



TESIS DOCTORAL

FUNCIÓN COGNITIVA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CORRELATOS  
NEUROFISIOLÓGICOS Y HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN  
NEUROPSICOLÓGICA

Autor:

Mariana López Góngora

Directores:

Antonio Escartín Siquier

Luis Antonio Querol Gutiérrez

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

2015

A Daniel

A mis padres, Alberto y Martha

A Andrés

## Agradecimientos

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han acompañado durante estos años tanto profesional como personalmente.

A Toni Escartín, por darme la oportunidad de trabajar con él, por compartir su conocimiento conmigo, por enseñarme a disfrutar lo que hago, por su apoyo incondicional durante todos estos años y por hacer posible la realización de esta tesis.

A Luis, por la orientación, las observaciones, su tiempo, su contribución a este trabajo y por animarme a continuar.

A Nuria, por su capacidad para reclutar pacientes y controles, y ayudarme a completar la muestra. Por escuchar mis historias, por su incondicionalidad.

A Alex, Jesús y Marisa, por la colaboración con la logística de la programación y visitas de pacientes.

A mis compañeros del servicio, especialmente a Ramón, Saül, Belén, Alex, Sebas, Isabel, por su apoyo profesional y emocional.

A todos los pacientes y controles sin los que este trabajo no hubiera sido posible.

A Anna, por su apoyo, por darme ánimos y hacer este proceso más llevadero.

A mis amigos, que de cerca o de lejos han estado pendientes y me han acompañado en este tiempo.

A mis padres, por haberme dado el impulso inicial, por acompañarme en todo momento, por su apoyo incondicional, por escucharme, por creer en mí. A Andrés, porque además de hermano es un excelente amigo, por estar siempre ahí. A la tita y a las tías, al resto de la familia. A lilo e Inge, dos personas que hubieran estado muy orgullosas de este logro.

A Daniel, por su tiempo, comprensión, apoyo y paciencia, por animarme a seguir en los momentos difíciles.

## AGRADECIMIENTOS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. QUÉ ES LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	1
1.1.1. Epidemiología.....	1
1.1.2. Factores de riesgo.....	2
1.1.2.1. Estudios de inmigración.....	3
1.1.2.2. Luz solar y radiación ultravioleta.....	4
1.1.2.3. Déficit de vitamina D.....	4
1.1.2.4. Virus de Epstein-Bar .....	6
1.1.2.5. Genética.....	7
1.1.3. Características clínicas y pronóstico de la esclerosis múltiple.....	10
1.1.3.1. Características clínicas y formas evolutivas de la esclerosis múltiple.....	10
1.1.3.2. Pronóstico de la esclerosis múltiple.....	14
1.1.4. Fisiopatología de la esclerosis múltiple.....	16
1.1.5. Diagnóstico de la esclerosis múltiple.....	20
1.1.5.1. Resonancia Magnética (RM) .....	20
1.1.5.2. Líquido cefalorraquídeo (LCR) .....	23
1.1.5.3. Tomografía de coherencia óptica (TCO) .....	23
1.1.5.4. Potenciales evocados visuales (PEV).....	23
1.1.6. Exploración física y valoración de la discapacidad en esclerosis múltiple.....	24
1.1.7. Tratamiento.....	26
1.1.7.1. Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.....	26

