se analizan las diferencias clínicas entre los pacientes con síndromes neurológicos aislados que participaron ($n=53$) o no ($n=92$) en el estudio neuropsicológico en términos de conversión a EM según los criterios de Poser (Figura 10).

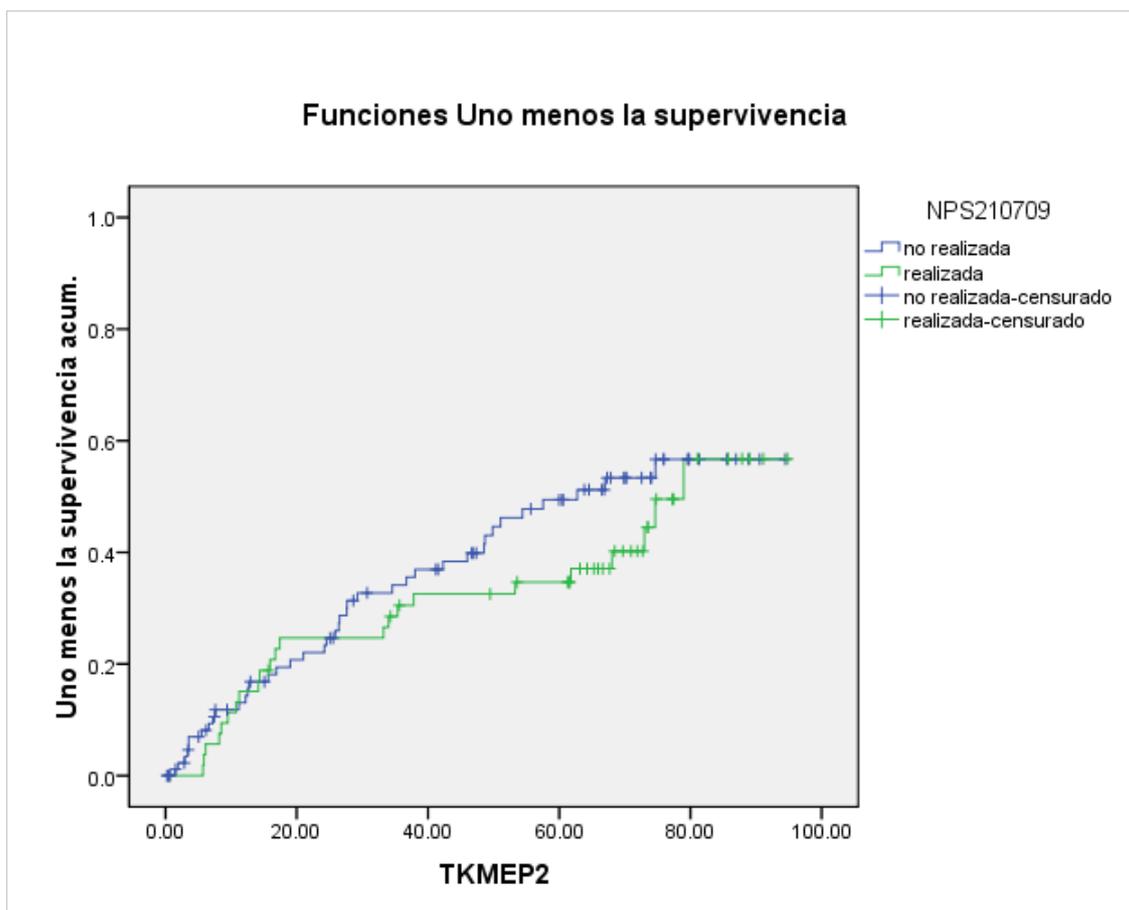


Figura 10 Curva de supervivencia general (Kaplan-Meier), según la conversión a EM por Poser, de los pacientes que participaron o no en el estudio neuropsicológico.

La gráfica de la Figura 10 muestra dos grupos de pacientes con síndromes neurológicos aislados a los que se les administró ($n=53$) o no ($n=92$) una batería de pruebas neuropsicológicas. Se representa el tiempo (en meses) hasta la conversión a EM en el eje horizontal y la probabilidad de supervivencia en el eje vertical. Los pacientes con SNA que no participaron en el estudio neuropsicológico ($n=92$) desarrollaron antes una EM que los que realizaron el estudio ($n=53$) siendo las medianas del tiempo de supervivencia de 62,75 (IC 95%: 38,60-86,89) y de 78,98 (IC 95%: 69,48-88,48), respectivamente. La muestra de pacientes con SNA que participaron en el estudio neuropsicológico ($n=53$) fue representativa de la cohorte de primeros brotes ($n=92$) estudiados durante el mismo período en nuestra unidad al no hallarse diferencias significativas entre ambos grupos [log rank (Mantel-Cox), $X^2= 0,825$; $gl= 1$; $p=0,364$].

3.2.1.1 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE POSER Y LAS VARIABLES CLÍNICAS Y DE NEUROIMAGEN

En este apartado se analizan las diferencias entre los pacientes con SNA en términos de conversión a EM, según los criterios de Poser, en función de las variables clínicas (tipo de SNA, presencia bandas oligoclonales positivas) y las variables de neuroimagen (resonancia magnética patológica y números de criterios de Barkhof).

Un total de 23/ 53 (43,4%) de los pacientes con SNA que participaron en el estudio neuropsicológico desarrollaron una EM [mediana= 78,98 meses; IC (95%): 69,53-88,43], según los criterios clínicos de Poser. Los pacientes con síndromes medulares como debut de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 37,22 meses; IC (95%): 13,17-61,26] que los pacientes con neuritis ópticas [media= 75,17 meses; IC (95%): 61,56-88,78] (Figura 11).

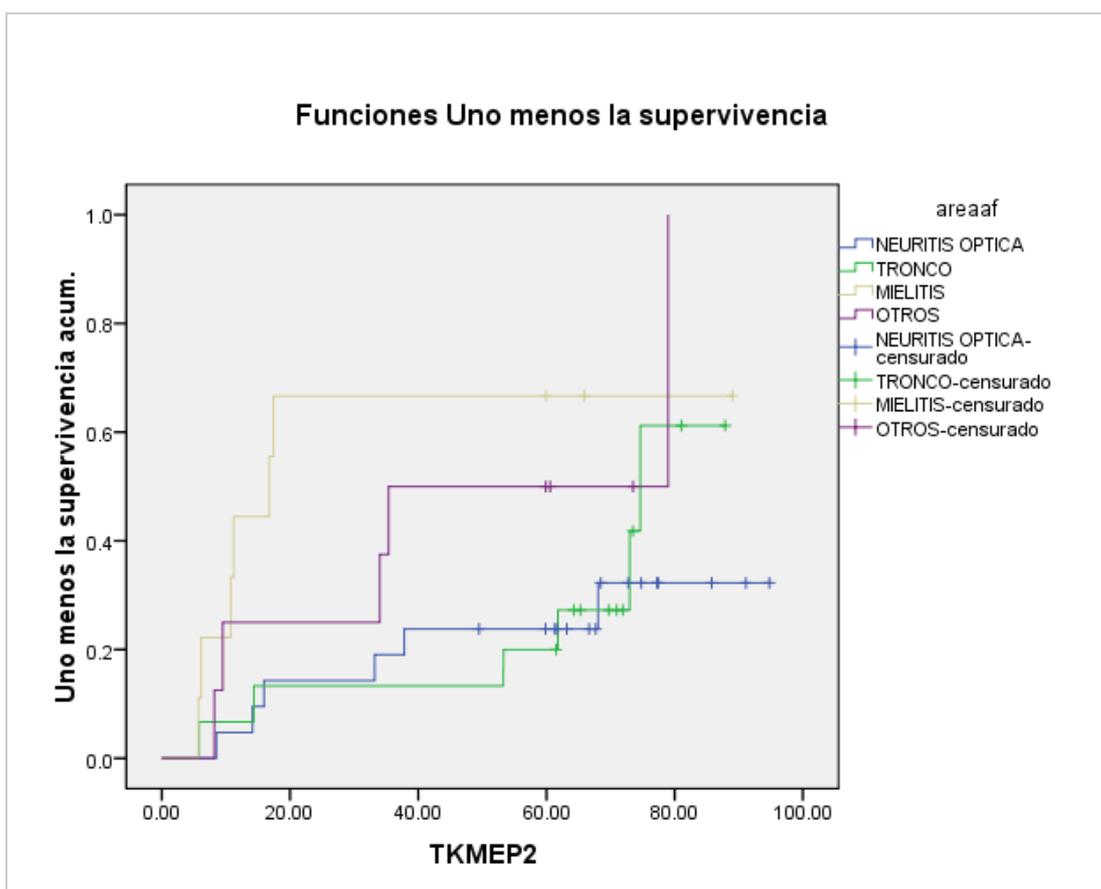


Figura 11 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser con las topografías de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con neuritis ópticas y síndromes medulares $X^2= 6,222$ ($p= 0,013$). En el modelo de regresión de Cox, las mielitis se asociaron con mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 3,99; IC (95%): 1,276-12,485; $p= 0,017$] por Poser. Los pacientes con bandas oligoclonales positivas al inicio de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 48,62 meses; IC (95%): 35,79-61,46] respecto a los pacientes con bandas negativas [media= 79,22 meses; IC (95%): 65,43-93] (consultar Figura 12).

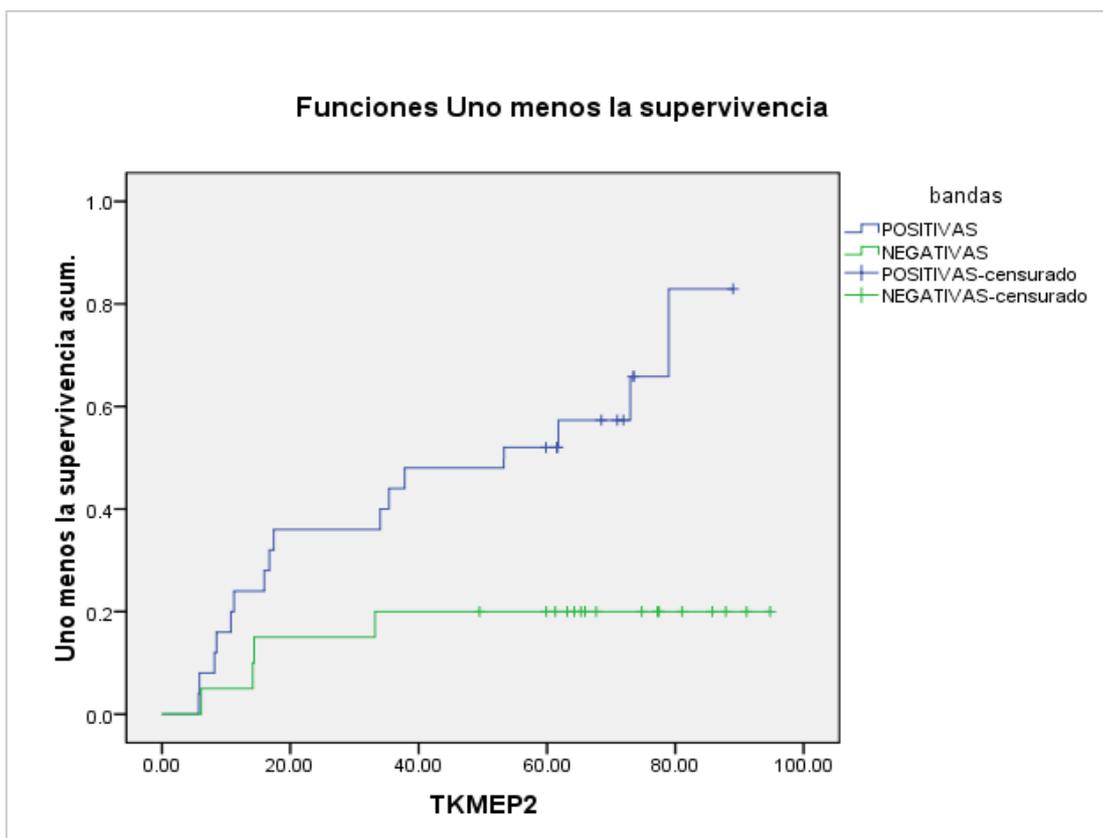


Figura 12 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser con las bandas oligoclonales de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico.

Se observaron también diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA y bandas oligoclonales positivas o negativas $X^2= 7,835$ ($p= 0,005$). En el modelo de regresión de Cox, la presencia de bandas oligoclonales se asoció con mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 4,27; IC (95%): 1,416-12,876; $p= 0,010$] por Poser.

Por otro lado, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA con resonancia magnética normal o patológica $X^2= 12,162$ ($p= 0,000$). En el modelo de regresión de Cox, el tener la resonancia magnética patológica se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 40,115; IC (95%): 1,095-1469,7; $p= 0,045$] por Poser (Figura 13).

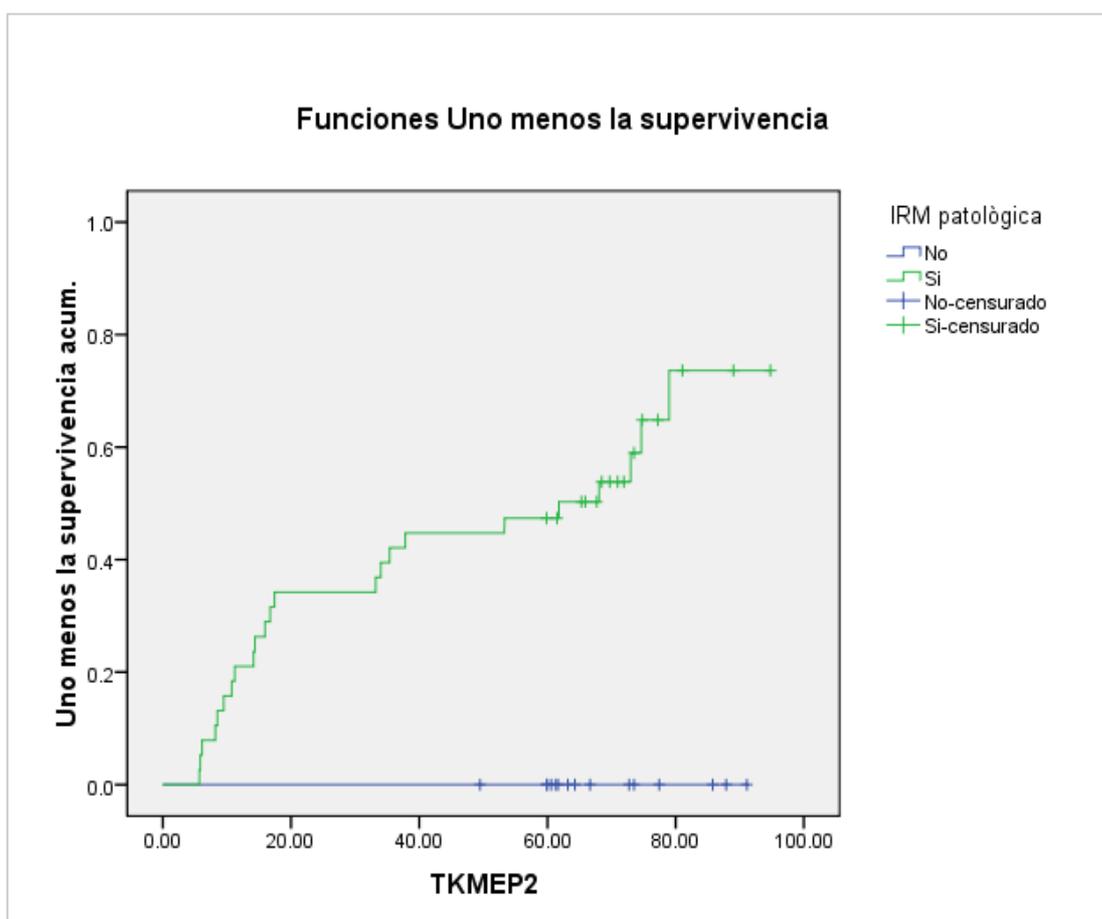


Figura 13 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser de los pacientes con resonancia magnética normal o patológica en el estudio neuropsicológico.

Finalmente, los pacientes con un mayor número de criterios de Barkhof al inicio de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 46,926 meses; IC (95%): 33,83-60,01] respecto a los pacientes con ningún criterio de Barkhof [media= 86,105 meses; IC (95%): 76,60-95,61] (Figura 14).

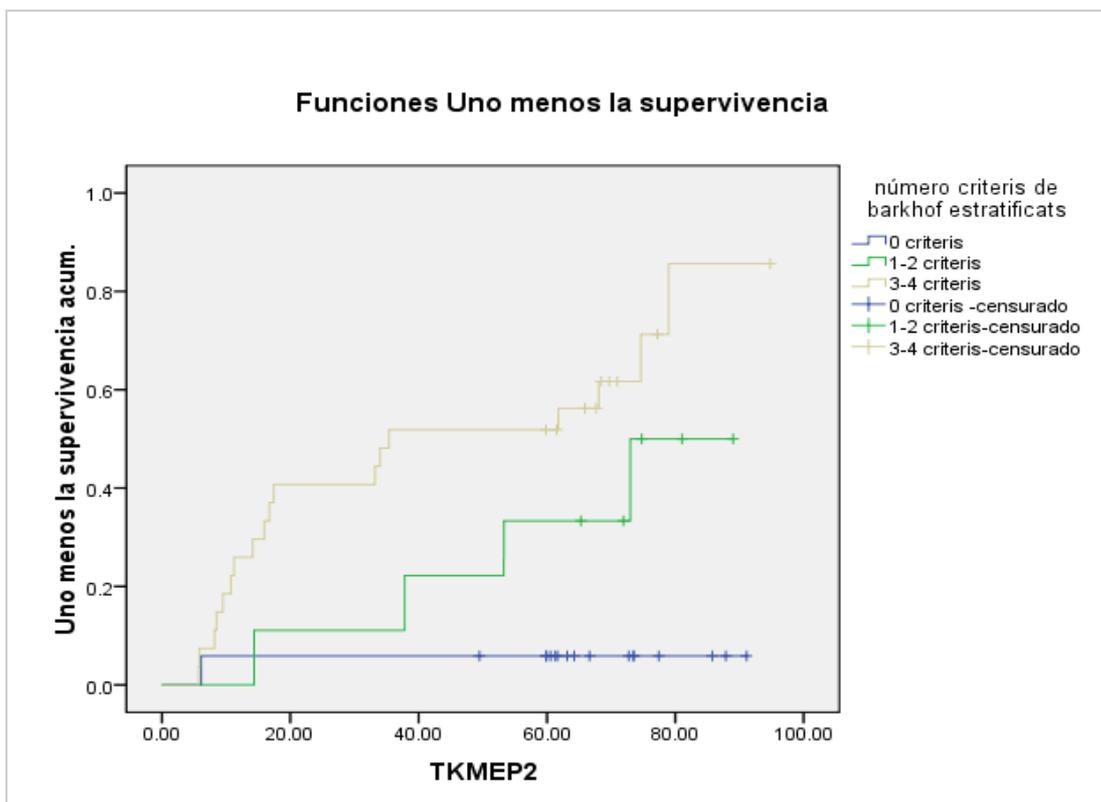


Figura 14 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser teniendo en cuenta el número de criterios de Barkhof de los pacientes en el estudio neuropsicológico.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA con 1-2 criterios de Barkhof $X^2= 4,427$ ($p= 0,035$) y 3-4 criterios de Barkhof $X^2= 12,697$ ($p= 0,000$) respecto a los pacientes que no los cumplían. En el modelo de regresión de Cox, el tener 3-4 criterios de Barkhof se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 16,275; IC (95%): 2,167-122,250; $p= 0,007$] por Poser.

3.2.1.2 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE POSER Y LAS VARIABLES COGNITIVAS (FALLO EN MÁS DE TRES PRUEBAS)

En este apartado se analizan las diferencias entre los pacientes con SNA en términos de conversión a EM, según los criterios de Poser, en función del fallo en >3 test. Un total de 2/ 8 (25%) de los pacientes con SNA que fallaron >3 test cognitivos desarrollaron una EM [media=77,20 meses; IC (95%): 58,26-96,14], según los criterios de Poser. En cambio, 6/ 8 (75%) de los

pacientes con SNA que fallaron <3 test cognitivos desarrollaron antes una EM [media=61,98 meses; IC (95%): 51,32-72,63], según los criterios de Poser (Figura 15).