1.1.7.1.1. Tratamientos de primera línea.....	26
1.1.7.1.1.1. Interferón beta.....	26
1.1.7.1.1.2. Acetato de Glatiramero.....	27
1.1.7.1.1.3. Teriflunomida.....	28
1.1.7.1.1.4. Dimetil fumarato.....	28
1.1.7.1.2. Tratamientos de segunda línea.....	29
1.1.7.1.2.1. Fingolimod.....	29
1.1.7.1.3. Tratamientos de tercera línea.....	29
1.1.7.1.3.1. Natalizumab.....	29
1.1.7.1.3.2. Alemtuzumab.....	30
1.1.7.1.3.3. Mitoxantrona.....	30
1.1.7.1.4. Otros tratamientos.....	30
1.1.7.1.5. Tratamientos futuros.....	31
1.1.7.1.5.1. Ocrelizumab.....	31
1.1.7.1.5.2. Daclizumab.....	32
1.1.7.1.5.3. Laquinimod.....	33
1.1.7.2. Tratamiento de las formas progresivas de la esclerosis múltiple.....	33
1.1.7.3. Tratamientos no farmacológicos.....	35
1.1.7.4. Tratamiento del brote.....	35
1.1.7.5. Tratamiento sintomático.....	36
1.2. ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	37
1.2.1. Dominios cognitivos afectados en la esclerosis múltiple.....	39
1.2.1.1. Memoria.....	39

1.2.1.2. Atención y velocidad de procesamiento de información.....	40
1.2.1.3. Funciones ejecutivas.....	41
1.2.1.4. Funciones visuoespaciales.....	42
1.2.1.5. Lenguaje.....	42
1.2.2. Medición de la función cognitiva en la esclerosis múltiple.....	42
1.2.2.1. Tests de evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple.....	42
1.2.2.1.1. Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRBN).....	43
1.2.2.1.2. Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) .....	43
1.2.2.1.3. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS).....	44
1.2.2.1.4. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). .....	44
1.2.2.1.5. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) .....	45
1.2.2.1.6. PASAT vs SDMT.....	46
1.2.2.2. Pruebas de evaluación cognitiva en la esclerosis múltiple.....	48
1.2.2.2.1. Resonancia Magnética funcional (RMf) .....	48
1.2.2.2.2. Tomografía por Emisión de Positrones (TEP).. .....	49
1.2.2.2.3. Potenciales Relacionados con Eventos (PRE) .....	49

1.2.2.2.3.1. Potenciales Relacionados con Eventos (PRE) y deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.....	53
1.2.3. Alteraciones cognitivas en las diferentes etapas de la esclerosis múltiple.....	55
1.2.3.1. Alteraciones cognitivas en el síndrome radiológico aislado.....	55
1.2.3.2. Alteraciones cognitivas en el síndrome clínico aislado.....	55
1.2.3.3. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple de reciente diagnóstico.....	56
1.2.3.4. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple remitente recurrente.....	57
1.2.3.5. Alteraciones cognitivas en formas progresivas de la esclerosis múltiple.....	58
1.2.4. Estudios longitudinales de deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.....	59
1.2.5. Deterioro cognitivo, discapacidad física y duración de la enfermedad.....	63
1.2.5.1 Alteraciones cognitivas y discapacidad física.....	63
1.2.5.2. Alteraciones cognitivas y duración de la enfermedad....	65
1.2.6. Tratamiento de las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple.....	65
1.2.7. Mecanismos compensatorios en esclerosis múltiple.....	67



1.2.8. Evaluación precoz del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.....	70
2. HIPÓTESIS.....	72
3. OBJETIVOS.....	73
4. RESULTADOS.....	74
4.1. Artículo I.....	74
4.2. Artículo II.....	83
5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	99
5.1. Artículo I.....	99
5.1.1. Síntesis de resultados.....	99
5.1.2. Relevancia.....	101
5.2. Artículo II.....	102
5.2.1. Síntesis de resultados.....	102
5.2.2. Relevancia.....	104
6. CONCLUSIONES.....	105
7. ABREVIATURAS.....	106
8. BIBLIOGRAFÍA.....	108

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. QUÉ ES LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) de causa desconocida, cuya fisiopatología es inflamatoria, autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa. Es la patología neurológica que constituye la principal causa de discapacidad en el adulto joven. La primera descripción detallada de los factores clínicos y evolutivos de la EM, fue realizada en el año 1868 por Charcot, quien le dio el nombre de esclerosis en placas (1). Es una enfermedad con una gran heterogeneidad clínica, debido a la variedad de síntomas neurológicos que se atribuyen a áreas de inflamación, desmielinización, pérdida axonal y gliosis del SNC. Así mismo, existe una gran variabilidad entre los sujetos en la respuesta a la terapia (2).