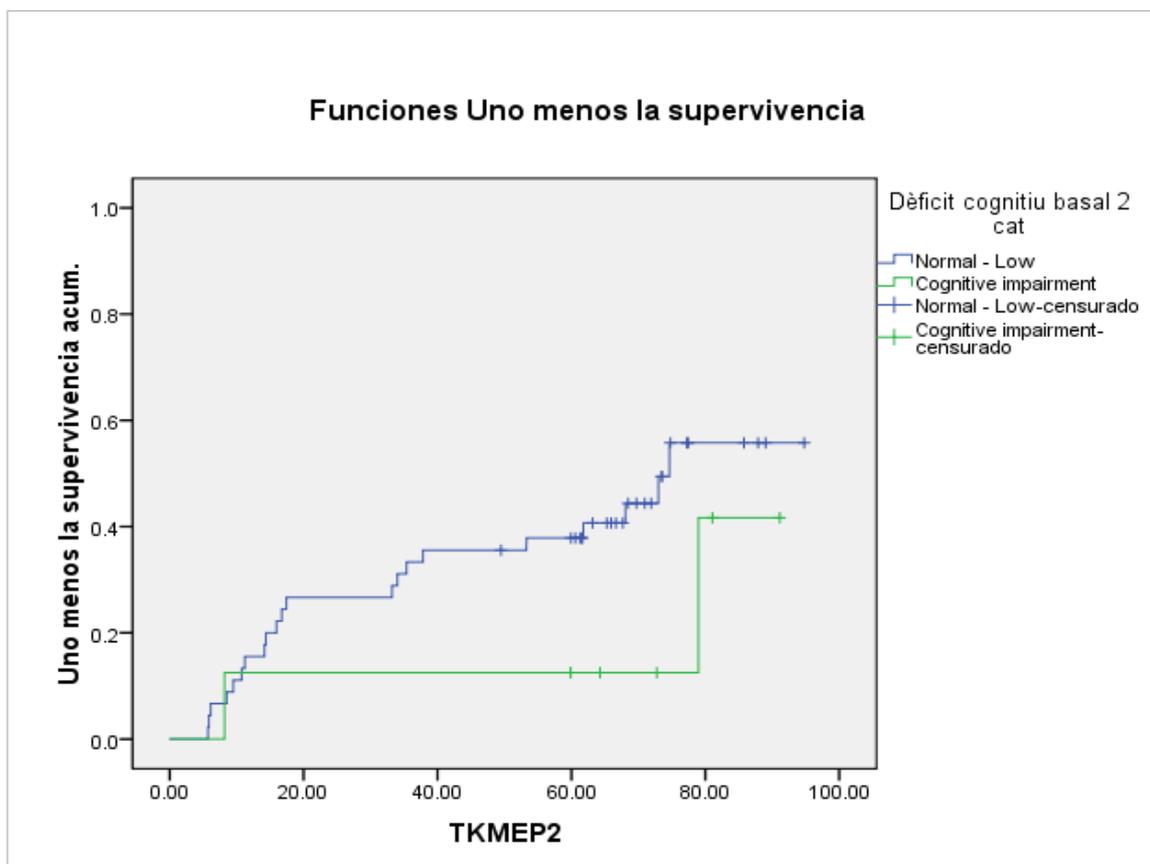


Figura 15 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por Poser de los pacientes con fallo en ± 3 test cognitivos del estudio neuropsicológico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado $X^2= 1,501$ ($p= 0,221$). En el modelo de regresión de Cox, el fallar >3 test cognitivos no se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 0,412; IC (95%): gl: 1; $p= 0,235$].

3.2.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS MUESTRAS DE ESTUDIO EN TÉRMINOS DE CONVERSIÓN POR MCDONALD

3.2.2.1 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y LAS VARIABLES CLÍNICAS Y DE NEUROIMAGEN

En este apartado se analizan las diferencias entre los pacientes con SNA en términos de conversión a EM, según los criterios de McDonald, en función de las variables clínicas (tipo de SNA, presencia bandas oligoclonales positivas) y las variables de neuroimagen (resonancia magnética patológica y números de criterios de Barkhof).

Un total de 32/ 53 (60,4%) de los pacientes con SNA que participaron en el estudio neuropsicológico desarrollaron una EM [mediana= 17,413 meses; IC (95%): 0-57,677], según los criterios de McDonald por resonancia magnética. Los pacientes con síndromes medulares como debut de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 36,05 meses; IC (95%): 11,46-60,64] respecto a los pacientes con neuritis ópticas [media= 53,03 meses; IC (95%): 36,83-69,22] (Figura 16).

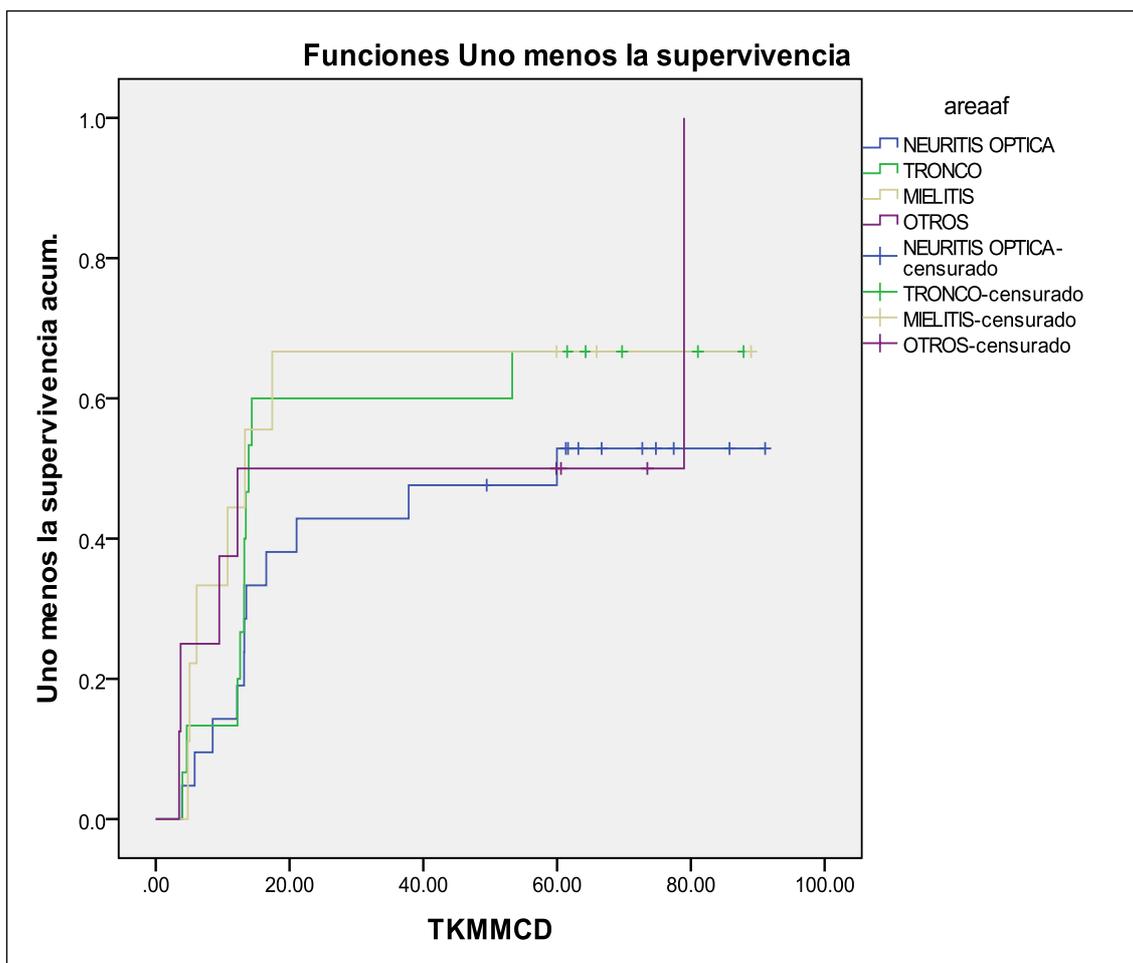


Figura 16 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald con las topografías de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico.

Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión de los pacientes a EM, $X^2= 1,380$ ($p= 0,710$), teniendo en cuenta la topografía de los pacientes con SNA, según los criterios de McDonald por resonancia magnética. Los pacientes que presentaron bandas oligoclonales positivas al inicio de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 27,77 meses; IC (95%): 15,93-39,61] respecto a los pacientes con bandas negativas [media= 61,24 meses; IC (95%): 44,67-77,81] (Figura 17).

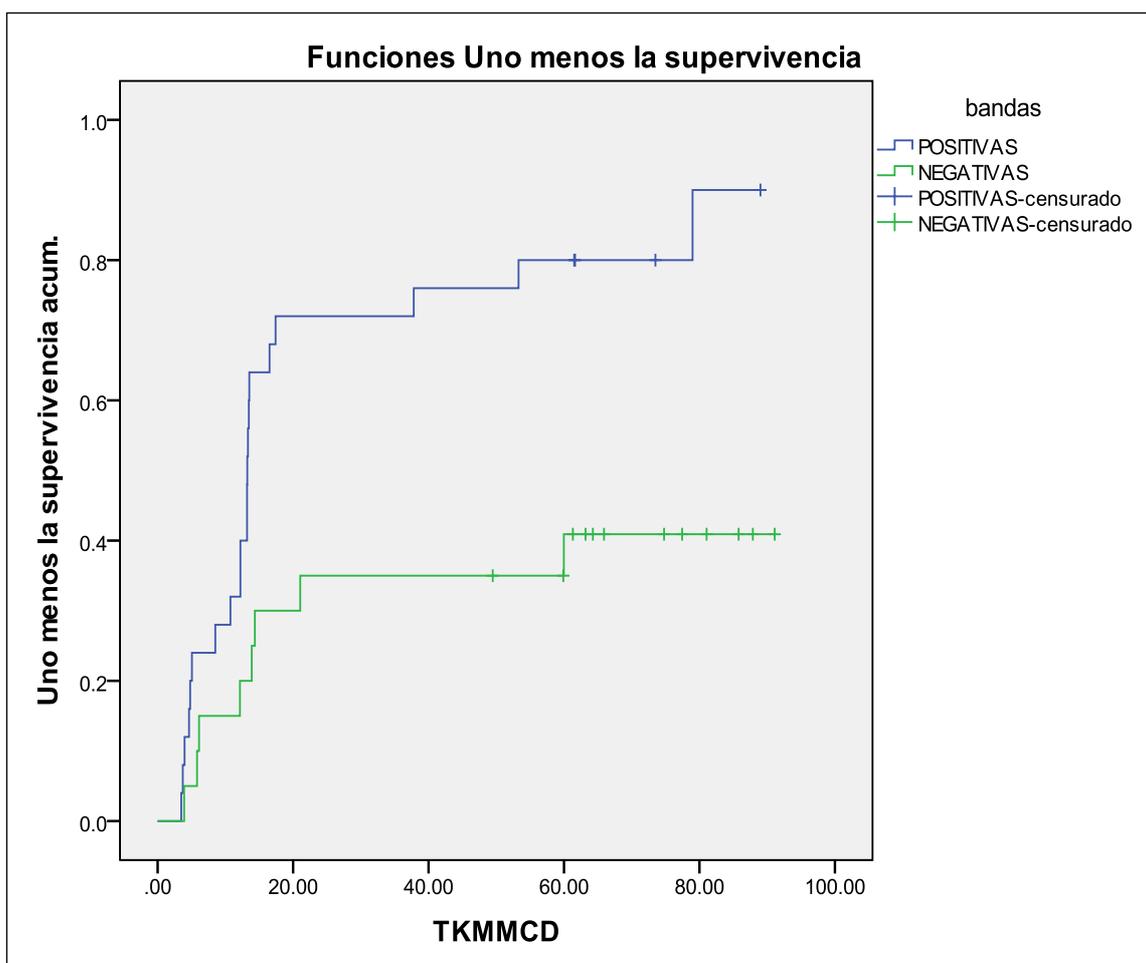


Figura 17 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald con las bandas oligoclonales de los pacientes que participaron en el estudio neuropsicológico.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA y BO positivas o negativas $X^2= 8,882$ ($p=0,003$). En el modelo de regresión de Cox, la presencia de BO se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 3,13; IC (95%): 1,379-7,122; $p= 0,006$] por McDonald.

Por otro lado, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA con resonancia magnética normal o patológica $X^2= 24,162$ ($p= 0,000$). En el modelo de regresión de Cox, el tener la resonancia magnética patológica se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 52,57; IC (95%): 2,78-993,93; $p= 0,008$] por McDonald (Figura 18).

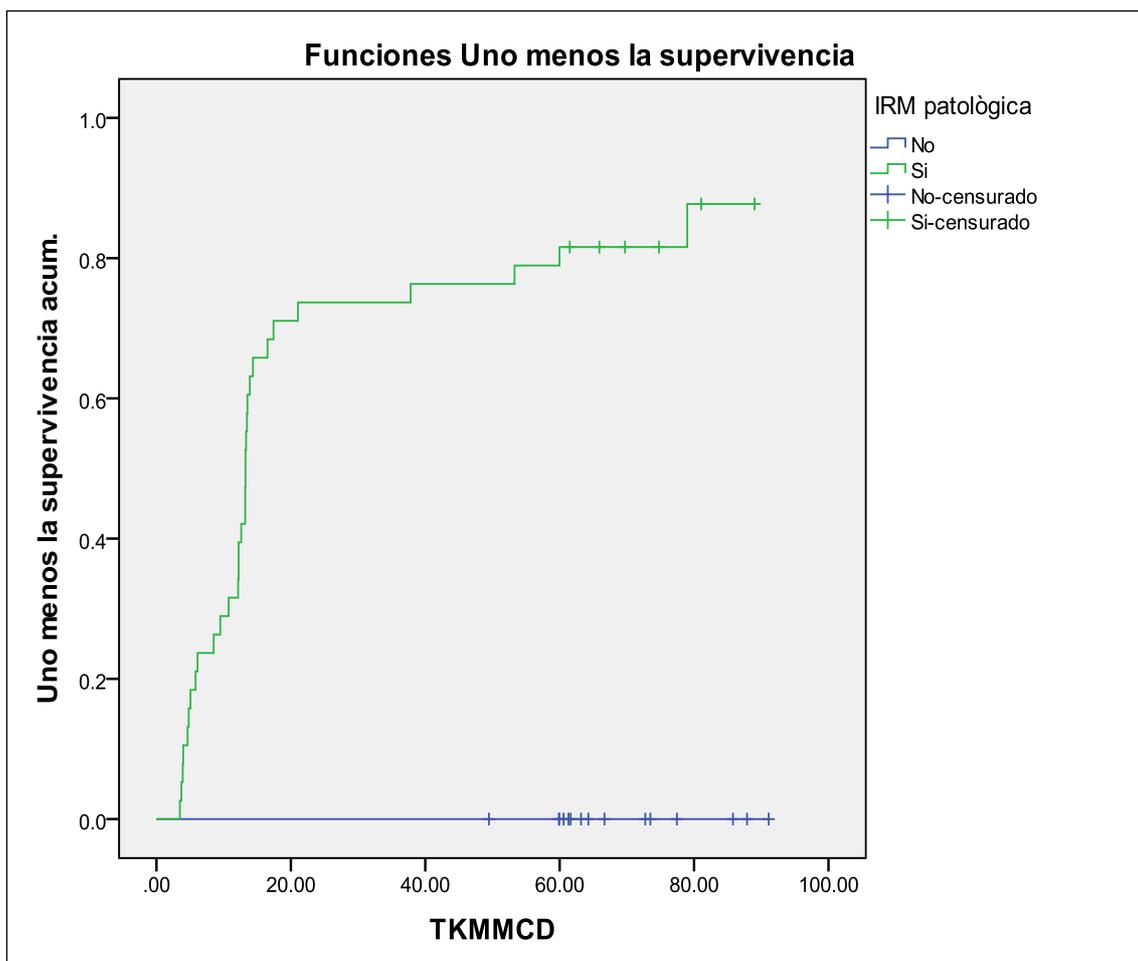


Figura 18 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes con resonancia magnética patológica en el estudio neuropsicológico.

Para acabar, los pacientes con un número mayor de criterios de Barkhof al inicio de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 22,177 meses; IC (95%): 12,207-32,147] respecto a los pacientes con ningún criterio de Barkhof [media= 81,523 meses; IC (95%): 69,035-94,010] (Figura 19).

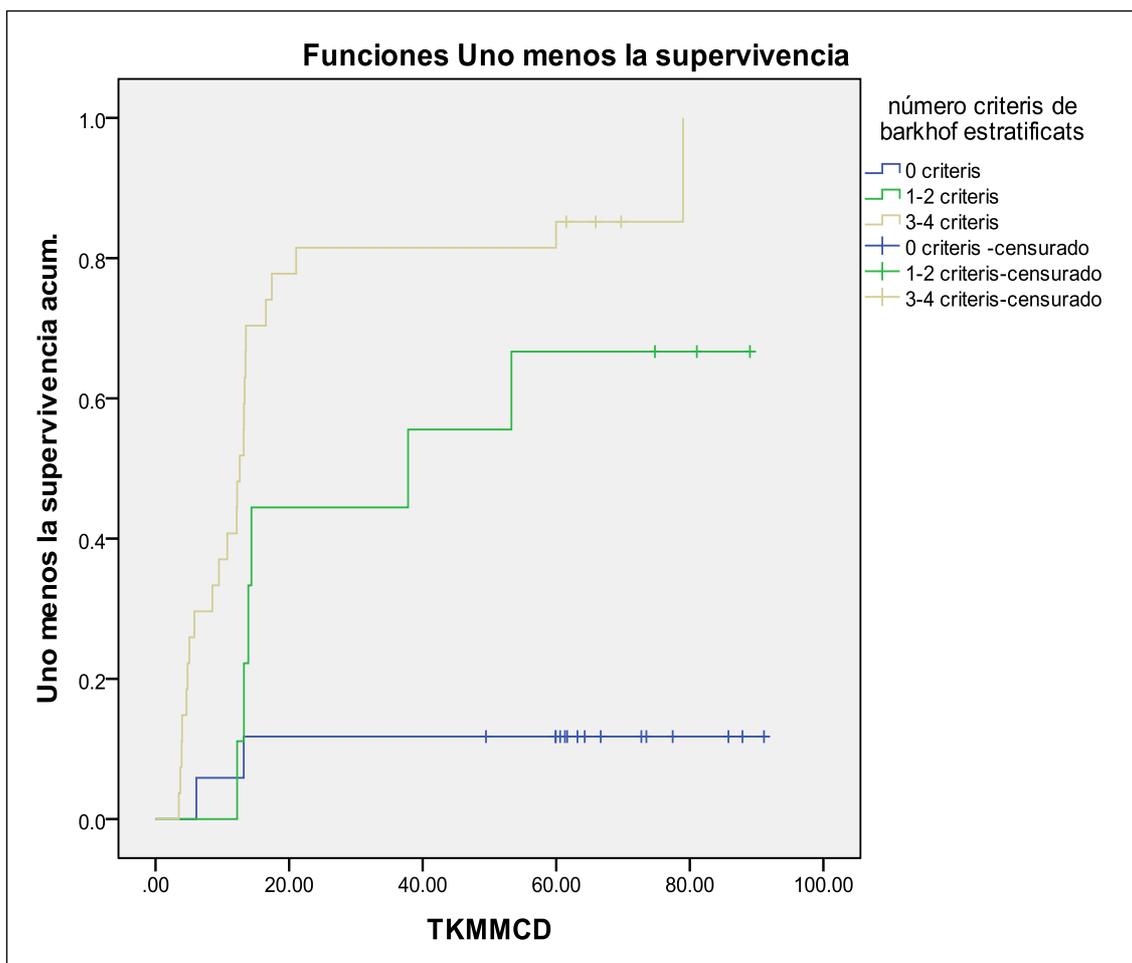


Figura 19 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald con los criterios de Barkhof de los pacientes del estudio neuropsicológico.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA con 1-2 criterios de Barkhof $X^2= 7,82$ ($p= 0,005$) y 3-4 criterios de Barkhof $X^2= 25,205$ ($p= 0,000$) respecto a los pacientes que no los cumplían. En el modelo de regresión de Cox, el tener 3-4 criterios de Barkhof se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 17,595; IC (95%): 4,099-75,518; $p= 0,000$] por McDonald.

3.2.2.2 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE
SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y LAS
VARIABLES COGNITIVAS (FALLO EN MÁS DE TRES
PRUEBAS)

En este apartado se analizan las diferencias entre los pacientes con SNA en términos de conversión a EM, según los criterios de McDonald, en función del fallo en los test. Un total de 3/ 8 (37,5%) de los pacientes con SNA que fallaron >3 test cognitivos desarrollaron una EM [media= 67,827 meses; IC (95%): 44,13-91,52], según los criterios de McDonald. Por el contrario, 29/ 45 (64,4%) de los pacientes con SNA que fallaron <3 test cognitivos desarrollaron antes una EM [media= 40,99 meses; IC (95%): 30,17-51,82], según los criterios de McDonald (Figura 20).

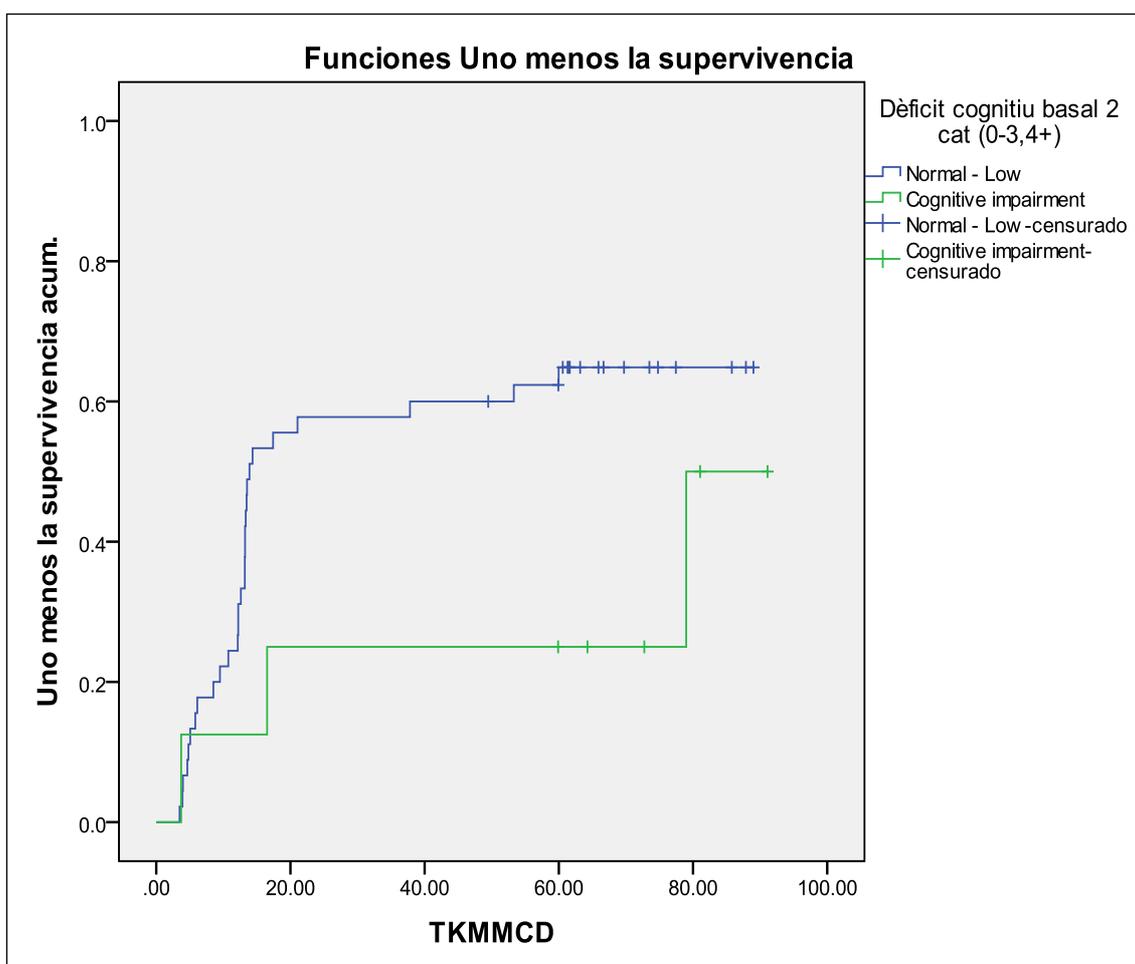


Figura 20 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes con fallo en ± 3 test cognitivos del estudio neuropsicológico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado $X^2= 2,315$ ($p= 0,128$). En el modelo de regresión de Cox, el fallar >3 test cognitivos no se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 0,406; IC (95%): gl: 1; $p= 0,141$].

Con el objetivo de identificar los factores que mejor se asociaban con la conversión a EM, según los criterios de McDonald, sólo se incluyeron en el análisis aquellas variables en las que se observó una tendencia o una relación estadísticamente significativa en el modelo de regresión lineal. Así pues, consideramos las variables demográficas (edad, género y años de estudio), clínicas (BO positivas y depresión medida a través del BDI), de imagen (1-2 o 3-4 criterios de Barkhof) y definición de déficit cognitivo (fallo en 3 o más pruebas neuropsicológicas [Tabla 6287] o fallo en más de 3 pruebas neuropsicológicas [Tabla 6388]).

En el caso de la definición del deterioro cognitivo como fallo en 3 o más pruebas, los resultados mostraron que la presencia de 1-2 ($p=0,048$) y 3-4 criterios de Barkhof ($p=0,001$) en el momento basal fueron las únicas variables predictores de conversión a EM por McDonald ([Tabla 6287]). En el caso de la definición del deterioro cognitivo como el fallo en más de 3 pruebas, hallamos que la presencia de 3-4 criterios de Barkhof ($p=0,001$) en el momento basal fueron las únicas variables predictores de conversión a EM por McDonald (Tabla 6388).

Tabla 627 Modelos finales de regresión (para deterioro cognitivo definido como fallo en 3 o más pruebas)

<i>Predictor</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p- valor</i>
Constante (0 Criterios Barkhof)	-----	-----	0,003
1-2 Criterios Barkhof	5,281	1,013-27,534	0,048
3-4 Criterios Barkhof	12,461	2,639-58,828	0,001
DC (Fallo \geq 3)	0,637	0,139-2,920	0,561
Edad	2,482	0,559-11,021	0,232
Años de estudios	1,678	0,712-3,957	0,237
Género	1,211	0,430-3,409	0,717
BO	1,792	0,717-4,482	0,212
BDI	1,029	0,982-1,079	0,231

La tabla expone las probabilidades condicionales de conversión a EM según McDonald (con el intervalo de confianza al 95%) y el p valor para cada variable independiente dentro del modelo. *Abreviaturas*: DC: Déficit Cognitivo; BO: Bandas Oligoclonales; BDI: Inventario de Depresión de Beck.

Tabla 638 Modelos finales de regresión (para deterioro cognitivo definido como fallo en más de 3 pruebas)

<i>Predictor</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p- valor</i>
Constante (0 Criterios Barkhof)			0,003
1-2 Criterios Barkhof	5,177	0,994-26,964	0,051
3-4 Criterios Barkhof	12,148	2,601-56,744	0,001
DC (Fallo > 3)	0,449	0,101-2,009	0,295
Edad	2,618	0,732-9,361	0,139
Años de Estudios	1,788	0,758-4,214	0,184
Género	1,287	0,469-3,530	0,624
BO	1,944	0,787-4,802	0,150
BDI	1,029	0,982-1,079	0,234

La tabla expone las probabilidades condicionales de conversión a EM según McDonald (con el intervalo de confianza al 95%) y el p valor para cada variable independiente dentro del modelo. *Abreviaturas:* DC: Déficit Cognitivo; BO: Bandas Oligoclonales; BDI: Inventario de Depresión de Beck.

3.2.3 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y LAS VARIABLES COGNITIVAS (DOMINIOS)

En este apartado se analizan las diferencias entre los pacientes con SNA en términos de conversión a EM, según los criterios de McDonald, en función del fallo en los dominios cognitivos (tiempo de reacción, atención y velocidad de procesamiento de la información, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales y funciones motoras). Proseguiremos a describir cada uno de los dominios a continuación.

3.2.3.1 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE
SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/ NO
FALLO EN TIEMPO DE REACCIÓN

Un total de 6/ 12 (50%) de los pacientes con SNA que fallaron en tareas de tiempo de reacción desarrollaron una EM al cabo de [media=46,660 meses; IC (95%): 27,069-66,251]. Por el contrario, 25/ 40 (62,5%) de los pacientes que no fallaron en tiempo de reacción convirtieron antes a EM [media=44,546 meses; IC (95%): 32,801-56,290], según los criterios de McDonald (Figura 21).

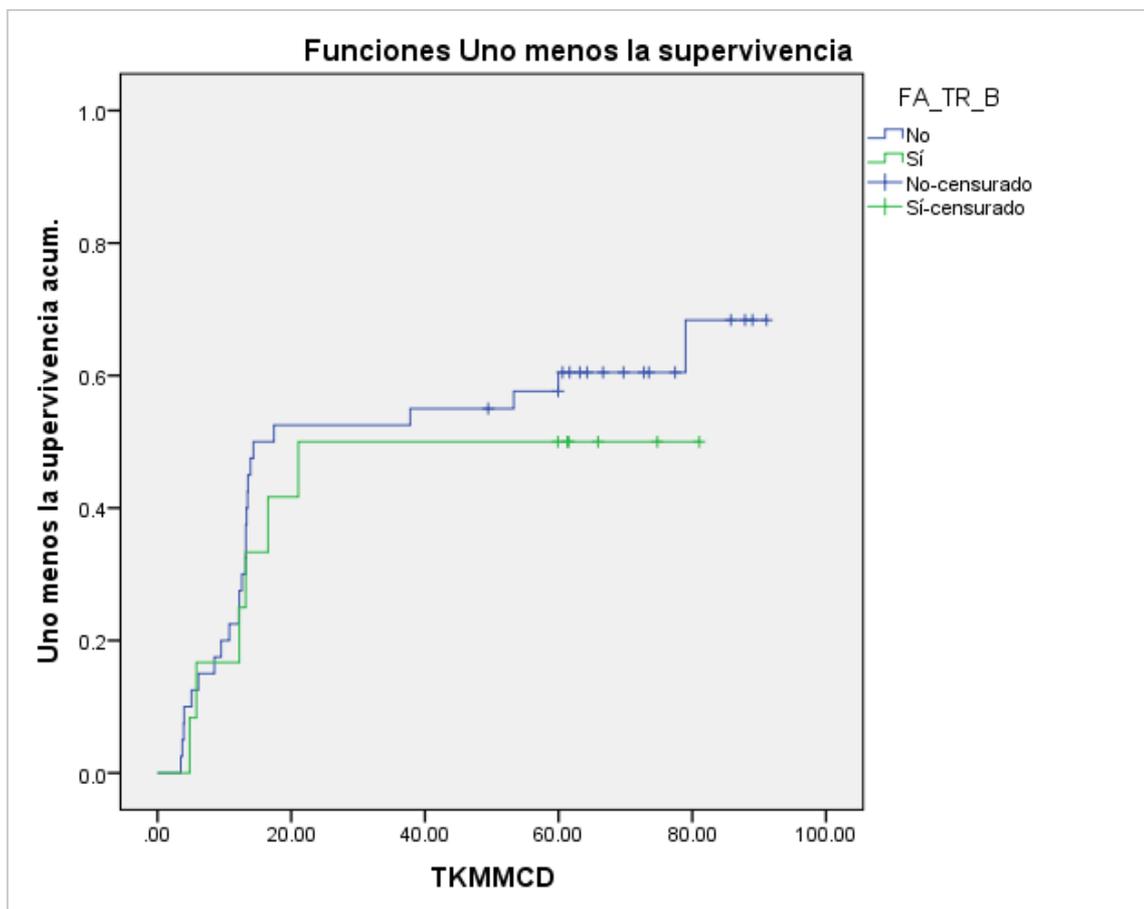


Figura 21 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de tiempo de reacción en el estudio neuropsicológico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron o no en el dominio de tiempo de reacción $X^2= 0,420$ ($p= 0,517$).

3.2.3.2 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE
SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/ NO
FALLO EN ATENCIÓN Y VELOCIDAD DE
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.

Un total de 2/ 5 (40%) de los pacientes con SNA que fallaron en tareas de atención y velocidad de procesamiento de la información desarrollaron una EM al cabo de [media=48,912 meses; IC (95%): 20,921-76,904]. En contraposición, unos 30/ 48 (62,5%) de los pacientes que no fallaron convirtieron antes a EM [media=44,050 meses; IC (95%): 33,277-54,823], según los criterios de McDonald (Figura 22).

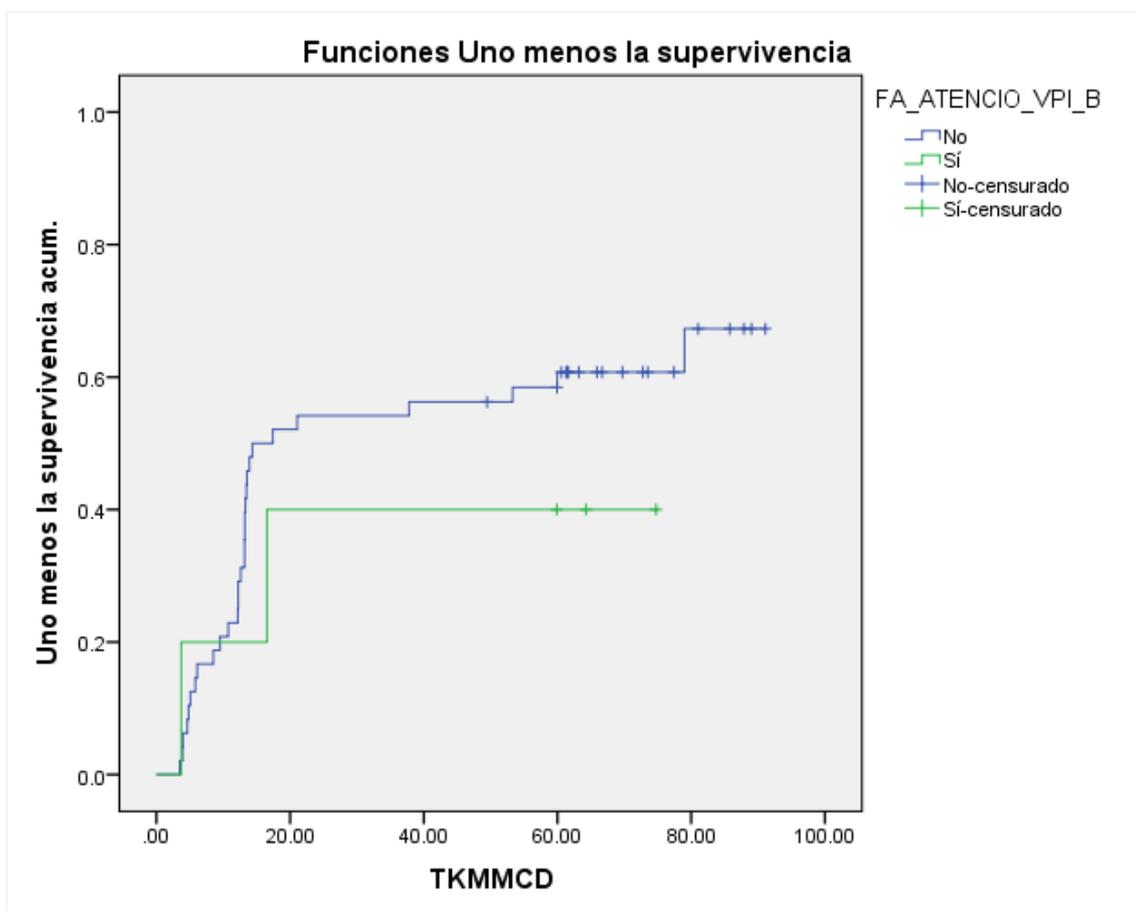


Figura 22 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallaron o no en el dominio de atención y velocidad de procesamiento de la información en el estudio neuropsicológico.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron o no en el dominio de atención y velocidad de procesamiento de la información $X^2= 0,555$ ($p= 0,456$).

3.2.3.3 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/ NO FALLO EN MEMORIA

Un total de 4/ 5 (80%) de los pacientes con SNA que fallaron en tareas de memoria desarrollaron una EM [media=41,748 meses; IC (95%): 10,875-72,621]. En contraposición, 28/ 48 (58,3%) de los pacientes sin fallos en memoria convirtieron más tarde a EM [media=46,110 meses; IC (95%): 34,996-57,225], según los criterios de McDonald (Figura 23).

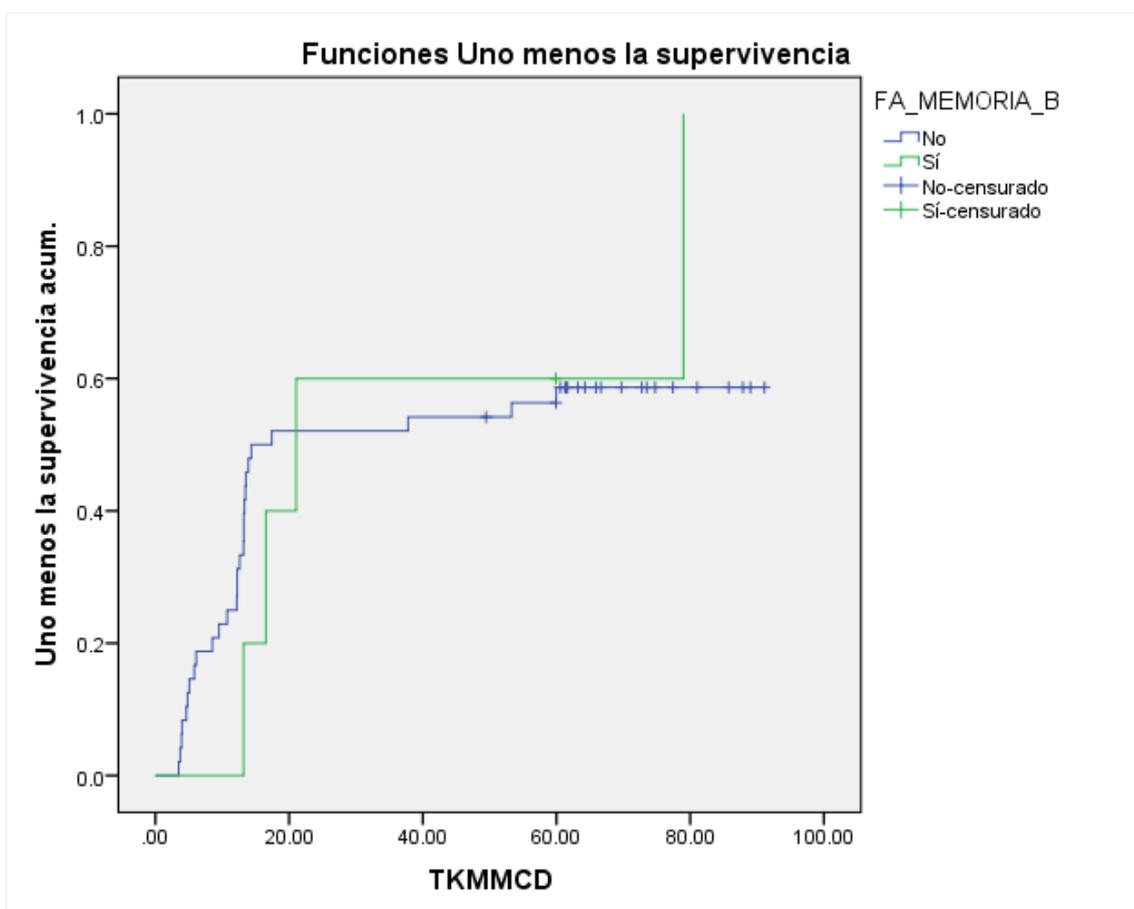


Figura 23 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de memoria en el estudio neuropsicológico.

Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron en memoria respecto a los que no lo hicieron $X^2= 0,033$ ($p= 0,855$).