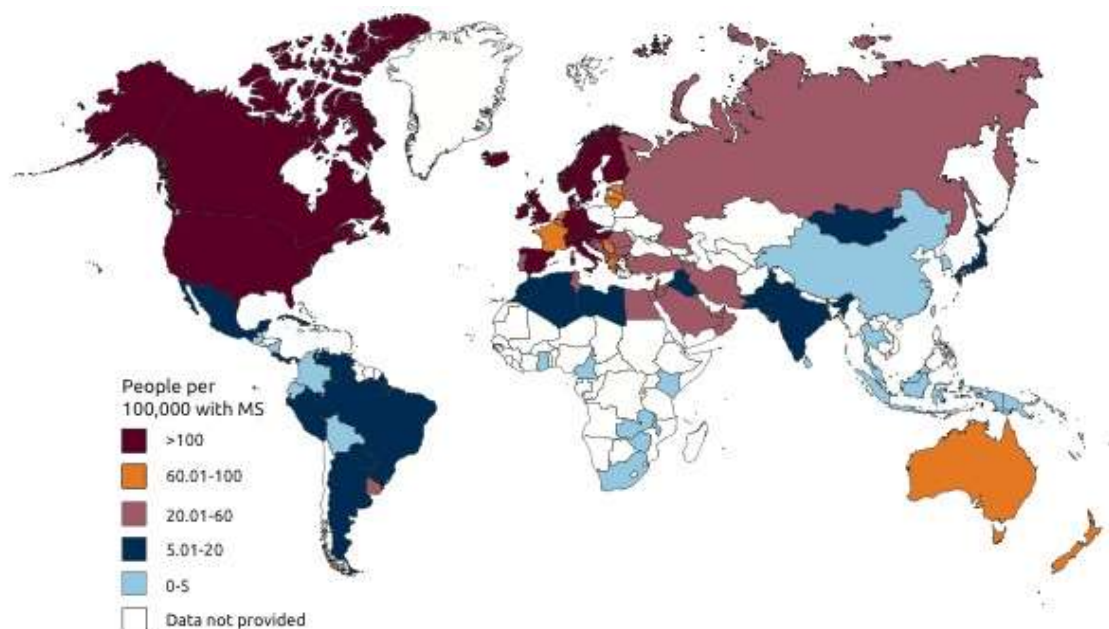
#### 1.1.1. Epidemiología

Los primeros síntomas de la esclerosis múltiple se presentan en la mayoría de pacientes entre los 20 y los 40 años de edad y tienen una media de inicio alrededor de los 30 años. Es una enfermedad más común en las mujeres, con un ratio aproximado de 2:1. Se calcula que aproximadamente 2,5 millones de personas en el mundo la padecen (3,4).

En general, la distribución de la EM aumenta con la distancia al ecuador. Sin embargo, la prevalencia de la esclerosis múltiple varía de forma importante en las diferentes regiones del mundo, siendo mayor en el norte y centro de Europa, Norte América y sureste de Australia (4). En España, desde los años 70, se han llevado a cabo diferentes estudios epidemiológicos con el fin de

conocer la frecuencia con la que la esclerosis múltiple se presenta en nuestra población, pero no disponemos de estudios que hayan incorporado información de todo el país. Los datos más recientes, muestran que existe una prevalencia de la enfermedad de 72 a 77 casos por cada 100.000 habitantes y año, que la ubica en una zona de riesgo medio-alto y una incidencia de 2,2 a 5,3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (5–10).

Figura 1. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el mundo en el año 2013, de acuerdo a la Multiple Sclerosis Interational Federation (MSIF) (11).



### 1.1.2. Factores de riesgo

La etiología de la EM es desconocida, sin embargo, una exposición a agentes ambientales en personas con una susceptibilidad genética, son los responsables de su origen (4).

Aspectos como la inmigración a países con mayor incidencia, al igual que factores de riesgo ambientales como la falta de exposición al sol y a la radiación ultravioleta, el déficit de vitamina D, la exposición al virus Epstein-Barr (EBV) después de la infancia temprana, así como padecer mononucleosis infecciosa, son factores de riesgo para la aparición de la EM (12).

#### 1.1.2.1. Estudios de inmigración

En una revisión de artículos en la que se comparaban las tasas de esclerosis múltiple de los inmigrantes con aquellas de las personas del nuevo país y del de origen, se observaron dos patrones que se repetían. Por un lado, quienes migran de regiones de alto riesgo donde la enfermedad es común, a una zona de bajo riesgo, tienen una menor posibilidad de desarrollar la enfermedad. Por otro lado, aquellos que se mueven en la dirección contraria, tienden a mantener el bajo riesgo de EM característico de su país de origen.

De los estudios que tuvieron en cuenta la edad de la inmigración, parece que el riesgo individual de padecer la enfermedad se establece durante las dos primeras décadas de la vida. También se concluyó, que la probabilidad de tener EM puede variar de una generación a otra, ya que aunque el inmigrante de zonas de bajo a alto riesgo mantiene el bajo riesgo, sus hijos tendrán las mismas probabilidades que la población del nuevo país (13). Por ejemplo, en un estudio en el que se analizaron datos de inmigrantes de las Antillas donde la EM no es común, al Reino Unido, se encontró que estas personas tenían una baja probabilidad de padecer la EM, mientras que sus hijos que habían nacido

en el Reino Unido, tenían una incidencia y prevalencia de esclerosis múltiple similar a la reportada en Irlanda del Norte y en la república de Irlanda (14).

#### 1.1.2.2. Luz solar y radiación ultravioleta

Con el fin de estudiar la forma en que factores externos como la exposición al sol y a los rayos ultravioleta puede influir en la incidencia de la EM, se han realizado estudios en los que se pregunta directamente a las personas el tiempo que han estado expuestos al sol en edades específicas y si realizaban trabajos en exteriores o interiores (15).

En un estudio realizado en Tasmania, se observó que las personas que habían estado expuestas al sol un promedio de 2 a 3 horas o más por día durante fines de semana y vacaciones entre los 6 y los 15 años de edad, tenían menos riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (12). Otro estudio en que se analizaron las bases de datos de pacientes con EM en la región de Oxford, se encontró que el cáncer de piel relacionado con la exposición al sol era significativamente menos común en los pacientes con EM, lo que sugiere que una mayor exposición al sol, es protector contra el desarrollo de la enfermedad (16).

#### 1.1.2.3. Déficit de vitamina D

El déficit de vitamina D es prevalente en el mundo occidental, ya que la mayor fuente de esta vitamina se obtiene de la exposición a la luz solar. No existe una evidencia directa de la implicación de la exposición a la vitamina D en los primeros años de vida y la susceptibilidad a la EM, ya que es difícil separar la exposición a la vitamina D de otros efectos fotobiológicos. Sin embargo, la alta

prevalencia de EM en personas nacidas en el mes de Mayo, implica una interacción entre genes y ambiente en relación al clima. Esta interacción se puede presentar durante la gestación o poco después del nacimiento en sujetos nacidos en el hemisferio norte. La interpretación de este fenómeno, es que las madres tuvieron niveles bajos de vitamina D durante el embarazo en el invierno (17).

Según un modelo que integra la vitamina D dentro de la susceptibilidad genética y medioambiental a la EM, la vitamina D epigenéticamente modifica los genes importantes para el desarrollo del cerebro, el sistema inmune, el desarrollo de resistencia axonal o tolerancia inmunológica (18). La vitamina D juega un papel importante en la regulación de la función inmune y en la reducción de la inflamación (19).