3.2.3.4 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/ NO FALLO EN LENGUAJE

Un total de 5/ 10 (50%) de los pacientes con SNA que fallaron en el dominio de lenguaje desarrollaron una EM [media=53,168 meses; IC (95%): 29,979-76,356]. Por el contrario, unos 27/ 43 (62,7%) de los pacientes sin fallos en lenguaje convirtieron antes a EM [media=43,379 meses; IC (95%): 32,012-54,747], según los criterios de McDonald (Figura 24).

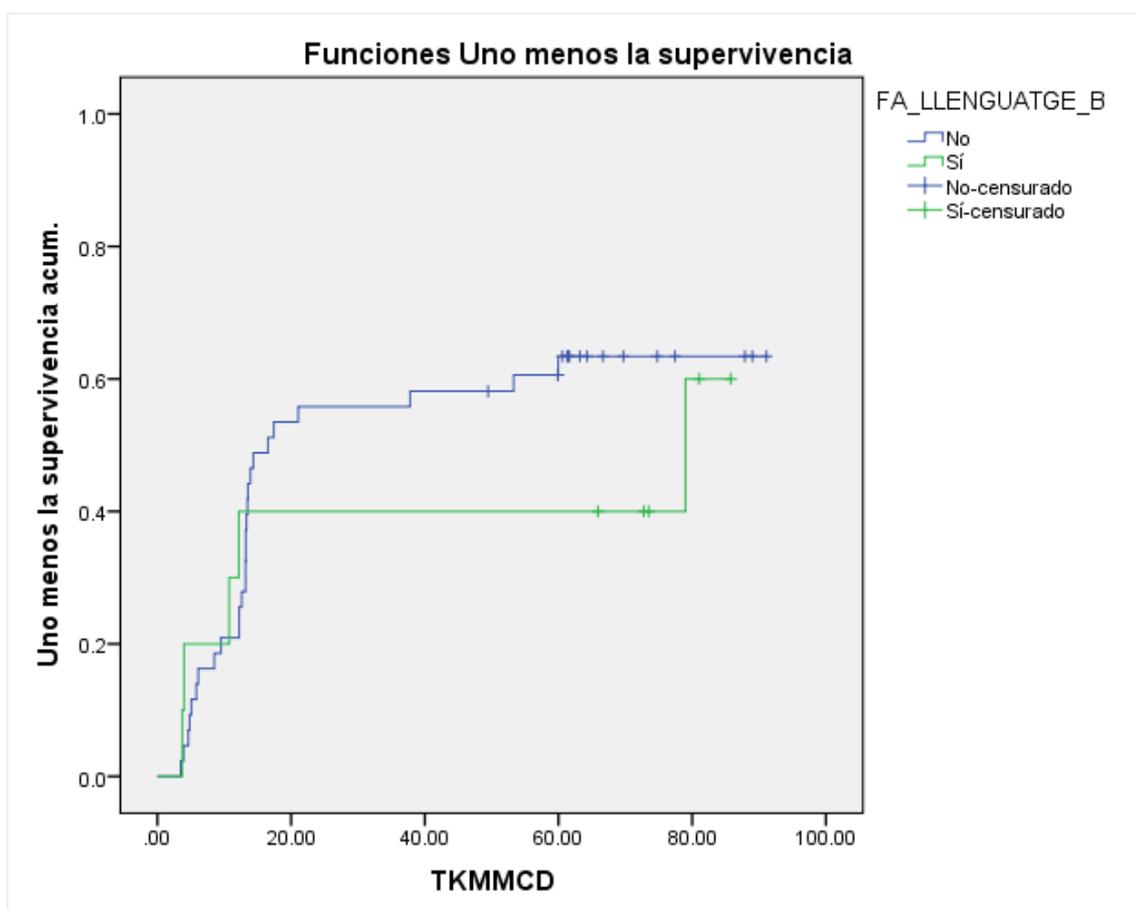


Figura 24 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de lenguaje en el estudio neuropsicológico.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron o no en el dominio de lenguaje $X^2=0,385$ ($p=0,535$).

3.2.3.5 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/NO FALLO EN FUNCIONES EJECUTIVAS

Un total de 4/ 9 (44,4%) de los pacientes con SNA que fallaron en funciones ejecutivas desarrollaron una EM [media=60,853 meses; IC (95%): 36,159-85,547] más tarde respecto a los 28/ 44 (63,6%) de los pacientes con las funciones ejecutivas intactas [media=41,762 meses; IC (95%): 30,818-52,706] (Figura 25).

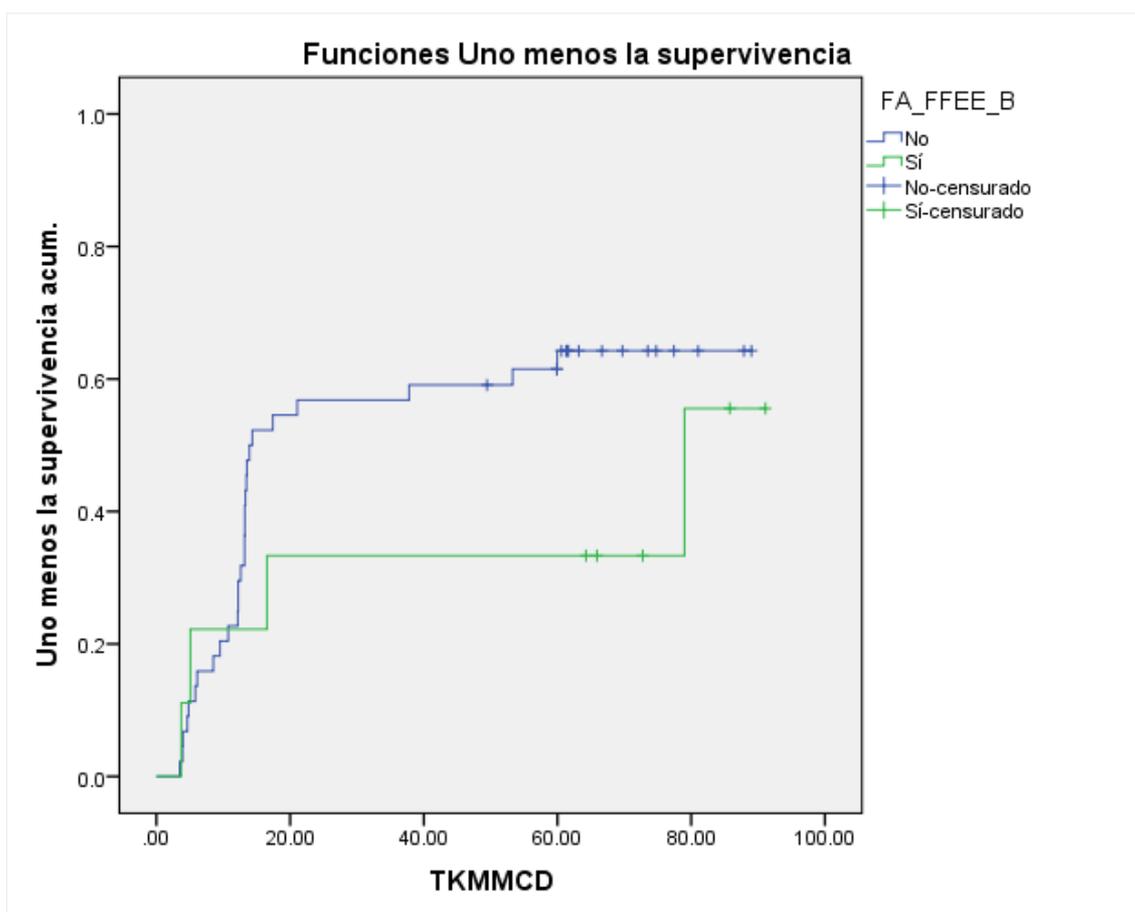


Figura 25 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de funciones ejecutivas en el estudio neuropsicológico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron o no en el dominio de funciones ejecutivas $X^2= 1,308$ ($p= 0,253$).

3.2.3.6 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/ NO FALLO EN HABILIDADES VISUOESPACIALES

Un total de 1/ 2 (50%) de los pacientes con SNA que fallaron en habilidades visuoespaciales desarrollaron una EM al cabo de [media=42,267 meses; IC (95%): 0,000-96,019]. Por el contrario, unos 31/ 51 (60,7%) de los pacientes sin fallos en habilidades visuoespaciales convirtieron más tarde a EM [media=45,092 meses; IC (95%): 34,611-55,573], según los criterios de McDonald (Figura 26).

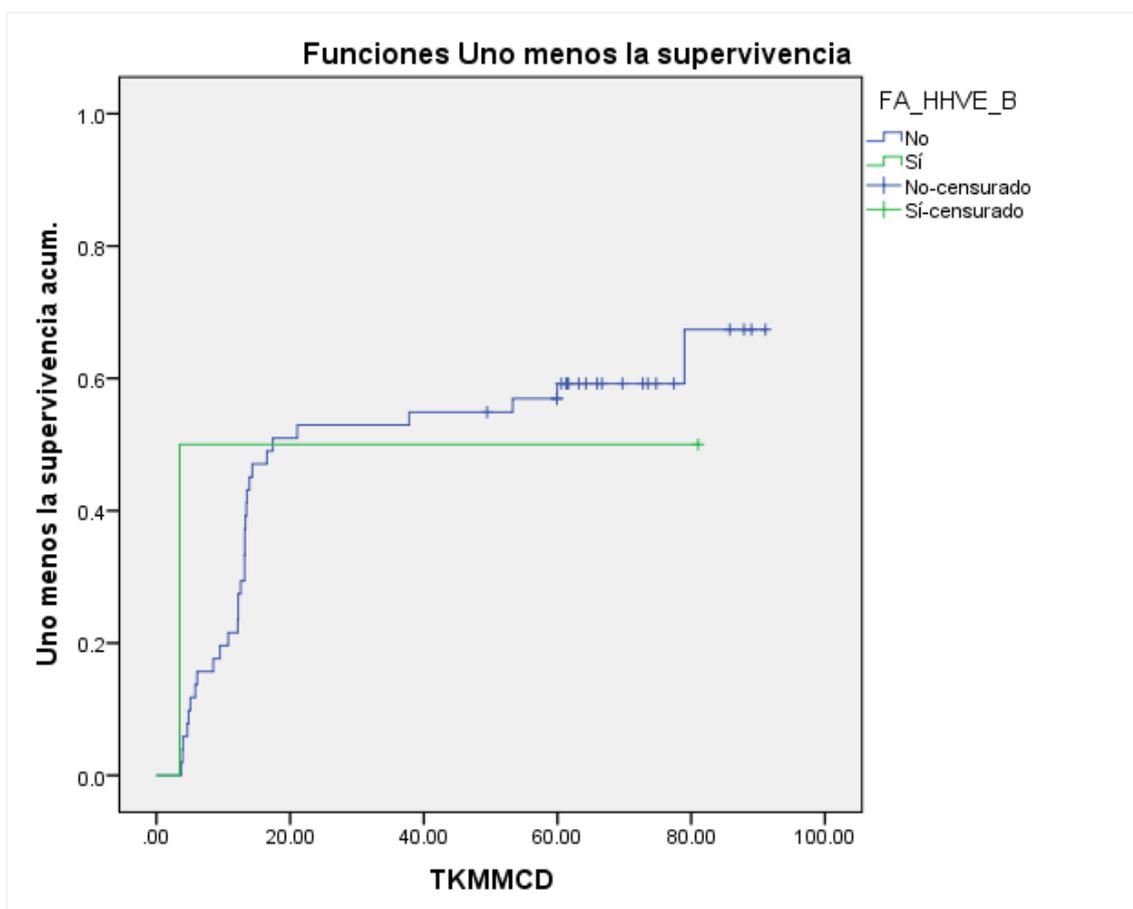


Figura 26 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de habilidades visuoespaciales en el estudio neuropsicológico.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron o no en el dominio de habilidades visuoespaciales $X^2= 0,003$ ($p= 0,954$).

3.2.3.7 CONVERSIÓN CLÍNICA A ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEGÚN LOS CRITERIOS DE MCDONALD Y FALLO/ NO FALLO EN FUNCIONES MOTORAS

Un total de 1/ 4 (25%) de los pacientes con SNA que fallaron en tareas motoras convirtieron a EM al cabo de [media=57,536 meses; IC (95%): 28,272-86,800]. En cambio, unos 31/ 49 (63,2%) de los pacientes sin fallos en las funciones motoras desarrollaron antes una EM [media=43,445 meses; IC (95%): 32,824-54,067], según los criterios de McDonald (Figura 27).

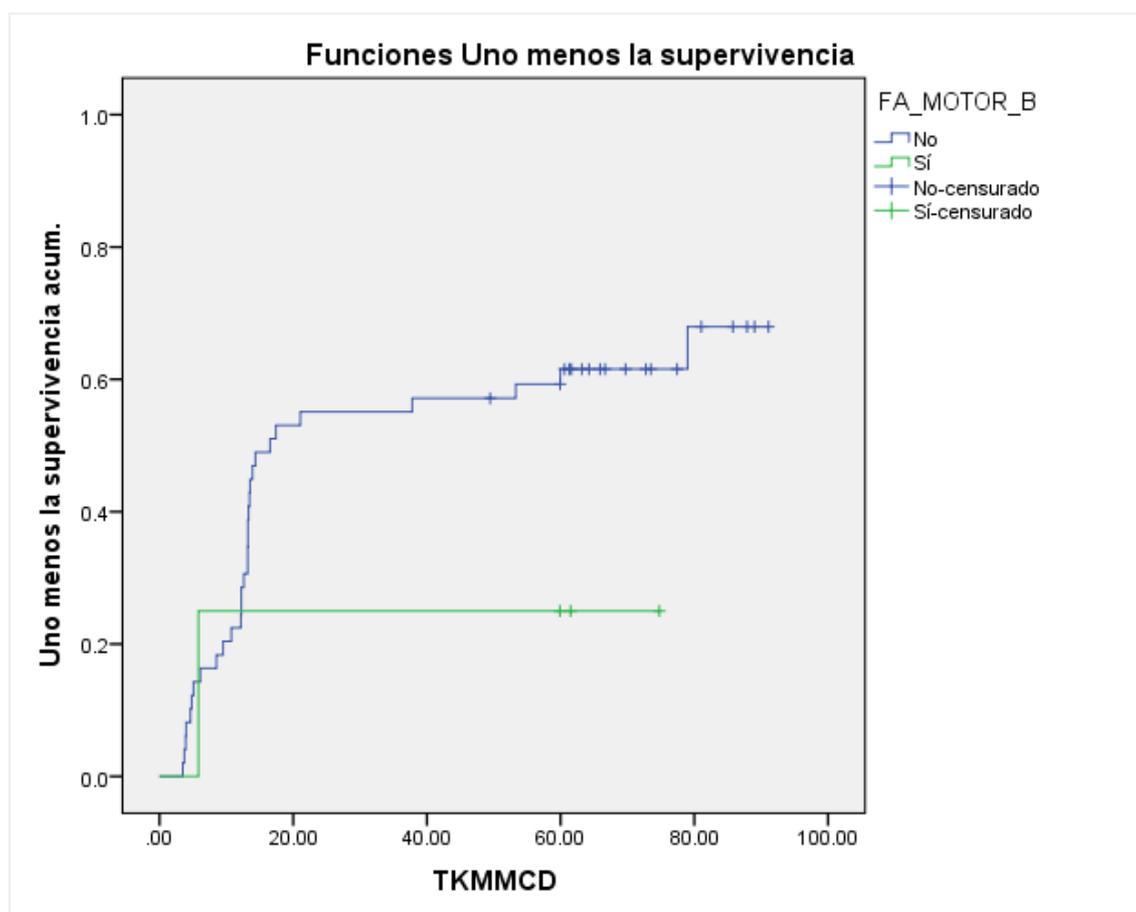


Figura 27 Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) por McDonald de los pacientes que fallan y no fallan en el dominio de funciones motoras en el estudio neuropsicológico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión a EM entre los pacientes que fallaron o no en funciones motoras $X^2= 1,211$ ($p= 0,271$).

4 RESULTADOS MÁS RELEVANTES

La siguiente tabla resume los resultados más relevantes.

Tabla 649 Resumen de los resultados más relevantes

➤ ESTUDIO BASAL
➤ Al realizar el análisis comparativo entre pacientes y controles, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en velocidad motora, medida a través del test de Finger Tapping en la mano dominante ($p=0,008$) pero no en la mano no dominante ($p=0,101$). Los resultados en el test de Finger Tapping indicaron cierta lentitud en la velocidad motora para los pacientes con SNA comparados con los sujetos sanos. No se observaron diferencias en la comparación del resto de medidas motoras.
➤ Al realizar el análisis comparativo entre pacientes y controles, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el subtest del CALCAP relacionado con la discriminación de formas ($p= 0,017$). Los resultados en el subtest de discriminación de formas indicaron peor puntuación para los pacientes con SNA comparados con los sujetos sanos aunque los percentiles se hallaron dentro de los límites de la normalidad. No se observaron diferencias significativas en ningún otro de los test cognitivos.
➤ La prevalencia de alteración cognitiva (definida como fallo en más de 3 de los tests de cognición) se estimó alrededor del 15% (8/ 53) en los pacientes con SNA y del 8,3% (2/ 24) en los sujetos sanos en nuestro estudio.
➤ En el análisis de la fiabilidad de los tests para detectar el déficit cognitivo, el CALCAP, el Trail Making Test y el Wisconsin Card Sorting Test se presentaron como las pruebas diagnósticas con mayor sensibilidad (87,5%, 75% y 75%, respectivamente) mientras el SDMT y el test de los animales tuvieron mayor especificidad (100% en ambos casos).
➤ Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado en el momento basal en tareas de atención y velocidad de procesamiento de la información ($p=0,001$), pruebas de memoria ($p=0,020$), tareas de lenguaje ($p=0,033$) y pruebas de funcionamiento ejecutivo ($p=0,000$). .

- | |
|--|
| <p>➤ No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA y RM normal o patológica y el grupo control en las distintas tareas cognitivas; a excepción del CALCAP ($p=0,018$) y del Stroop ($p=0,017$).</p> |
| <p>➤ Para determinar si los grupos de pacientes con y sin alteración cognitiva eran equiparables, se realizó un análisis comparativo de las variables demográficas entre ambos grupos. Se observaron diferencias significativas en los años de estudio ($p=0,006$).</p> |

Resumen de los resultados más relevantes (cont)

<p>➤ ESTUDIO BASAL (cont)</p>
<p>➤ No hallamos relación entre el trastorno cognitivo y las alteraciones de la RM convencional y no convencional</p>
<p>➤ ESTUDIO A LOS 12 MESES</p>
<p>➤ En el análisis realizado a los 12 meses, se perdieron los datos de 7 pacientes, por lo que contamos con 46 casos. Observamos que 20 pacientes con SNA (43,5%) mejoraron su rendimiento cognitivo, 20 (43%) no experimentaron cambios y 6 (13%) empeoraron en la ejecución de las pruebas.</p>
<p>➤ El estado de ánimo de los pacientes mejoró de forma significativa al observarse una disminución de las puntuaciones, tanto en el BDI como en el HADS, entre las evaluaciones realizadas en el momento basal y a los 12 meses, aunque en ambos casos las puntuaciones se hallaron dentro de los límites de la normalidad.</p>
<p>➤ Con respecto a las medidas motoras, las puntuaciones en el 9HPT y en tiempo de reacción simple del CALCAP mejoraron de forma estadísticamente significativa en el estudio longitudinal. Asimismo, las puntuaciones de los pacientes en el Test de Finger tapping mostraron un aumento significativo del rendimiento obtenido con ambas manos.</p>
<p>➤ Se halló una clara mejoría en el SDMT con significación estadística ($p=0,009$) al cabo de un año.</p>
<p>➤ Se observó mejora estadísticamente significativa en los percentiles referentes a la denominación de colores ($p=0,001$) y denominación de colores con interferencia ($p=0,018$) del test de Stroop y en el cálculo de la puntuación de interferencia, al cabo de un año.</p>
<p>➤ Se halló un descenso estadísticamente significativo del rendimiento obtenido en memoria verbal inmediata ($p=0,002$) y en el aprendizaje del listado de quince palabras ($p=0,015$), al cabo de un año.</p>
<p>➤ Tras 12 meses, se observó que los pacientes obtuvieron una peor ejecución en la copia de la Figura compleja de Rey, aunque las puntuaciones se hallaron dentro de la normalidad; sin embargo, mejoraron claramente en el recuerdo del dibujo (memoria visual tras inferencia; $p=0,000$).</p>
<p>➤ Se halló una mejora estadísticamente significativa a los 12 meses en el test de Benton ($p=0,029$), que mide percepción visuoespacial.</p>

Resumen de los resultados más relevantes (cont)

➤ ESTUDIO A LOS 12 MESES (cont)
➤ Observamos que la fluidez verbal por consigna fonética mejoró significativamente ($p=0,029$), al cabo de un año.
➤ Al analizar los cambios al cabo de un año en la ejecución del WCST, vimos que los pacientes mejoraron sus puntuaciones en la condición de respuestas perseverativas ($p=0,003$), errores perseverativos ($p=0,002$) y categorías completas ($p=0,028$) de forma estadísticamente significativa.
➤ Para evaluar los cambios desde el momento basal hasta los 12 meses, se compararon los fallos en cada uno de los dominios cognitivos. Hallamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,031$) en la proporción de pacientes que fallaron el dominio del lenguaje siendo menor a los 12 meses respecto a la evaluación inicial.
➤ A los 12 meses, las pruebas con mayor sensibilidad para detectar el deterioro cognitivo fueron el CalCAP y el PASAT 3" and 2" (83,3%, 100% y 83,3%) y las pruebas que demostraron una alta especificidad, alcanzando un valor del 100% fueron el SDMT, Stroop, Animales y Benton.
➤ Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado ($p=0,000$) en tareas de atención y velocidad de procesamiento de la información.
➤ El análisis de comparación de medias de las medidas de RM convencional mostró una leve disminución de la fracción de parénquima cerebral estadísticamente significativa ($p=0,001$) de los pacientes con SNA, a los 12 meses.
➤ El análisis de comparación de medias de las medidas de RM convencional mostró una leve disminución de la fracción de sustancia gris estadísticamente significativa ($p<0,001$) de los pacientes con SNA, a los 12 meses.