El rol de la vitamina D en la patogénesis de la EM se ha fortalecido por los resultados de un estudio prospectivo a largo plazo, en el que se valoró el consumo de vitamina D en un grupo de más de 90,000 mujeres. Durante el tiempo de seguimiento, se confirmaron 173 casos de EM con inicio de los síntomas después de la primera valoración del estudio. Se observó que el consumo de vitamina D derivado de suplementos, estaba inversamente asociado con el riesgo de EM, por lo que los autores concluyen que existe un efecto protector del consumo de vitamina D en el desarrollo de esta enfermedad. El riesgo de padecer la EM era un 40% inferior en las mujeres que reportaron una ingesta regular de al menos 400 UI/día de suplementos de

vitamina D. Esta asociación no se encontró entre la frecuencia de la EM y el consumo de vitamina D derivado de la alimentación (20).

Se ha observado que los niveles altos de vitamina D están asociados con tasas más bajas de brotes (21,22), sin embargo, se ha encontrado que la actividad de la EM es más alta en primavera y verano (23) cuando los niveles de vitamina D son superiores. Se sugiere entonces, la presencia de otros factores medioambientales que influyen en el curso de la EM. Recientemente, se ha descrito que la melatonina, cuyo pico es en otoño-invierno ya que su producción se estimula con la oscuridad (24), correlaciona negativamente con la actividad de la enfermedad en pacientes con EM, por lo que podría contribuir a la baja actividad de la enfermedad en esta época del año. Se considera que podría ser un regulador adicional de la respuesta inmune a la EM (25).

#### 1.1.2.4. Virus de Epstein-Bar

La exposición al virus Epstein-Bar (VEB) está claramente asociada con el riesgo de padecer esclerosis múltiple y, aunque la relación epidemiológica es aún desconocida (19), durante mucho tiempo ha habido un especial interés por la identificación de patógenos infecciosos que podrían desencadenar la desmielinización autoinmune reactiva (26).

El VEB es de la familia de los herpesvirus que infecta a un 90% de las personas en las primeras décadas de vida y queda latente durante el resto de la vida en las células B de memoria. La infección primaria ocurre generalmente en la infancia temprana y es asintomática y cuando ocurre en la adolescencia o

en la edad adulta, causa una enfermedad febril aguda conocida como mononucleosis infecciosa. Los individuos seronegativos para el VEB muestran un riesgo muy bajo de desarrollar esclerosis múltiple. Se considera que la regulación anormal de la respuesta inmune inducida por el VEB puede contribuir a la patogénesis de la EM en personas susceptibles (27).

Muchas, pero no todas las características de la epidemiología de la esclerosis múltiple parecen consistentes con la infección por el VEB. Por un lado, las dos enfermedades siguen un gradiente de latitud similares. Por otro lado, en las zonas donde la EM es poco frecuente, hay una mayor proporción de personas jóvenes seropositivos para el VEB, mientras que áreas en la que la EM es más común, la proporción de seropositivos al VEB no alcanza los niveles altos sino hasta después de la adolescencia. En la edad adulta, más del 90% de la población general es seropositiva para VEB. Esto implica, como se mencionó anteriormente, que la infección temprana con VEB, puede ser protectora contra la EM y que el riesgo del padecer EM estaría asociado entonces con la mononucleosis infecciosa. Esto también explica la alta frecuencia de esclerosis múltiple en poblaciones de nivel socioeconómico alto y la baja frecuencia en personas de raza negra o en asiáticos (12).

#### 1.1.2.5. Genética

Además de los aspectos medioambientales descritos previamente, existe una predisposición genética a desarrollar esclerosis múltiple.



La EM se encuentra dentro de las enfermedades genéticamente complejas, que son un grupo de desordenes multifactoriales caracterizados por un riesgo hereditario moderado, derivado principalmente de variaciones de alelos que son relativamente comunes en la población (26).

Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de padecer EM entre familiares de pacientes con la enfermedad y que hay una tasa de concordancia del 30% entre gemelos monocigóticos. Aproximadamente un 20% de los pacientes tiene al menos un familiar afecto.

La etiología genética de la EM se apoya en la observación que hay razas extremadamente susceptibles a padecer la enfermedad (caucásicos de origen escandinavo y escocés), otras en las que la enfermedad es rara (Mongoles, Japoneses, Chinos, Indios Americanos y Esquimales) y otras en las que la enfermedad es menos frecuente (Negros Africanos, Aborígenes, Lapones Noruegos y Gitanos). La alta prevalencia de esclerosis múltiple en zonas colonizadas por los vikingos, la rareza en ciertas razas, la variabilidad en la distribución geográfica, apoyan la hipótesis de la susceptibilidad genética a padecer a enfermedad. Todos los estudios apuntan entonces a una susceptibilidad genética a la enfermedad, más que a herencia Mendeliana, sin embargo el gen específico no se ha determinado. La asociación más fuerte se asigna al alelo HLA-DRB1 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, que sugiere una etiología autoinmune antígeno específica para la esclerosis múltiple. Este gen representa menos del 50% de la base genética total de la enfermedad (4,12).

Enfoques genéticos como aquellos de estudios de asociación de todo el genoma, junto con los datos del proyecto genoma, han llevado a identificar dos genes que se encuentran asociados con la EM: el gen que codifica para la cadena alfa del receptor de interluquina-2 (IL2RA) y el que codifica para la cadena alfa del receptor de la interluquina-7 (IL7RA). Es importante tener en cuenta que el aumento de riesgo de estos genes para la EM es muy bajo y que sólo explican una proporción muy pequeña de la varianza (0,2%) en el riesgo de la EM. Dado que el polimorfismo de un solo nucleótido asociado a estos dos genes es muy común en la población sana con una frecuencia de un 70%, su presencia no se puede considerar un factor de riesgo para la enfermedad, por lo que la región del HLA conserva su posición única como gen de riesgo conocido para la EM (28).

Además, se han propuesto diferentes explicaciones para la falta de heredabilidad de la EM. Estas explicaciones incluyen las interacciones gen - gen y gen - ambiente, los reguladores cis/trans de la expresión de los alelos, las variantes no identificadas raras y penetrantes, la heterogeneidad de la población y/o de la enfermedad, los genes de interés en regiones genómicas problemáticas, la falta de análisis de cromosomas sexuales, así como los factores epigenéticos escondidos (26).

### 1.1.3. Características clínicas y pronóstico de la esclerosis múltiple

#### 1.1.3.1. Características clínicas y formas evolutivas de la esclerosis múltiple

Aproximadamente un 85% de las personas con EM inician con un cuadro de alteración neurológica conocido como síndrome clínico aislado (SCA). Se trata de un primer episodio clínico en el que el sujeto presenta síntomas y signos sugestivos de un trastorno inflamatorio desmielinizante del SNC. Este término se emplea generalmente en personas de 20 a 45 años de edad, que presentan un episodio de inicio agudo o sub agudo y que alcanza un pico en 2 ó 3 semanas aproximadamente. Este cuadro debe tener una duración mínima de 24 horas y debe presentarse en ausencia de fiebre o infección. Por definición, el SCA es aislado en el tiempo y generalmente en el espacio, con signos que indican una única lesión del nervio óptico, médula espinal, tronco del encéfalo o cerebelo. Algunos pacientes presentan, sin embargo, evidencia clínica de diseminación en el espacio. La EM también puede debutar con un episodio que no es sugestivo de un evento inflamatorio desmielinizante del SNC como cambios cognitivos, crisis epilépticas, síntomas paroxísticos o encefalopatía (29).

Tabla 1. Características de los Síndromes Clínicos Aislados que son típicos o atípicos para la esclerosis múltiple (29).