Resumen de los resultados más relevantes (cont)

▶ ANÁLISIS PREDICTIVO 12 MESES
▶ Según los criterios de McDonald, un total de 1/ 3 (33,3%) de los pacientes con SNA que fallaron >3 test (rendimiento cognitivo alterado) desarrollaron una EM [media= 10,964 meses; IC (95%): 9,06-12,86]. En cambio, un total de 2/ 3 (66,6%) de los pacientes con SNA que fallaron <3 test (rendimiento cognitivo normal) convirtieron a EM [media= 10,54 meses; IC (95%): 9,72-11,36].
▶ No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA con un rendimiento cognitivo normal $X^2= 0,432$ ($p= 0,511$) y alterado en la conversión a EM, tras 12 meses de seguimiento.
▶ Tras comparar el número de criterios de Barkhof de los pacientes con SNA, hallamos diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con un rendimiento cognitivo normal $X^2= 8,418$ ($p= 0,015$), que convirtieron antes de los 12 meses, respecto a los que lo hicieron posteriormente. No se observaron diferencias en el grupo de pacientes con un rendimiento cognitivo alterado $X^2= 1,905$ ($p= 0,386$); debido, en parte, al escaso número de casos.
▶ ANÁLISIS PREDICTIVO 60 MESES
▶ Un total de 32/ 53 (60,4%) de los pacientes con SNA que participaron en el estudio neuropsicológico desarrollaron una EM [mediana= 17,413 meses; IC (95%): 0-57,677], según los criterios de McDonald. Los pacientes con síndromes medulares como debut de la enfermedad desarrollaron antes una EM [media= 36,05 meses; IC (95%): 11,46-60,64] respecto a los pacientes con neuritis ópticas [media= 53,03 meses; IC (95%): 36,83-69,22]. Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la conversión de los pacientes a EM, $X^2= 1,380$ ($p= 0,710$), teniendo en cuenta la topografía de los pacientes con SNA.
▶ En el modelo de regresión de Cox, la presencia de BO se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 3,13; IC (95%): 1,379-7,122; $p= 0,006$] por McDonald.
▶ En el modelo de regresión de Cox, el tener la resonancia magnética patológica se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 52,57; IC (95%): 2,78-993,93; $p= 0,008$] por McDonald
▶ En el modelo de regresión de Cox, el tener 3-4 criterios de Barkhof se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 17,595; IC (95%): 4,099-75,518; $p= 0,000$] por McDonald.

Resumen de los resultados más relevantes (cont)

▶ ANÁLISIS PREDICTIVO 60 MESES
▶ Un total de 3/ 8 (37,5%) de los pacientes con SNA que fallaron >3 test (rendimiento cognitivo alterado) desarrollaron una EM [media= 67,827 meses; IC (95%): 44,13-91,52], según los criterios de McDonald. Por el contrario, 29/ 45 (64,4%) de los pacientes con SNA que fallaron <3 test (rendimiento cognitivo normal) desarrollaron antes una EM [media= 40,99 meses; IC (95%): 30,17-51,82]. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un rendimiento cognitivo normal o alterado $X^2= 2,315$ ($p= 0,128$).
▶ En el modelo de regresión de Cox, el fallar >3 test cognitivos no se asoció con un mayor incremento del riesgo a desarrollar EM [OR: 0,406; IC (95%): gl: 1; $p= 0,141$].
▶ Los modelos finales de regresión mostraron que la presencia de 1-2 ($p=0,048$) y 3-4 criterios de Barkhof ($p=0,001$) en el momento basal fueron las únicas variables predictoras de conversión a EM por McDonald.
▶ Tras comparar los datos clínicos y de neuroimagen de los pacientes con BO positivas y RM patológica 23/ 34 (67,6%) respecto a los que presentaron BO negativas y RM normal 11/ 34 (32,3%), observamos diferencias estadísticamente significativas $X^2= 8,236$ ($p= 0,006$) siendo mayor la proporción de pacientes con resultados anormales en la determinación de las bandas y en el análisis de resonancia magnética.
▶ Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con RM normal o patológica y el cumplimiento de los criterios de Barkhof $X^2= 44,303$ ($p= 0,000$). Un total de 27/ 38 (71%) de los pacientes con RM patológica cumplieron 3-4 criterios de Barkhof.

IV DISCUSIÓN

Hasta la fecha, el estudio de la discapacidad física, como consecuencia del diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), ha recibido más atención que otros aspectos más sutiles como el deterioro cognitivo. No obstante, se reconoce, cada vez más, que el deterioro cognitivo puede desempeñar un papel importante en la enfermedad (Langdon, 2011). Aunque no sea tan visible de entrada como los efectos físicos, el deterioro cognitivo se asocia con una peor calidad de vida (Mitchell y cols., 2005) y puede influir de forma significativa en la capacidad para mantener un empleo (Honarmand y cols., 2011) entre otros muchos problemas. Por este motivo, los ensayos clínicos con nuevos fármacos incluyen cada vez más medidas cognitivas. Es más, el MSFC, una medida compuesta que pretende valorar no sólo la capacidad de ambulación sino también la destreza manual y la cognición, incluye el PASAT (Fischer y cols., 1999). No obstante, a diferencia de las medidas de discapacidad física, existe una falta de consenso en cómo se debe valorar el deterioro cognitivo, tal y como se desprende de la revisión bibliográfica realizada en el marco teórico. En el caso de pacientes con SNA, son muchos los trabajos que apuntan a que un deterioro cognitivo puede estar presente ya en fases tempranas de la enfermedad. No obstante, la falta de acuerdo y las discrepancias en este caso todavía son más evidentes.

En este sentido, y como objetivo general, este proyecto de tesis pretende contribuir a la comprensión del deterioro cognitivo en pacientes con SNA. Más concretamente, el presente estudio se propone tres propósitos fundamentales. En primer lugar, identificar la prevalencia de deterioro cognitivo en SNA en nuestro medio ya que, aún existe debate sobre la prevalencia del deterioro cognitivo entre pacientes con SNA, con cifras que oscilan desde 14% hasta el 57%, según las definiciones utilizadas y las características de la muestra. Otro propósito es estudiar el cambio de la función cognitiva de los pacientes con SNA a lo largo del tiempo. Del mismo modo que existen factores predictivos en la conversión a EM, queremos identificar aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar trastorno cognitivo para quizás implementar una intervención terapéutica. Por último, el tratamiento precoz en pacientes con SNA tiene como objetivo principal retrasar la conversión a EMCD y se ha

demostrado que la administración de fármacos modificadores de la enfermedad tales como el interferón (Kappos y cols., 2006; Kappos y cols., 2009) y el acetato de glatirameró puede ser efectivo en este sentido (Comi y cols., 2009). El trabajo de Zipoli y cols. (2010) es de interés ya que claramente demuestra que la presencia de deterioro cognitivo puede ser predictivo de la conversión a EMCD. Sin embargo, dado el número relativamente reducido de pacientes y la heterogeneidad de los SNA, convendría validar estos resultados en otra muestra de pacientes con SNA.

En este proyecto se investigó el perfil de afectación neuropsicológica de pacientes SNA sugestivos de EM a partir de un amplio protocolo de evaluación, a la vez que se recogieron variables clínicas y de resonancia magnética para completar el estudio. Dicho perfil se comparó con el de un grupo de sujetos sanos, cuidadosamente seleccionados. En segundo lugar, se ha investigado la evolución de los pacientes al cabo de un año de seguimiento en los resultados neuropsicológicos y en las variables clínicas y de RM. En tercer lugar, se ha estudiado la conversión de estos pacientes con SNA a EM con un periodo de seguimiento de hasta 5 años, en función de las variables cognitivas, clínicas y de neuroimagen con el fin de identificar factores predictivos de dicha conversión.

La elección de las pruebas neuropsicológicas más sensibles y específicas para la evaluación de las alteraciones cognitivas en pacientes con EM es motivo de debate hoy en día. De hecho, la falta de consenso sobre qué pruebas son las que mejor definen el deterioro cognitivo puede explicar la variabilidad en los métodos utilizados en trabajos anteriores. Hemos elegido en nuestro proyecto de investigación aquellas pruebas clásicas utilizadas con frecuencia en la bibliografía sobre la cognición en EM y que se ajustaron a una serie de factores como por ejemplo si la prueba ofrecía una valoración estandarizada, si se disponía de datos normativos, si tenía un efecto techo/suelo mínimo, si tenía equivalentes alternativos (para minimizar el efecto de aprendizaje) y, por último, si era fácil de administrar.

En el caso de la medición del tiempo de reacción y la velocidad de procesamiento de la información, hemos utilizado el PASAT, una prueba ampliamente aceptada en el campo de la EM y que, como se indica más arriba, forma parte del MSFC (Fischer y cols., 1999). Otro test de este dominio incluido

en nuestro estudio es el SDMT, un candidato a sustituir al PASAT en el MSFC (Drake y cols., 2010). Ambas pruebas forman parte del MACFIMS (Benedict y cols., 2002). Para el estudio del tiempo de reacción y velocidad de procesamiento también incluimos algunos subtest del CALCAP (*California Computerized Assessment Package*), que pueden proporcionar más información. No tenemos constancia del uso de este test en pacientes con SNA y tampoco se ha usado ampliamente en pacientes con EM (Fischer y cols., 2000). No obstante, los test informatizados ofrecen potencialmente una mayor estandarización, la medición de los tiempos de reacción son más exactos, y existe la posibilidad de obtener una puntuación de forma más rápida y precisa.

Además de la falta de consenso sobre qué pruebas se deben incluir dentro de una valoración neuropsicológica, no existe tampoco una definición única aceptada de deterioro cognitivo. Por lo general, un resultado anormal en una prueba determinada se define con referencia a datos normativos obtenidos en una muestra representativa de individuos sanos (preferiblemente apareados según datos demográficos). Un resultado, en este caso, puede definirse como anormal si está a más de un determinado número de desviaciones estándar de la media o, considerando otra forma de definición de alteración cognitiva, si está en un determinado percentil, generalmente por debajo del percentil 5, de la distribución normal. Según este planteamiento, que es el que se ha utilizado en el presente trabajo, uno de cada veinte individuos sanos obtendría una puntuación que se consideraría anormal. La mayoría de los trabajos neuropsicológicos en la EM y SNA definen el deterioro cognitivo como el fallo (es decir, resultado anormal) en un determinado número de pruebas (o a veces fallos en determinados dominios). Este número generalmente dependerá del número de pruebas incluidas en la valoración neuropsicológica; cuantas más pruebas, más serán los fallos para indicar deterioro cognitivo ya que existe una mayor probabilidad de fallos aleatorios. En el presente trabajo, barajamos diferentes definiciones de deterioro cognitivo; sin embargo, finalmente elegimos el fallo en más de tres de las pruebas administradas para la gran mayoría de los análisis, que presentamos en esta tesis; aunque, en algunos casos, también evaluamos el efecto de utilizar otras definiciones (por ejemplo, el fallo en tres o más pruebas).

A continuación, se comentan los resultados hallados, discutiendo su interpretación y relacionándolos con los obtenidos en la literatura por otros autores. Como ya se ha comentado, es una tarea compleja, ya que disponemos de numerosos trabajos, a veces contradictorios, sobre el resultado en los diferentes instrumentos de evaluación cognitiva utilizados. Dichas discrepancias se producen por emplear diferentes metodologías en la selección de pacientes (en algunos casos se entremezclan pacientes de diferente curso clínico), en el tamaño de la muestra, en incluir o excluir un grupo control de referencia, en el tipo de pruebas administradas y su protocolo y en las definiciones de deterioro cognitivo.

1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA Y SUS CARACTERÍSTICAS

Con tal de poder conseguir los objetivos mencionados y comparar nuestros resultados con los de otros autores, es importante caracterizar la muestra de pacientes de forma detallada y meticulosa. En este caso, nuestra cohorte de pacientes estuvo formada por 53 pacientes con SNA no seleccionados, que accedieron a participar en un estudio neuropsicológico, llevado a cabo en nuestro centro durante el periodo comprendido entre 2002-2004. Los pacientes se reclutaron de forma consecutiva, es decir, a cada paciente que acudió al centro con SNA, se le preguntó si quería participar. Al tener datos sobre los pacientes que no participaron, podemos comparar las características de los pacientes que accedieron a participar y los que no. Esta comparación no mostró diferencias significativas en cuanto a datos demográficos, clínicos o de imagen, así podemos afirmar que el hecho de participar o no en el estudio no parece seleccionar a un determinado perfil de paciente. Por lo general, otros trabajos de pacientes con SNA, no especifican los detalles de los pacientes que se negaron a participar, con lo que no se puede evaluar si sus muestras fueron representativas de todos los pacientes con SNA, que acudieron al centro de estudio.

El perfil de nuestros participantes fue parecido a lo esperado en una muestra de pacientes con SNA en cuanto a: la edad de presentación, el síntoma de presentación, la presencia de BO y la diseminación en espacio. Por ejemplo, en el estudio de Zipoli y cols. (2010), la edad media de sus pacientes fue de 33 años comparado con 31 años en nuestra investigación. El síntoma de

presentación más común en su estudio, como en el nuestro, fue la neuritis óptica aunque con menos frecuencia (el 25% en su trabajo frente al 40% en nuestra investigación). En el caso del estudio de Feillet y cols. (2007), todos los pacientes cumplieron con los criterios de diseminación en espacio de acuerdo con los criterios de McDonald (McDonald y cols., 2001). En nuestro trabajo, el 37% no cumplió ningún criterio de Barkhoff, lo que apunta a una falta de diseminación en espacio y una probabilidad menor de convertir a EM. Asimismo, al incluir pacientes sin ningún criterio de Barkhoff, se amplía el abanico de pacientes y por lo tanto aumenta la probabilidad de hallar diferencias entre grupos.

La selección del grupo control tiene que efectuarse con cierto cuidado para poder extraer conclusiones válidas. No fue tarea fácil encontrar voluntarios dispuestos a ser evaluados a través de una batería de test neuropsicológicos (cuya duración estimada de su administración es de aproximadamente tres horas). Es más, aunque muchos familiares sanos, de los pacientes incluidos en nuestra investigación, estaban dispuestos a participar, finalmente fueron excluidos teniendo en cuenta el componente genético de la enfermedad. En última instancia, se pudo incluir un grupo control bien apareado con la muestra de pacientes estudiados ya que no se detectaron diferencias en las variables sociodemográficas estadísticamente significativas entre el grupo de casos y sujetos sanos.

2 ESTUDIO TRANSVERSAL

2.1 COMPARACIÓN DE PACIENTES CON SNA CON SUJETOS CONTROL

Antes de evaluar los resultados de las pruebas neuropsicológicas, analizaremos la comparación de otras variables del estudio. Como es de esperar, no hubo diferencias significativas entre pacientes y controles en cuanto a los datos demográficos. En el caso de variables como las puntuaciones en las escalas que miden el estado de ánimo y la inteligencia basal, es concebible que la presencia de un SNA pudiera condicionar una diferencia. En la literatura existen datos contradictorios sobre la comorbilidad psiquiátrica en la EM aunque parece ser que los pacientes con EM son más

propensos a la depresión (Siegert y Abernethy, 2005). En el caso de SNA, hay menos estudios publicados, y aunque los resultados no son claros (Di Legge y cols., 2003), la posible existencia de depresión en estos pacientes debe ser considerada y es importante identificarla ya que podría ser un factor de confusión en el análisis neuropsicológico. Por ejemplo, existe cierta controversia sobre si los trastornos del estado de ánimo en pacientes con EM están plenamente relacionados con el proceso de desmielinización en sí o, por el contrario, se deben, al menos en parte, a una reacción psicológica a la propia enfermedad. Utilizamos la escala de ansiedad y depresión del hospital (HADS, por sus siglas en inglés), que ha sido validada en una muestra de pacientes con EM (Honarmand y Feinstein, 2009), así como el inventario de depresión de Beck (BDI, por su siglas en inglés, también validado en pacientes con EM (Benedict y cols., 2003). La valoración del estado de ánimo no indicó diferencias significativas entre pacientes y controles, en la HADS (en ambos componentes, ansiedad y depresión) como con en el BDI.

Por otra parte, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en la escala de medida utilizada habitualmente para la inteligencia general, como es la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). Las puntuaciones obtenidas en los subtest de vocabulario, dígitos directos e inversos y cubos no difieren de las observadas en la literatura, y parecen coincidir en que la inteligencia general no estaría afectada en los pacientes con esta enfermedad (Rao y cols., 1991a); asimismo, ni la capacidad atencional ni la memoria inmediata parecen afectadas.

Otro factor de confusión podría ser el déficit motor presente en los pacientes con SNA. Las pruebas utilizadas para caracterizar dicho déficit fueron el *nine hole peg test*, *finger tapping*, ciertos subtest del CALCAP y los test de trazado (*Trail Making Tests*) A y B. Sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el test de Finger Tapping en la mano dominante ($p=0,008$) (pero no la mano no dominante), lo que podría apuntar a cierta lentitud en la velocidad motora para los pacientes con SNA comparados con los sujetos sanos, quizá secundario al brote neurológico en algunos casos. No obstante, la diferencia entre pacientes y controles (media de $51,76 \pm 6,64$ frente a $56,19 \pm 6,41$) en este test probablemente no influya de forma acusada en los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Por último, otro potencial

factor de confusión es la fatiga, que tiene una prevalencia alta entre los pacientes con EM (Flachenecker y cols., 2002). No hemos incluido ninguna medida de fatiga en nuestro estudio. Aunque la fatiga puede influir en quejas subjetivas sobre la función cognitiva de pacientes con EM, no está clara su influencia en los test neuropsicológicos (DeLoire y cols., 2006). En un estudio, se evaluaron pacientes con EM y controles sanos con una batería de pruebas neuropsicológicas en el momento basal y posteriormente al cabo de cuatro horas, tras resolver varios problemas aritméticos (Krupp y Elkins, 2000). Los autores observaron un descenso significativo en las tareas de memoria visual y verbal y en la fluidez verbal de los pacientes pero no en los controles sanos. La fatiga está menos estudiada en pacientes con SNA, aunque algunos autores lo han cuantificado. Por ejemplo, Zipoli y cols. (2010) usaron la Escala de la Gravedad de Fatiga (FSR) (Krupp y cols., 1989). Hallaron una puntuación mayor de cuatro (indicativo de fatiga significativa) en el 23% de los pacientes (no hubo grupo de control en este trabajo). En el estudio de Simioni y cols. (2007), que incluyó pacientes con SNA y EM de corta duración, la presencia de fatiga en el modelo logístico no fue predictivo de la presencia de deterioro cognitivo.