<p style="text-align: center;"><b>Nervio óptico</b></p> <p><u>Típico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuritis óptica en un ojo</li> <li>- Dolor leve al mover el ojo</li> <li>- Agudeza visual y visión de colores reducida</li> <li>- La mejoría comienza dentro de las 3 semanas del inicio</li> <li>- Defecto aferente de la pupila</li> <li>- Papila óptica normal o hinchazón leve</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Nervio óptico</b></p> <p><u>Atípico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuritis óptica en ambos ojos al mismo tiempo</li> <li>- No dolor o dolor muy fuerte</li> <li>- No percepción de la luz</li> <li>- Hemorragias severas</li> <li>- Pérdida de visión ampliada</li> <li>- Vitritis o neuroretinitis</li> <li>- Fotofobia</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Tronco cerebral o cerebelo</b></p> <p><u>Típico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oftalmoplejia internuclear bilateral</li> <li>- Ataxia y nistagmo evocado por la mirada</li> <li>- Parálisis de VI nervio (en pacientes de 20 a 40 años de edad)</li> <li>- Fenómenos paroxísticos (que ocurren durante al menos 24 horas)</li> <li>- Signos multifocales (pérdida de sensibilidad facial, vértigo)</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Tronco cerebral o cerebelo</b></p> <p><u>Atípico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oftalmoplejia externa completa</li> <li>- Signos de territorio vascular</li> <li>- Neuralgia del trigémino aislada</li> <li>- Neuropatía trigeminal sensitiva progresiva</li> <li>- Trastornos del movimiento</li> <li>- Debilidad ocular o bulbar fluctuante</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Médula espinal</b></p> <p><u>Típico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mielitis transversa incompleta</li> <li>- Signo de Lhermitte</li> <li>- Síntomas de esfínteres</li> <li>- Debilidad asimétrica de extremidades</li> <li>- Mano desafiarentizada</li> <li>- Progresión entre 4 horas y 21 días</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Médula espinal</b></p> <p><u>Atípico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mielitis transversa completa</li> <li>- Síndrome de Brown-Sequard</li> <li>- Síndrome de cauda equina</li> <li>- Lesión de territorio de la arteria espinal anterior</li> <li>- Dolor espinal localizado o radicular</li> <li>- Paraparesia espástica progresiva y simétrica o ataxia sensitiva progresiva</li> <li>- Nivel agudo en todas las modalidades sensitivas</li> <li>- Arreflexia</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Hemisferios cerebrales</b></p> <p><u>Típico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemiparesia</li> <li>- Alteración hemisensitiva</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Hemisferios cerebrales</b></p> <p><u>Atípico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía</li> <li>- Epilepsia</li> <li>- Ceguera cortical</li> </ul>

Cuando el SCA se acompaña de lesiones de sustancia blanca en resonancia magnética, existe una alta posibilidad de presentar un segundo episodio de

enfermedad desmielinizante o brote. Los nuevos episodios ocurren de forma errática, pero la tasa raramente excede los 1.5 por año (30).