2.2 PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EN EL MOMENTO BASAL

No se observaron datos que indicasen ninguna dificultad en la ejecución de las pruebas administradas. El 15% (8/ 53) de los pacientes con SNA presentaron déficit cognitivo, comparado con el 8,3% (2/ 24) de los controles. Aunque el porcentaje de pacientes con déficit cognitivo es casi el doble al de los controles, la diferencia no es estadísticamente significativa, con que podemos hablar solamente de una tendencia. Quizás la diferencia hubiera resultado significativa si hubiésemos contado con un tamaño de muestra mayor.

Según diversas publicaciones, la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con SNA en particular se estima en 14-57% (Achiron y Barak, 2003; Glanz y cols., 2007; Feuillet y cols., 2007; Potagas y cols., 2008; Zipoli y cols., 2010). Nuestros resultados indican una prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con SNA inferior a la descrita, y que en algunos trabajos es hasta del 68% (Nilsson y cols., 2008) de un total de 15/ 22 pacientes con neuritis ópticas

(sin grupo control), que fallan al menos en un dominio cognitivo, y un porcentaje del 31,8%, para los pacientes que fallan en dos o más dominios cognitivos, tras la administración de un amplio abanico de pruebas neuropsicológicas, siendo las funciones cognitivas más afectadas las que siguen a continuación: habilidades visuoespaciales, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento de la información. Como en nuestro trabajo, resultados similares se han observado en otras investigaciones realizadas por otros autores como Zipoli y cols. (2010), con una frecuencia de deterioro cognitivo del 14%. En el estudio de Glanz hallaron que el 29% de los pacientes con SNA fallaron en una prueba cognitiva y el 20% en dos o más pruebas de la BRB-N (Glanz y cols., 2007). En otros estudios (Potagas y cols., 2008), se menciona que el porcentaje de alteración cognitiva es del 27,3% en 33 pacientes con SNA e inexistente en 43 controles sanos, que fueron evaluados a través de la BRB-N.

Como se ha comentado anteriormente, cualquier comparación con la prevalencia en pacientes con SNA publicada en la bibliografía debería tener en cuenta las diferentes formas de definir el deterioro cognitivo. Por ejemplo la cifra del 57%, publicado por Feuillet y cols. (2007), corresponde a una definición del deterioro cognitivo de 2 fallos en 22 pruebas neuropsicológicas diferentes. Por lo tanto, quizás no deba sorprender la prevalencia tan alta comparada con otras investigaciones. En el estudio de Zipoli y cols. (2010), en el cual se definió el deterioro cognitivo como fallo en tres o más pruebas de la BRB-N (que consiste de cinco pruebas), se obtiene una prevalencia del 14%. En nuestro trabajo, hemos definido déficit cognitivo como el fallo en más de tres test administrados (de un total de 13 pruebas administradas) y la prevalencia del deterioro cognitivo ha sido similar (15%) a la de Zipoli y cols. (2010).

En vista de las diferentes formas de definir el deterioro cognitivo, la comparación con sujetos sanos cobra una especial relevancia. No todos los estudios han incluido un grupo de controles sanos. Los más destacables que sí lo han hecho son el estudio de Feuillet y cols. (2007), en que sólo 7% de los 30 controles sanos cumplieron con su definición de deterioro cognitivo. Los autores no hacen una comparación estadística para poder juzgar si la diferencia es significativa. Cabe mencionar que este porcentaje es parecido al de nuestros controles sanos. En el estudio de Potagas y cols. (2008), la

prevalencia de deterioro cognitivo (definido como fallo en más de dos pruebas) en pacientes con SNA es del 27,3% mientras que ningún control cumple con la definición del deterioro cognitivo. Aunque estos trabajos no estudian si las diferencias son significativas, el hecho de que sean tan acusadas nos hace pensar que debemos buscar explicaciones para justificar la diferencia bastante más pequeña y no significativa observada en nuestro estudio.

Un posible motivo de las pequeñas diferencias observadas entre pacientes y controles en nuestro estudio podría residir en las características de los pacientes. Dado que se ha comentado que la prevalencia del deterioro cognitivo puede aumentar, incluso de forma muy importante, con la evolución de la enfermedad (Reuter y cols., 2011), cabe la posibilidad de que nuestros pacientes estuvieran en una fase más incipiente. En este sentido, apuntamos que los pacientes en el estudio de Potagas y cols. (2008) tuvieron una puntuación media en la EDSS de 1.5, lo que sugiere que, o bien no estaban en una fase tan incipiente en el momento de administrar las pruebas neuropsicológicas, o bien que los pacientes no se habían recuperado del todo del primer brote sugestivo de EM. En cambio, en nuestro estudio cuidamos este aspecto ya que todos los pacientes se habían recuperado plenamente del primer evento (las pruebas se administraron entre 3 y 5 meses después del inicio) y no tenían ninguna discapacidad residual.

De modo alternativo, podrían tener una forma de presentación más benigna. Por ejemplo, en el estudio de Feuillet y cols. (2007), todos los pacientes cumplieron con los criterios de diseminación en el espacio; mientras que, aproximadamente el 37% de nuestros pacientes no tenían ningún criterio de Barkhof y por tanto no tenían enfermedad diseminada en el espacio.

La mayor parte de las publicaciones en pacientes con SNA permiten afirmar que estarían alteradas la memoria de trabajo, la rapidez de procesamiento de la información, la atención y las funciones ejecutivas (Feinstein y cols., 1992; Feuillet y cols., 2007; Glanz y cols., 2007; Potagas y cols., 2008). A continuación, comentaremos los resultados agrupados por cada dominio.

Con respecto a la velocidad de procesamiento de la información medida a través del *PASAT* y del *SDMT*, no obtuvimos diferencias entre casos y controles. En otros estudios, en cambio, en el caso del *PASAT*, se han

observado dificultades para realizar esta tarea, probablemente debido a un déficit en la memoria de trabajo, en pacientes con EM remitente-recurrente (Rao y cols., 1991a). Asimismo, no obtuvimos diferencias entre ambos grupos en la evaluación del funcionamiento ejecutivo mediante el *Wisconsin Card Sorting test*.

Los datos obtenidos en la *Curva de aprendizaje de la lista de palabras de Rey* indicaron un rendimiento inferior de los pacientes en memoria inmediata (primer ensayo); por otro lado, no se evidenciaron diferencias en aprendizaje (los 4 ensayos siguientes) y sí, en cambio, en memoria diferida (recuerdo demorado). Sin embargo, al no alcanzarse significación estadística en los diferentes componentes del aprendizaje verbal, asumimos que los pacientes no presentaron dificultades en tareas de memoria verbal. En cuanto a la memoria visual y a las habilidades visuoespaciales, valoradas a través de la *Figura compleja de Rey* y el *Test de Benton*, respectivamente, no podemos comentar diferencias estadísticamente significativas entre casos y sujetos sanos, ya que el rendimiento obtenido fue bastante similar, probablemente por el efecto techo de dichas pruebas.

Respeto a los dominios cognitivos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con que podemos afirmar que nuestro estudio no reveló unos dominios cognitivos más afectados que otros. No obstante, no debemos olvidar que la prevalencia del deterioro cognitivo en nuestra estudio fue baja en comparación con la mayoría de los estudios en pacientes con SNA, por lo que la sensibilidad para detectar afectación cognitiva en un determinado dominio podría verse reducida.

2.3 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON Y SIN DETERIORO COGNITIVO EN EL MOMENTO BASAL

La edad, la inteligencia premórbida y el sexo parecen no influir en el rendimiento cognitivo de la enfermedad, aunque es cierto que la formación académica y/o un menor nivel sociocultural dan lugar a puntuaciones más bajas en las diferentes pruebas de rendimiento cognitivo. El hecho de que los años de estudio se hayan mostrado como una variable diferenciadora en nuestra clasificación de los pacientes con y sin alteración cognitiva, es decir, en todos los casos, los pacientes cognitivamente preservados tenían un mayor

número de años de estudio, sugiere probablemente que los pacientes con un mayor nivel educativo tengan una mayor reserva cognitiva, que puede retrasar el inicio del deterioro cognitivo. En otros estudios se ha observado que el deterioro en la velocidad del procesamiento de la información, medido con el SDMT, se retrasa en pacientes con más años de estudio (Benedict y cols., 2010). Se especula que los pacientes con más años de estudio y mayor inteligencia antes de la enfermedad tienden a tener una mayor reserva cognitiva. Se ha estudiado ampliamente el concepto de reserva cognitiva en otras enfermedades neurológicas degenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Stern, 2012). En el caso de la EM, el estudio de la reserva cognitiva todavía está en una fase incipiente, aunque empiezan a aparecer trabajos sobre el tema (Sumowski y cols., 2010). En un estudio reciente, se sugirió que una mayor reserva cognitiva podría suplir el efecto negativo de las lesiones, aunque esta compensación inicial fracasaría con la progresión del daño cerebral y el paso del tiempo (Amato y cols., 2013).

2.4 RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y COGNITIVAS EN EL MOMENTO BASAL

Clásicamente las alteraciones neuropsicológicas en la EM se han relacionado con la presencia de lesiones de la sustancia blanca cerebral; aunque, las correlaciones entre estas dos variables suelen ser más bien modestas (Benedict y cols., 2002). Las técnicas convencionales de RM (T2, densidad protónica, T1 con gadolinio) sólo permiten valorar la “vertiente inflamatoria de la enfermedad”. En trabajos más actuales, el deterioro cognitivo en pacientes con EM se ha relacionado con medidas de atrofia cerebral, e incluso con medida de atrofia neocortical (Amato y cols., 2004). En particular, medidas de atrofia cerebral parece ser especialmente sensibles (Berg y cols., 2000; Bermel y cols., 2002; Benedict y cols., 2004).

Las correlaciones entre las variables de RM y el deterioro cognitivo en SNA han sido menos estudiados. En un estudio de Summers y cols. (2008) en pacientes con SNA, se observó una correlación entre el número de lesiones en T2, después de 3 meses del SNA y deterioro de la atención durante el seguimiento. En otro estudio que incluyó tanto pacientes con EM como con

SNA, el único parámetro que se correlacionó con la disminución de la velocidad de procesamiento fue la tasa de transferencia de magnetización cortical (Khalil y cols., 2011). Recientemente, Faiss y cols. (2014) hallaron una tasa de transferencia de magnetización significativamente mayor entre pacientes con SNA y el deterioro cognitivo comparado con pacientes sin deterioro según la batería neuropsicológica utilizada. Sin embargo, no hubo diferencias en el volumen de lesiones focales. La espectroscopia por RM de protón (¹H-ERM) puede también proporcionar información precoz sobre la actividad de la enfermedad (Pozzilli y cols., 1991; Rozewicz y cols., 1996; Foong y cols., 1997), pero su relación con la función cognitiva apenas se ha estudiado.

En el caso de las variables de RM en nuestro estudio, no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SNA y RM normal o patológica en las distintas tareas cognitivas; a excepción del CALCAP y del Stroop, pero en sentido contrario lo que hace difícil su interpretación. Varios estudios han analizado la relación entre una RM patológica y el deterioro cognitivo en pacientes con EM (Tiemann y cols., 2009; Calabrese y cols., 2009; Roosendaal y cols., 2009; Calabrese y cols., 2010), y sugieren que medidas de atrofia pueden correlacionarse con déficits cognitivos. No obstante, en nuestra muestra de pacientes con SNA, no se observaron diferencias significativas entre pacientes con y sin deterioro cognitivo y variables de imagen como fracción de parénquima cerebral, fracción de sustancia blanca o fracción de sustancia gris. En el análisis según las diferentes pruebas, nuestros resultados contrastan con el estudio de Feuillet y cols. (2007) en pacientes con SNA, donde se observó una correlación entre una RM patológica y deterioro cognitivo en el dominio de la velocidad del procesamiento de la información (PASAT y SDMT). En el caso del estudio de Callanan y cols. (1989), el dominio en que el deterioro cognitivo correlacionó con una RM patológica fue la atención visual.

Al comparar pacientes con y sin alteración cognitiva en el momento basal, no observamos diferencias en la fracción de parénquima cerebral, fracción de sustancia blanca o fracción de sustancia gris. Asimismo, en cuanto a las variables de MTR y de la espectroscopia de protones, tampoco se hallaron diferencias entre estos grupos. No obstante, cabe señalar que con sólo

ocho pacientes con deterioro cognitivo, la posibilidad de detectar diferencias significativas es limitada.

2.5 VALOR PREDICTIVO DE CADA PRUEBA INDIVIDUAL PARA DETECTAR EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON SNA

La administración de todas las pruebas neuropsicológicas en este estudio requirió tres horas, aproximadamente. En la práctica clínica, es poco probable que se pudiera dedicar tanto tiempo para la evaluación de las funciones cognitivas. Por tanto, existe cierto interés en identificar las pruebas que mejor puedan predecir el deterioro cognitivo. En el caso del MSFC, una medida de discapacidad que pretende tener mayor relevancia clínica que el EDSS y que utiliza el PASAT como una medida de cognición, se sugiere que cambiar este último por una prueba con mejores características que sea capaz de medir el deterioro (Polman y Rudick, 2010). Específicamente, se ha sugerido el cambio por el SDMT por tener una validez ligeramente mejor y un procedimiento de administración más fácil (Drake y cols., 2010). En otros trabajos se describe el SDMT como el mejor instrumento de predicción de daño cognitivo en pacientes con EM, ya que clasifica correctamente al 74,4% de los mismos (DeLoire y cols., 2006).

Los datos basales de nuestro estudio permiten el cálculo de la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo y negativo. La sensibilidad es una medida de la proporción de positivos (en este caso pacientes con deterioro cognitivo) que se clasifican como tal; mientras, la especificidad indica la proporción de negativos (en este caso pacientes sin deterioro cognitivo) correctamente clasificados. Una prueba ideal tendría una sensibilidad y especificidad del 100% pero en el mundo real a menudo conseguir una sensibilidad alta conlleva una bajada en especificidad y viceversa.

En nuestro estudio, notamos que dos pruebas, el SDMT y el test de fluidez verbal semántica (animales), tuvieron una especificidad del 100%; es decir, todos los pacientes sin fallos en estas pruebas tenían su función cognitiva intacta según nuestra definición. No obstante, la baja sensibilidad limita su utilidad como pruebas únicas para detectar deterioro cognitivo. A efectos, por ejemplo, de seleccionar pacientes para una intervención cognitiva

o para detectar cambios como componente de una medida global de la discapacidad, como el MSFC, el hecho de que no se detecten una elevada proporción de pacientes con deterioro cognitivo podría ser un problema. Las pruebas con una sensibilidad mayor del 50% fueron el CALCAP (sensibilidad 87,5% y especificidad 56,8%), el PASAT 3" (sensibilidad 50,0% y especificidad 93,3%), el TMT (sensibilidad 75% y especificidad 86,7%), el FAS (sensibilidad 50,0% y especificidad 86,7%) y el WCST (sensibilidad 75% y especificidad 93,3%). Así, el CALCAP quizás es merecedor de consideración como prueba única dada su alta sensibilidad y las ventajas de su administración por ordenador, descritas más arriba. Sin embargo, dado que su administración es relativamente larga (poco más de 30 minutos) parecería razonable la combinación del SDMT (su normalidad indicaría ausencia de déficit cognitivo) y del TMT (identificaría al 75% de los pacientes con déficit cognitivo). Ambas pruebas puedan administrarse en menos de 8 minutos.

En cualquier caso, a la hora de interpretar nuestros resultados sobre el valor predictivo para detectar alteración cognitiva, no debemos olvidar que existen determinados aspectos en el diseño de esta investigación que pueden haber influido en la precisión y validez de las estimaciones realizadas, como la población de estudio, la estrategia de muestreo, la selección del criterio de referencia y la forma de aplicación de las pruebas diagnósticas.

3 DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS NEUROPSICOLÓGICOS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON SNA AL CABO DE 12 MESES

Para alcanzar este segundo objetivo, un total de 46 pacientes fueron de nuevo evaluados al cabo de un año. Se perdieron, pues, un total de siete pacientes en la valoración longitudinal por diferentes motivos. Aunque no disponemos de información sobre estos pacientes, suponemos que serían representativos de la muestra basal, en tanto que los motivos de su pérdida fueron más bien administrativos y no clínicos. Es conveniente señalar en este punto, que el grupo control fue evaluado sólo en el momento basal y que el seguimiento neuropsicológico al año se realizó únicamente a los pacientes. Este hecho se debe a las dificultades prácticas para convencer a los controles sanos para volver a ser evaluados de nuevo a través de una batería extensa de

pruebas neuropsicológicas. Evidentemente, lo ideal hubiese sido que los controles también hubiesen sido evaluados desde el punto de vista cognitivo durante el seguimiento; sobre todo, para controlar los cambios temporales fisiológicos en la cognición. No obstante, no esperamos grandes cambios en la cognición de los controles al cabo de un año de seguimiento de nuestro estudio. Este problema probablemente sería más acusado en seguimientos más largos.

Notamos que las puntuaciones en ambos dominios de la HADS y en el BDI mejoraron de forma significativa en comparación en el momento basal; posiblemente, a causa de que los pacientes se habían recuperado anímicamente y adaptándose, con el tiempo, al diagnóstico inicial de SNA. Asimismo, se observaron mejoras significativas en la mayoría de las pruebas con componente motor, al cabo de un año, lo que podría indicar un efecto de aprendizaje, o posiblemente la resolución de procesos secundarios al brote inicial.

Los cambios en las pruebas neuropsicológicas no mostraron un patrón claro al cabo de un año aunque en general podemos decir que se observó una mejora general en los test. En el caso de la velocidad de procesamiento, se observó una mejora significativa en el SDMT pero no el PASAT. En el caso de la inhibición, se apreciaron mejoras en los cuatro componentes de la prueba de Stroop, y éstas fueron significativas en tres de ellos. En cambio, para la memoria verbal, generalmente se produjo un empeoramiento (que fue significativo para RAVLT-1 ensayo y aprendizaje). Para la memoria visual, las diferencias en los dos componentes del FCR (copia y memoria) fueron significativas pero iban en sentidos contrarios. Las habilidades visuales (medido con la prueba de Benton) mejoraron de forma significativa y en el dominio de la fluidez verbal, la puntuación en el FAS mejoró de forma significativa pero no mostró cambios en la prueba de animales. Por último, se mejoraron las puntuaciones de forma significativa en tres de los cuatro componentes del WCST. En el cómputo global, no hubo diferencias entre el momento basal y a los 12 meses en el número de pruebas falladas.

Con todo esto, los resultados parecen sugerir que no hay grandes cambios en la función cognitiva en un intervalo de un año entre pacientes con SNA. Cabe señalar, que la mayoría de los trabajos que han demostrado un

deterioro cognitivo en pacientes con SNA han tenido un seguimiento más largo. Aquí apuntamos que este trabajo forma parte de una línea de investigación que pretende ampliar el estudio del rendimiento cognitivo hasta los 60 meses. Dichos datos no forman parte del presente trabajo. Cuando estén disponibles, se espera que nos permitan profundizar en el estudio del deterioro cognitivo a lo largo del tiempo y estudiar su correlación con las variables clínico-radiológicas.

4 ESTUDIO DE LA CONVERSIÓN DE LOS PACIENTES A EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA A LOS CINCO AÑOS EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES COGNITIVAS, CLÍNICAS Y DE NEUROIMAGEN

La RM se ha establecido como una herramienta muy útil en pacientes con SNA a la hora de predecir el riesgo para desarrollar una EMCD (Montalban y cols., 2010). En dos estudios con un seguimiento a largo plazo, entre un 56% y un 82% de pacientes con un episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante sugestivo de la EM y una RM patológica desarrollaron EM, mientras que lo hicieron el 20% de aquellos con una RM normal (Beck y cols., 2003; Fisniku y cols., 2008). Se ha propuesto varios criterios de RM en un intento de mejorar la sensibilidad y especificidad en la detección de pacientes que desarrollarán una EM. Por ejemplo, Paty y cols. (Paty y cols., 1988), en un estudio prospectivo, propusieron la presencia de cuatro o más lesiones, o tres lesiones con una de ellas periventricular, como criterio. Aunque la sensibilidad fue alta, la especificidad fue algo baja. Otro criterio ha sido la presencia de tres o más lesiones que tuvieran al menos dos de las siguientes características: lesión infratentorial, lesión periventricular, o lesión mayor de 6 mm, ya que parecía que tenían una mayor sensibilidad y especificidad al aplicarlo retrospectivamente (Fazekas y cols., 1988); sin embargo, esta buena discriminación no pudo replicarse en un estudio prospectivo (Tas y cols., 1995). Posteriormente, Barkhof y cols. (1997) propusieron como criterios una lesión que captase gadolinio o 9 lesiones en T2; al menos 1 lesión infratentorial; al menos 1 lesión yuxtacortical y al menos 3 lesiones periventriculares. Estos criterios de RM, que demuestran la presencia de diseminación en espacio,

formaron la base de los criterios de McDonald del 2001 para el diagnóstico de EM (McDonald y cols., 2001).

Además de los estudios de RM, otras pruebas paraclínicas pueden resultar de utilidad pronóstica. En un meta-análisis reciente, que incluía más de 3900 pacientes con SNA, el *odds ratio* para la conversión fue de 9,88 (Dobson y cols., 2013). No obstante, todavía cabe la posibilidad de mejorar los factores pronósticos.

Una investigación reciente, realizada con una muestra de 56 pacientes con SNA estudiados consecutivamente, sugirió que el déficit cognitivo podría desempeñar un papel pronóstico en la conversión a EM clínicamente definida (Zipoli y cols., 2010). El análisis mostró que el 15% de los pacientes con SNA presentó alteración cognitiva, y el 60,4% de ellos convirtió a EM clínicamente definida a los 5 años. En el análisis Kaplan-Meier, la estratificación de acuerdo con la presencia o no del deterioro cognitivo en el momento basal mostró una diferencia significativa en el tiempo hasta la conversión (0,5 años frente a 3,0 años; $p=0,0018$). A pesar de que el tamaño de la muestra de ambos trabajos es similar, 53 y 56 pacientes con SNA, los resultados de nuestro estudio no mostraron que la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con SNA predijera la conversión a EM a los 5 años de seguimiento [no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con deterioro cognitivo (37,5%) o sin deterioro cognitivo (44,4%)]. Existen diferencias metodológicas entre ambos estudios tales como la batería neuropsicológica utilizada y el tiempo de seguimiento hasta la conversión a EM clínicamente definida. En cuanto a las características de las muestras en los dos estudios, aparentemente no hay diferencias notables. En el estudio de Zipoli y cols. (2010), parece que ningún paciente recibió tratamiento modificador de la enfermedad. Este no fue el caso de nuestro estudio, aunque sólo fueron cuatro los pacientes que sí recibieron este tratamiento en nuestra serie. A priori, parece ser un número demasiado reducido para tener un impacto sustancial en los resultados.

En el modelo de regresión de Cox, los únicos factores predictivos de la conversión en el momento basal fueron la presencia de 1-2 ($p=0,048$) y 3-4 criterios de Barfhof ($p=0,001$). Es conveniente señalar que esta tesis no pretende demostrar la utilidad de la RM para predecir la conversión a EM;

simplemente reflejar el comportamiento congruente de la serie estudiada. Según la presente investigación, y de acuerdo con la bibliografía publicada sobre el tema, nuestros pacientes con SNA con RM anormal presentaron un mayor riesgo a desarrollar EMCD, por lo que se comportan de forma similar a lo descrito en la literatura con relación a la conversión de los pacientes con SNA, teniendo en cuenta los datos clínicos y de neuroimagen.

Estos resultados vendrían a confirmar que la RM sigue siendo el factor predictor más fiable de la conversión a EM. Además, contradicen los resultados publicados por Zipoli y cols. (2010) en cuanto al valor del deterioro cognitivo para predecir la conversión.

5 LIMITACIONES GENERALES DEL ESTUDIO

Muchas de las posibles limitaciones ya se han mencionado anteriormente en esta discusión. Por ejemplo, se desconoce si el hecho de tener más pacientes habría cambiado el resultado de las pruebas estadísticas. Dicho esto, propusimos a todos los pacientes que atendimos con un SNA incidente que participaran. Por tanto, no era posible incrementar el tamaño de la muestra sin ampliar la duración del estudio, que podría haber comprometido la integridad del mismo. También hemos mencionado el tratamiento modificador de la enfermedad como un posible factor de confusión, aunque el impacto probablemente sea limitado dado los pocos pacientes tratados.

En los tests neuropsicológicos, un factor a tener en cuenta es la aplicabilidad de estas pruebas en la población de estudio, formada por individuos de lengua materna tanto española como catalana. Los tests se administraron según la lengua materna en cada caso. En el estudio neuropsicológico longitudinal, cabe la posibilidad de que haya habido un efecto de aprendizaje. Sin embargo, a diferencia de otros trabajos con un seguimiento más largo (en el que el efecto de aprendizaje puede ocultar un deterioro real), en nuestro estudio sólo se realizaron dos exploraciones neuropsicológicas; pero, es cierto que se observó una mejora significativa en algunas pruebas. De todas formas, en un intento de minimizar el efecto aprendizaje, se utilizó una versión alternativa o paralela en todas las pruebas administradas. El grupo control en la valoración neuropsicológica del año quizás habría esclarecido la posibilidad de un efecto aprendizaje.

6 CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo fueron esencialmente negativos, y pueden resumirse de la siguiente forma:

- No se detectó un deterioro cognitivo significativo respecto a una muestra de controles sanos en el momento basal. El motivo de esta diferencia puede residir en la rigurosa selección de los pacientes estudiados ya que sólo incluimos pacientes con SNA, entre los tres y cinco meses después del primer síntoma; o sea, en una fase muy incipiente.
- Nuestros resultados no indicaron que la presencia de deterioro cognitivo pudiera predecir la conversión a EMCD, tal y como se había publicado anteriormente
- La combinación del SDMT y del TMT ofrece el mejor balanceo entre sensibilidad/especificidad y tiempo de ejecución de los test.
- No hemos identificado cambios significativos en la exploración neuropsicológica al cabo de un año y la correlación del trastorno neuropsicológico con los hallazgos de RM es inexistente

V REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achiron, A. y Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(4), 443–446.
- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N. y Harel, Y. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(5), 744–749.
- Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., ... De Stefano, N. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(1), 89–93.
- Amato, M. P., Hakiki, B., Goretti, B., Rossi, F., Stromillo, M. L., Giorgio, A., ... Italian RIS/MS Study Group. (2012). Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*, 78(5), 309–314.
- Amato, M. P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Krupp, L. B., ... Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *Journal of Neurology*, 260(6), 1452–1468.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G. y Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, 52(2), 168–172.

- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G. y Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602–1606.
- Amato, M. P., Razzolini, L., Goretti, B., Stromillo, M. L., Rossi, F., Giorgio, A., ... De Stefano, N. (2013). Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 80(19), 1728–1733.
- Amato, M. P., Zipoli, V. y Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 41–46.
- Anhoque, C. F., Biccás-Neto, L., Domingues, S. C. A., Teixeira, A. L. y Domingues, R. B. (2013a). Cognitive impairment and optic nerve axonal loss in patients with clinically isolated syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(7), 1032–1035.
- Anhoque, C. F., Biccás-Neto, L., Domingues, S. C. A., Teixeira, A. L. y Domingues, R. B. (2013b). Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(2), 74–77.
- Anthony, D. C., Miller, K. M., Fearn, S., Townsend, M. J., Opdenakker, G., Wells, G. M., ... Perry, V. H. (1998). Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. *Journal of Neuroimmunology*, 87(1-2), 62–72.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F. Z. y Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 44(3 Pt 1), 420–425.

- Arnett PA (2002). Neuropsicología en Esclerosis Múltiple. Cuadernos de Esclerosis Múltiple 9:8-21.
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306–314.
- Audoin, B., Au Duong, M. V., Ranjeva, J.-P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., ... Cozzone, P. J. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 24(3), 216–228.
- Barkhof, F., Bruck, W., De Groot, C. J. A., Bergers, E., Hulshof, S., Geurts, J., ... van der Valk, P. (2003). Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Archives of Neurology*, 60(8), 1073–1081.
- Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C. H., ... Valk, J. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 120 (Pt 11), 2059–2069.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Hertsgaard, D. y Monson, N. (1990). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Archives of Neurology*, 47(3), 305–308.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N., Beatty, P. A. y Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(6), 611–619.

- Beck, A. T., Brown, G., Steer, R. A., Eidelson, J. I. y Riskind, J. H. (1987). Differentiating anxiety and depression: a test of the cognitive content-specificity hypothesis. *Journal of Abnormal Psychology*, 96(3), 179–183.
- Beck, R. W., Trobe, J. D., Moke, P. S., Gal, R. L., Xing, D., Bhatti, M. T., ... Optic Neuritis Study Group. (2003). High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of Ophthalmology*, 121(7), 944–949.
- Benedict, R. H. B. y Bobholz, J. H. (2007). Multiple sclerosis. *Seminars in Neurology*, 27(1), 78–85.
- Benedict, R. H. B., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., ... Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(9), 1301–1306.
- Benedict, R. H. B., Carone, D. A. y Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 14(3 Suppl), 36S–45S.
- Benedict, R. H. B., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., ... Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381–397.
- Benedict, R. H. B., Morrow, S. A., Weinstock Guttman, B., Cookfair, D. y Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in

- information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(5), 829–835.
- Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W. y Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of Neurology*, 61(2), 226–230.
- Benedict, R. H., Fishman, I., McClellan, M. M., Bakshi, R. y Weinstock-Guttman, B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in. *Multiple Sclerosis*, 9(4), 393–396.
- Benton, A. L., Hamsher, K. D., Varney, N. R. y Spreen, O. (1983). Judgment of line orientation. New York: Oxford University Press.
- Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., ... Becker, G. (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(3), 156–162.
- Berger, J. R. (2011). The clinical features of PML. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78 Suppl 2, S8–12.
- Bermel, R. A., Bakshi, R., Tjoa, C., Puli, S. R. y Jacobs, L. (2002). Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 59(2), 275–280.
- Blum, D., Yonelinas, A. P., Luks, T., Newitt, D., Oh, J., Lu, Y., ... Pelletier, D. (2002). Dissociating perceptual and conceptual implicit memory in multiple sclerosis patients. *Brain and Cognition*, 50(1), 51–61.

- Brex, P. A., Ciccarelli, O., O’Riordan, J. I., Sailer, M., Thompson, A. J. y Miller, D. H. (2002). A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 346(3), 158–164.
- Brück, W., Kuhlmann, T. y Stadelmann, C. (2003). Remyelination in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 206(2), 181–185.
- Burguera-Hernández, J. A. (2000). [Urinary alterations in multiple sclerosis]. *Revista de neurología*, 30(10), 989–992.
- Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., ... Filippi, M. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(9), 1144–1150.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., ... Gallo, P. (2010). Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 74(4), 321–328.
- Calabrese, P. y Penner, I. K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a “multiple disconnection syndrome”? *Journal of Neurology*, 254 Suppl 2, II18–21.
- Callanan, M. M., Logsdail, S. J., Ron, M. A. y Warrington, E. K. (1989). Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, 112 (Pt 2), 361–374.
- Cambier, J., Masson, M., Dehen, H. (2000). Neurología. Barcelona: Masson, S.A.

- Camínero, A. B. y Hernández, M. A. (1995). [Genetic factors predisposing to multiple sclerosis: association with HLA system]. *Revista de neurología*, 23(120), 326–333.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Miller, D. H., Borrás, C., Auriacombe, S., ... Langdon, D. W. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 7), 1341–1348.
- Canter, A. H. (1951). MMPI profiles in multiple sclerosis. *Journal of Consulting Psychology*, 15(3), 253–256.
- Carswell, R. (1838). *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*. London: Longman, Orme, Brown, Green and Longman.
- Chang, A., Tourtellotte, W. W., Rudick, R. y Trapp, B. D. (2002). Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 346(3), 165–173.
- Charcot, J.M. (1877). *Lectures on the Disease of the Nervous System Delivered at la Salpêtrière*. London: New Sydenham Society.
- Charil, A., Yousry, T. A., Rovaris, M., Barkhof, F., De Stefano, N., Fazekas, F., ... Filippi, M. (2006). MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation.” *Lancet Neurology*, 5(10), 841–852.
- Christensen, T. (2007). Human herpesviruses in MS. *International MS Journal / MS Forum*, 14(2), 41–47.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., ... Canal, N. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary

- and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 132(2), 222–227.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Visciani, A., Campi, A., ... Canal, N. (1993). Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 115 Suppl, S66–73.
- Comi, G., Rovaris, M., Leocani, L., Martinelli, V. y Filippi, M. (2000). Assessment of the damage of the cerebral hemispheres in MS using neuroimaging techniques. *Journal of the Neurological Sciences*, 172 Suppl 1, S63–66.
- Comi, G., Martinelli, V., Rodegher, M., Moiola, L., Bajenaru, O., Carra, A., ... PreCISe study group. (2009). Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 374(9700), 1503–1511.
- Compston, A., ed. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4^a edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.
- Coo, H., Hopman, W. M., Edgar, C. M., McBride, E. V. y Brunet, D. G. (2005). The Paced Auditory Serial Addition Test: to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(1), 85–89.
- Cruveilhier, J. (1841). *Anatomie pathologique du corps humain*. Paris: JB Bailliére.
- Dalton, C. M., Chard, D. T., Davies, G. R., Miszkiel, K. A., Altmann, D. R., Fernando, K., ... Miller, D. H. (2004). Early development of multiple

- sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 5), 1101–1107.
- De Sonneville, L. M. J., Boringa, J. B., Reuling, I. E. W., Lazeron, R. H. C., Adèr, H. J. y Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(11), 1751–1765.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A. California Verbal Learning Test (2^a edition) (CVLT-II). San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2000.
- Deloire, M. S. A., Bonnet, M. C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K. G. y Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(4), 445–452.
- Deloire, M. S. A., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., Dousset, V. y Brochet, B. (2011). MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*, 76(13), 1161–1167.
- Deloire, M. S. A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., ... Brochet, B. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), 519–526.
- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C. y Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376–390.
- Denney, D. R., Gallagher, K. S. y Lynch, S. G. (2011). Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and

- covert measures. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 26(2), 110–119.
- Denney, D. R., Lynch, S. G. y Parmenter, B. A. (2008). A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *Journal of the Neurological Sciences*, 267(1-2), 129–136.
- Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A. y Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(7), 948–956.
- Di Legge, S., Piattella, M. C., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I. F., ... Lenzi, G. L. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(3), 302–306.
- Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A., y Giovannoni, G. (2013). Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(8), 909–914.
- Drake, A. S., Weinstock-Guttman, B., Morrow, S. A., Hojnacki, D., Munschauer, F. E. y Benedict, R. H. B. (2010). Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(2), 228–237.

- Drew, M. A., Starkey, N. J. y Isler, R. B. (2009). Examining the link between information processing speed and executive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(1), 47–58.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J. y Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(1), 1–19.
- Dujardin, Donze y Hautecoeur. (1998). Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 5(1), 61–66.
- Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano, B., Samaranch, L., Pastor, P. y Villoslada, P. (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(7), 947–953.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C. y Sadovnick, A. D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 3(2), 104–110.
- Ebers, G. C., Bulman, D. E., Sadovnick, A. D., Paty, D. W., Warren, S., Hader, W., ... Grey, T. (1986). A population-based study of multiple sclerosis in twins. *The New England Journal of Medicine*, 315(26), 1638–1642.
- Elian, M., Nightingale, S. y Dean, G. (1990). Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(10), 906–911.

- Engel, C., Greim, B. y Zettl, U. K. (2007). [Diagnostic of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis]. *Versicherungsmedizin / herausgegeben von Verband der Lebensversicherungs-Unternehmen e.V. und Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.*, 59(1), 4–10.
- Fazekas, F., Offenbacher, H., Fuchs, S., Schmidt, R., Niederkorn, K., Horner, S., y Lechner, H. (1988). Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38(12), 1822–1825.
- Feinstein, A., Kartsounis, L. D., Miller, D. H., Youl, B. D. y Ron, M. A. (1992a). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(10), 869–876.
- Feinstein, A., Youl, B. y Ron, M. (1992b). Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain: A Journal of Neurology*, 115 (Pt 5), 1403–1415.
- Fernandez-Fernandez, O. (2002). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remite. Factores pronósticos. *Revista de neurología*, 35(11), 1067–1073.
- Fernández, O., Fernández, V.E., Guerrero, M. (2003). Esclerosis Múltiple. Madrid: Mc Graw-Hill.
- Fernando, K. T. M., McLean, M. A., Chard, D. T., MacManus, D. G., Dalton, C. M., Miskiel, K. A., ... Miller, D. H. (2004). Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 6), 1361–1369.

- Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, A. A. y Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(1), 124–127.
- Filippi, M., Rocca, M. A., Mezzapesa, D. M., Ghezzi, A., Falini, A., Martinelli, V., ... Comi, G. (2004). Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 21(2), 108–117.
- Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, F., Sormani, M. P., ... Comi, G. (2000). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68(2), 157–161.
- Fischer, J. S., Priore, R. L., Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., ... Kooijmans-Coutinho, M. F. (2000). Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of Neurology*, 48(6), 885–892.
- Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R. y Reingold, S. C. (1999). The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 5(4), 244–250.
- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., ... Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-

- year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 3), 808–817.
- Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., ... Toyka, K. V. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8(6), 523–526.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. y McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W. K., Thompson, A. J., Miller, D. H. y Ron, M. A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 247(2), 97–101.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., ... Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, 120 (Pt 1), 15–26.
- Forn, C., Belenguer, A., Belloch, V., Sanjuan, A., Parcet, M. A. y Avila, C. (2011). Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 42–50.
- Forn, C., Rocca, M. A., Valsasina, P., Boscá, I., Casanova, B., Sanjuan, A., ... Filippi, M. (2012). Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome

- suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(2), 153–163.
- Franklin, R. J. M. (2002). Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(9), 705–714.
- Giesser, B. S. (2011). Diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 29(2), 381–388.
- Giovannoni, G., Cutter, G. R., Lunemann, J., Martin, R., Münz, C., Sriram, S., ... Gaydos, C. A. (2006). Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 5(10), 887–894.
- Glanz, B. I., Holland, C. M., Gauthier, S. A., Amunwa, E. L., Liptak, Z., Houtchens, M. K., ... Weiner, H. L. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(8), 1004–1010.
- Golden, C.J. (1978). Stroop Color and Word Test. *A manual for clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Company.
- Goodin, D. S., Ebers, G. C., Cutter, G., Cook, S. D., O'Donnell, T., Reder, A. T., ... Knappertz, V. (2012). Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b study. *BMJ Open*, 2(6).
- Granieri, E., Malagù, S., Casetta, I., Tola, M. R., Govoni, V., Paolino, E. y Monetti, V. C. (1996). Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Archives of Neurology*, 53(8), 793–798.

- Grigsby, J., Ayarbe, S. D., Kravcisin, N. y Busenbark, D. (1994). Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 241(3), 125–131.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373.
- Grossman, M., Robinson, K. M., Onishi, K., Thompson, H., Cohen, J. y D'Esposito, M. (1995). Sentence comprehension in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92(4), 324–331.
- Haase, C. G., Tinnefeld, M., Lienemann, M., Ganz, R. E. y Faustmann, P. M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behavioural Neurology*, 14(1-2), 39–45.
- Heaton, R. K. (1981). *A manual for the Wisconsin card sorting test*. Western Psychological Services.
- Heaton, R. K., Nelson, L. M., Thompson, D. S., Burks, J. S. y Franklin, G. M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(1), 103–110.
- Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H. y Wekerle, H. (2000). The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 107(2), 161–166.
- Hohol, M. J., Guttmann, C. R., Orav, J., Mackin, G. A., Kikinis, R., Khoury, S. J., ... Weiner, H. L. (1997). Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54(8), 1018–1025.

- Honarmand, K., Akbar, N., Kou, N. y Feinstein, A. (2011). Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *Journal of Neurology*, 258(2), 244–249.
- Honarmand, K. y Feinstein, A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(12), 1518–1524.
- Horakova, D., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Havrdova, E., Tamaño-Blanco, M., Tyblova, M., ... Ramanathan, M. (2011). HLA DRB1*1501 is only modestly associated with lesion burden at the first demyelinating event. *Journal of Neuroimmunology*, 236(1-2), 76–80.
- Iannucci, G., Tortorella, C., Rovaris, M., Sormani, M. P., Comi, G. y Filippi, M. (2000). Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(6), 1034–1038.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham, A. H., Patsopoulos, N. A., Xifara, D. K., Davis, M. F., Kempainen, A., ... McCauley, J. L. (2013). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature Genetics*, 45(11), 1353–1360.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C. A., ... Compston, A. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214–219.

- Ivnik, R. J. (1978a). Neuropsychological stability in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 46*(5), 913–923.
- Ivnik, R. J. (1978b). Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *The Journal of Clinical Psychiatry, 39*(4), 304–307, 311–312.
- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V. y Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery, 104*(3), 221–227.
- Jansen, D. A. y Cimprich, B. (1994). Attentional impairment in persons with multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 26*(2), 95–102.
- Jønsson, A., Andresen, J., Storr, L., Tscherning, T., Soelberg Sørensen, P. y Ravnborg, M. (2006). Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences, 245*(1-2), 77–85.
- Kalkers, N. F., de Groot, V., Lazeron, R. H., Killestein, J., Adèr, H. J., Barkhof, F., ... Polman, C. H. (2000). MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology, 54*(6), 1233–1239.
- Kappos, L., Polman, C. H., Freedman, M. S., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., ... Sandbrink, R. (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology, 67*(7), 1242–1249.
- Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H.-P., Miller, D. H., ... BENEFIT Study Group. (2009). Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of

- multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurology*, 8(11), 987–997.
- Keirstead, H. S. y Blakemore, W. F. (1999). The role of oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors in CNS remyelination. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 468, 183–197.
- Kelly, M. A., Cavan, D. A., Penny, M. A., Mijovic, C. H., Jenkins, D., Morrissey, S., ... Francis, D. A. (1993). The influence of HLA-DR and -DQ alleles on progression to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Human Immunology*, 37(3), 185–191.
- Khalil, M., Enzinger, C., Langkammer, C., Petrovic, K., Loitfelder, M., Tscherner, M., ... Fazekas, F. (2011). Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(2), 173–180.
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D. y Li, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(3), 127–131.
- Koch, M. W., Metz, L. M., Agrawal, S. M. y Yong, V. W. (2013). Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 324(1-2), 10–16.
- Kornek, B., Storch, M. K., Bauer, J., Djamshidian, A., Weissert, R., Wallstroem, E., ... Lassmann, H. (2001). Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 6), 1114–1124.
- Krupp, L. B. y Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55(7), 934–939.

- Kujala, P., Portin, R. y Ruutiainen, J. (1996). Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 141(1-2), 79–86.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., y Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.
- Kurtzke, J. F. (1955). A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 5(8), 580–583.
- Kurtzke, J. F. (1961). On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 11, 686–694.
- Laatu, S., Hämäläinen, P., Revonsuo, A., Portin, R. y Ruutiainen, J. (1999). Semantic memory deficit in multiple sclerosis; impaired understanding of conceptual meanings. *Journal of the Neurological Sciences*, 162(2), 152–161.
- Laatu, S., Revonsuo, A., Hämäläinen, P., Ojanen, V. y Ruutiainen, J. (2001). Visual object recognition in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 185(2), 77–88.
- Lacy, M., Hauser, M., Pliskin, N., Assuras, S., Valentine, M. O. y Reder, A. (2013). The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(13), 1765–1772.

- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 244–249.
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., ... Benedict, R. H. B. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–898.
- Langdon, D. W., Benedict, R. H. B., Wicklein, E. M., Beckmann, K. y Fredrikson, S. (2013). Reports of patients and relatives from the CogniCIS study about cognition in clinically isolated syndrome: what are our patients telling us? *European Neurology*, 69(6), 346–351.
- Lanz, M., Hahn, H. K. y Hildebrandt, H. (2007). Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology*, 254 Suppl 2, 1143–48.
- Lassmann, H. (2002). Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), 168–171.
- Lassmann, H., Brück, W. y Lucchinetti, C. (2001). Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine*, 7(3), 115–121.
- Lassmann, H., Brück, W., Lucchinetti, C. y Rodriguez, M. (1997). Remyelination in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 3(2), 133–136.
- Lazeron, R. H. C., Boringa, J. B., Schouten, M., Uitdehaag, B. M. J., Bergers, E., Lindeboom, J., ... Polman, C. H. (2005). Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple

- sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(5), 524–531.
- Leavitt, V. M., Lengenfelder, J., Moore, N. B., Chiaravalloti, N. D. y DeLuca, J. (2011). The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(5), 580–586.
- Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., de Seze, J. y CFSEP. (2010). Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(8), 919–925.
- Lezak M. (1995). *Neuropsychologic Assessment*. 3ª Ed. New York. Oxford University Press.
- Lincoln, N. B. y Radford, K. A. (2008). Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(1), 123–128.
- Link, H. y Huang, Y.-M. (2006). Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*, 180(1-2), 17–28.
- Lublin, F. D. y Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907–911.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sørensen, P.S., Thompson, A.J., ..., Polman CH. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 May 28. pii: 10.1212/WNL.0000000000000560. [Epub ahead of print]

- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M. y Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47(6), 707–717.
- Lucchinetti, C. F., Brück, W., Rodriguez, M. y Lassmann, H. (1996). Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 6(3), 259–274.
- Lutton, J. D., Winston, R. y Rodman, T. C. (2004). Multiple sclerosis: etiological mechanisms and future directions. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 229(1), 12–20.
- Lyon-Caen, O., Jouvent, R., Hauser, S., Chaunu, M. P., Benoit, N., Widlöcher, D. y Lhermitte, F. (1986). Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Archives of Neurology*, 43(11), 1138–1141.
- Macniven, J. A. B., Davis, C., Ho, M.-Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E. y Constantinescu, C. S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(5), 805–814.
- Martino, G., Furlan, R. y Poliani, P. L. (2000). [The pathogenic role of inflammation in multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, 30(12), 1213–1217.
- Mathiesen, H. K., Jonsson, A., Tscherning, T., Hanson, L. G., Andresen, J., Blinkenberg, M., ... Sorensen, P. S. (2006). Correlation of global N-acetyl aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(4), 533–536.

- Matthews, C. G., Cleeland, C. S. y Hopper, C. L. (1970). Neuropsychological patterns in multiple sclerosis. *Diseases of the Nervous System*, 31(3), 161–170.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–127.
- Miller, E.N. (1999). California Computerized Assessment Package™ (CalCAP) Manual. Los Angeles: Norland Software.
- Miller, D. H., Chard, D. T. y Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurology*, 11(2), 157–169.
- Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. A., Freedman, M. S., ... Polman, C. H. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(9), 1157–1174.
- Mitchell, A. J., Benito-León, J., González, J.-M. M. y Rivera-Navarro, J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurology*, 4(9), 556–566.
- Montalban, X., Tintoré, M., Swanton, J., Barkhof, F., Fazekas, F., Filippi, M., ... Miller, D. H. (2010). MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 74(5), 427–434.
- Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., ... Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical

- atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage*, 30(3), 891–898.
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S. y Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 296(23), 2832–2838.
- Murray, P. D., McGavern, D. B., Sathornsumetee, S. y Rodriguez, M. (2001). Spontaneous remyelination following extensive demyelination is associated with improved neurological function in a viral model of multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 7), 1403–1416.
- Neumann, H., Medana, I. M., Bauer, J. y Lassmann, H. (2002). Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 313–319.
- Nielsen, J. M., Pohl, C., Polman, C. H., Barkhof, F., Freedman, M. S., Edan, G., ... Uitdehaag, B. M. J. (2009). MRI characteristics are predictive for CDMS in monofocal, but not in multifocal patients with a clinically isolated syndrome. *BMC Neurology*, 9, 19.
- Nieto Barco, A., Sánchez López, M. del P., Barroso Ribal, J., Olivares Pérez, T. y Hernández Pérez, M. A. (2008). [Cognitive impairment in the early phase of multiple sclerosis and its relationship with mood, demographic and clinical variables]. *Psicothema*, 20(4), 583–588.
- Nilsson, P., Rorsman, I., Larsson, E. M., Norrving, B. y Sandberg-Wollheim, M. (2008). Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(7), 913–918.

- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. y Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(13), 938–952.
- O’Riordan, J. I., Thompson, A. J., Kingsley, D. P., MacManus, D. G., Kendall, B. E., Rudge, P., ... Miller, D. H. (1998). The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 3), 495–503.
- Odenthal, A. y Coulthard, C. (2014). The Prognostic Utility of MRI in Clinically Isolated Syndrome: A Literature Review. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*.
- Oksenberg, J. R. y Hauser, S. L. (2005). Genetics of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 23(1), 61–75, vi.
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M. P., Wollmann, T., Hernández, M. A. y Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(2), 191–197.
- Otero-Romero, S., Roura, P., Solà, J., Altimiras, J., Sastre-Garriga, J., Nos, C., ... Bufill, E. (2013). Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(2), 245–248.
- Patti, F., Morra, V. B., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., ... COGIMUS Study Group. (2013). Subcutaneous interferon β -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PloS One*, 8(8), e74111.

- Paty, D., Studney, D., Redekop, K. y Lublin, F. (1994). MS COSTAR: a computerized patient record adapted for clinical research purposes. *Annals of Neurology*, 36 Suppl, S134–135.
- Paty, D. W., Oger, J. J., Kastrukoff, L. F., Hashimoto, S. A., Hooge, J. P., Eisen, A. A., ... Brandeys, V. (1988). MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38(2), 180–185.
- Paul, R. H., Beatty, W. W., Schneider, R., Blanco, C. y Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 4(5), 433–439.
- Pelletier, J., Suchet, L., Witjas, T., Habib, M., Guttmann, C. R., Salamon, G., ... Chérif, A. A. (2001). A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 58(1), 105–111.
- Peyser, J. M., Rao, S. M., LaRocca, N. G. y Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 47(1), 94–97.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., ... Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Annals of Neurology*, 58(6), 840–846.

- Polman, C. H. y Rudick, R. A. (2010). The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*, 74 Suppl 3, S8–15.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., ... Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 227–231.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C. y Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267(1-2), 100–106.
- Pozzilli, C., Passafiume, D., Bernardi, S., Pantano, P., Incoccia, C., Bastianello, S., ... Fieschi, C. (1991). SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(2), 110–115.
- Prakash, R. S., Snook, E. M., Lewis, J. M., Motl, R. W. y Kramer, A. F. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(9), 1250–1261.
- Pugliatti, M., Sotgiu, S. y Rosati, G. (2002). The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), 182–191.
- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(5), 503–542.

- Rao, S. M., in collaboration with the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of neuropsychological Tests in multiple sclerosis*. Milwaukee: Medical College of Wisconsin.
- Rao, S. M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 8(3), 216–220.
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G. J., ... Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364–374.
- Rao, S. M., Hammeke, T. A. y Speech, T. J. (1987). Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(2), 263–265.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685–691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692–696.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P. y Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 161–166.

- Reitan, R. M., Reed, J. C. y Dyken, M. L. (1971). Cognitive, psychomotor, and motor correlates of multiple sclerosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 153(3), 218–224.
- Reitan, R.M. y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery* Tucson: Neuropsychology Press.
- Reuter, F., Del Cul, A., Audoin, B., Malikova, I., Naccache, L., Ranjeva, J. P., ... Pelletier, J. (2007). Intact subliminal processing and delayed conscious access in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 45(12), 2683–2691.
- Reuter, F., Zaaraoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., ... Audoin, B. (2011). Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(10), 1157–1159.
- Río, J., Comabella, M., Tintoré, M., Montalban, X. Esclerosis múltiple. En Pascual, J. (2012). *Tratado de Neurología* (pp 583-610). Madrid: LUZÁN 5, S.A.
- Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M., Carpintiero, S., ... Correale, J. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(3), 364–369.
- Rogers, J. M. y Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 14(10), 919–927.

- Ron, M. A., Callanan, M. M. y Warrington, E. K. (1991). Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychological Medicine*, 21(1), 59–68.
- Roosendaal, S. D., Moraal, B., Pouwels, P. J. W., Vrenken, H., Castelijns, J. A., Barkhof, F. y Geurts, J. J. G. (2009). Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(6), 708–714.
- Roser, W., Hagberg, G., Mader, I., Brunnschweiler, H., Radue, E. W., Seelig, J. y Kappos, L. (1995). Proton MRS of gadolinium-enhancing MS plaques and metabolic changes in normal-appearing white matter. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 33(6), 811–817.
- Rovaris, M., Filippi, M., Minicucci, L., Iannucci, G., Santuccio, G., Possa, F. y Comi, G. (2000). Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(2), 402–408.
- Rovaris, M., Iannucci, G., Falautano, M., Possa, F., Martinelli, V., Comi, G. y Filippi, M. (2002). Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 195(2), 103–109.
- Rovira, A., Swanton, J., Tintoré, M., Huerga, E., Barkhof, F., Filippi, M., ... Montalban, X. (2009). A single, early magnetic resonance imaging study

- in the diagnosis of multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(5), 587–592.
- Rozewicz, L., Langdon, D. W., Davie, C. A., Thompson, A. J. y Ron, M. (1996). Resolution of left hemisphere cognitive dysfunction in multiple sclerosis with magnetic resonance correlates: a case report. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1(1), 17–26.
- Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J., ... Willoughby, E. (1997). Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Annals of Neurology*, 42(3), 379–382.
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settapani, N. y Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing–remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(5), 323–326.
- Ryan, L., Clark, C. M., Klonoff, H., Li, D. y Paty, D. (1996). Patterns of cognitive impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images. *Neuropsychology*, 10(2), 176–193.
- Sadovnick, A. D., Armstrong, H., Rice, G. P., Bulman, D., Hashimoto, L., Paty, D. W., ... Murray, T. J. (1993). A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology*, 33(3), 281–285.
- Sadovnick, A. D., Baird, P. A. y Ward, R. H. (1988). Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *American Journal of Medical Genetics*, 29(3), 533–541.

- Sadovnick, A. D., Ebers, G. C., Wilson, R. W. y Paty, D. W. (1992). Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*, 42(5), 991–994.
- Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., Rovira, A., Grivé, E., Pericot, I., Comabella, M., ... Montalban, X. (2003). Conversion to multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome of the brainstem: cranial magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and neurophysiological findings. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(1), 39–43.
- Schultheis, M. T., Garay, E. y DeLuca, J. (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 56(8), 1089–1094.
- Schultheis, M. T., Weisser, V., Ang, J., Elovic, E., Nead, R., Sestito, N., ... Millis, S. R. (2010). Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(3), 465–473.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A. y Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1002–1010.
- Sedgwick, E.M., (2000). Fisiopatología de la fibra nerviosa desmielinizada. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas. (pp. 197-204) Madrid: EDMISA.
- Seinelä, A., Hämäläinen, P., Koivisto, M. y Ruutiainen, J. (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 198(1-2), 79–85.
- Serafini, B., Rosicarelli, B., Franciotta, D., Magliozzi, R., Reynolds, R., Cinque, P., ... Aloisi, F. (2007). Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the

- multiple sclerosis brain. *The Journal of Experimental Medicine*, 204(12), 2899–2912.
- Siebert, R. J. y Abernethy, D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), 469–475.
- Simioni, S., Ruffieux, C., Bruggimann, L., Annoni, J.-M. y Schluep, M. (2007). Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*, 137(35-36), 496–501.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test: Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, K. J., Kapoor, R., Hall, S. M. y Davies, M. (2001). Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Annals of Neurology*, 49(4), 470–476.
- Smith, K. J. y Lassmann, H. (2002). The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 1(4), 232–241.
- Staffen, W., Zauner, H., Mair, A., Kutzelnigg, A., Kapeller, P., Stangl, H., ... Ladurner, G. (2005). Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 357–363.
- Stenberg, S. High speed scanning in human memory. *Science* 1966, 153: 652-654.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012.

- Strober, L. B., Rao, S. M., Lee, J.-C., Fischer, E. y Rudick, R. (2014). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(4), 473–481.
- Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S. y Benedict, R. H. B. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(9), 1077–1084.
- Studney, D., Lublin, F., Marcucci, L., Farquhar, R., Redekop, K., Nelson, J. y Paty, D. W. (1993). MS COSTAR: A Computerized Record for Use in Clinical Research in Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 7(3-4), 145–152.
- Summers, M., Swanton, J., Fernando, K., Dalton, C., Miller, D. H., Cipelotti, L. y Ron, M. A. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(8), 955–958.
- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Deluca, J. y Chiaravalloti, N. (2010). Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 2), 362–374.
- Swanton, J. K., Fernando, K., Dalton, C. M., Miszkiel, K. A., Thompson, A. J., Plant, G. T. y Miller, D. H. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(7), 830–833.

- Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D. R., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R. y Field, H. L. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*, 42(7), 1291–1295.
- Tallantyre, E. C., Bø, L., Al-Rawashdeh, O., Owens, T., Polman, C. H., Lowe, J. S. y Evangelou, N. (2010). Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(4), 406–411.
- Tas, M. W., Barkhol, F., van Walderveen, M. A., Polman, C. H., Hommes, O. R., y Valk, J. (1995). The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 16(2), 259–264.
- Tekok-Kilic, A., Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M. G., Carone, D., Srinivasaraghavan, B., ... Zivadinov, R. (2007). Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 36(4), 1294–1300.
- Thornton, A. E. y Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3), 357–366.
- Tiemann, L., Penner, I. K., Haupts, M., Schlegel, U. y Calabrese, P. (2009). Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(10), 1164–1174.

- Tintore, M., Rovira, A., Arrambide, G., Mitjana, R., Río, J., Auger, C., ... Montalban, X. (2010). Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 75(21), 1933–1938.
- Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. J., Río, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., ... Montalban, X. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(4), 702–706.
- Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Nos, C., Grivé, E., Téllez, N., ... Montalban, X. (2006). Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(6), 968–972.
- Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C., ... Montalban, X. (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 70(13 Pt 2), 1079–1083.
- Tourbah, A., Stievenart, J. L., Iba-Zizen, M. T., Zannoli, G., Lyon-Caen, O. y Cabanis, E. A. (1996). In vivo localized NMR proton spectroscopy of normal appearing white matter in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroradiology. Journal de Neuroradiologie*, 23(2), 49–55.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S. y Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 338(5), 278–285.
- Tremlett, H., Zhao, Y., Rieckmann, P. y Hutchinson, M. (2010). New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), 2004–2015.

- Viterbo, R. G., Iaffaldano, P. y Trojano, M. (2013). Verbal fluency deficits in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 330(1-2), 56–60.
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M. y Vandebussche, E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(4), 241–254.
- Wattjes, M. P., Harzheim, M., Lutterbey, G. G., Bogdanow, M., Schmidt, S., Schild, H. H. y Träber, F. (2008). Prognostic value of high-field proton magnetic resonance spectroscopy in patients presenting with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroradiology*, 50(2), 123–129.
- Wechsler D. (1955). Manual for the Wechsler Adult Intelligence scale. Nueva York: Psychological Corporation.
- Wechsler D. (1981) *WAIS-R manual*. Nueva York: The Psychological Corporation.
- Wechsler D. (1987) *Wechsler Memory Scale Revised-manual*. Nueva York: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1999). *WAIS-III, Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler-III*. Madrid: TEA ediciones.
- Weinstock-Guttman, B. y Cohen, J. A. (1996). Newer versus older treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 14(2), 121–130.
- Wingerchuk, D. M. y Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis: epidemiology, genetics, classification, natural history, and clinical

- outcome measures. *Neuroimaging Clinics of North America*, 10(4), 611–624 ,vii.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A. y Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254 Suppl 2, II35–42.
- Yeo, T. W., De Jager, P. L., Gregory, S. G., Barcellos, L. F., Walton, A., Goris, A., ... Sawcer, S. (2007). A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 61(3), 228–236.
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 15(2), 115–136.
- Zarei, M., Chandran, S., Compston, A. y Hodges, J. (2003). Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(7), 872–877.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E. y Amato, M. P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(1), 62–67.
- Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M. A., ... Zorzon, M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(6), 773–780.

Zorzon, M., Zivadinov, R., Bosco, A., Bragadin, L. M., Moretti, R., Bonfigli, L., ...
Cazzato, G. (1999). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-
control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multiple Sclerosis*
(Houndmills, Basingstoke, England), 5(6), 418–427.