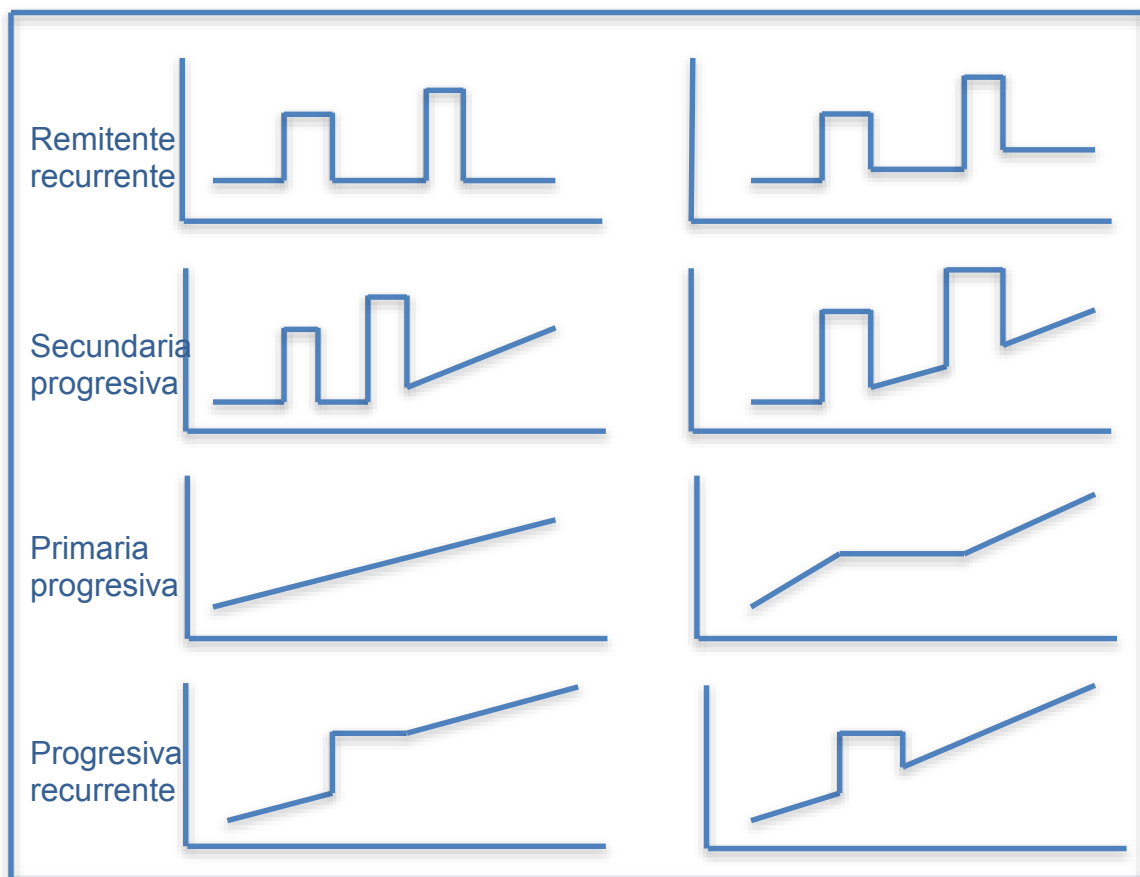
Entre un 80 y un 85% de los pacientes presenta síntomas neurológicos nuevos o recurrentes, con una recuperación completa o parcial de los mismos, sin que exista progresión entre ellos. Es decir, puede quedar una secuela neurológica como consecuencia de los brotes, pero que por definición, es estable. Esta presentación de la enfermedad se conoce como esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) (31).

Con el paso del tiempo, un gran porcentaje de pacientes con una esclerosis múltiple remitente recurrente comienza a presentar una progresión de su enfermedad. La palabra progresión denota un empeoramiento constante de la alteración neurológica durante los últimos 6 o 12 meses. La fecha de inicio de la progresión es difícil de definir y generalmente se valora de forma retrospectiva una vez se ha establecido la duración de un empeoramiento neurológico continuo. Cuando la fase inicial remitente recurrente de la enfermedad es seguida por una transición a una fase progresiva, la enfermedad se llama esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) (32). La EMSP se define como: curso inicial de la enfermedad remitente recidivante seguido de una progresión con o sin brotes, recuperaciones menores y estancamientos (31). Aproximadamente un 65% de los pacientes pasa a esta forma progresiva de la enfermedad (33).

Por otro lado, existe entre un 10 y un 15% de pacientes que presentan una esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). En esta forma de EM hay una

progresión desde el inicio de la enfermedad y la media de edad de debut es alrededor de los 40 años que es superior a la de la EMRR, pero similar a la de la EMSP (34).

Figura 2. Formas evolutivas de la esclerosis múltiple (31).



Durante el curso de la enfermedad, los pacientes con esclerosis múltiple muestran una gran variedad de signos y síntomas neurológicos que se originan en el SNC y que se pueden presentar solos o en combinación con otros y que se pueden manifestar de forma repentina o como parte de una progresión constante. Dentro de los síntomas frecuentes se encuentran alteraciones sensitivas, neuritis óptica unilateral, diplopía (oftalmoplejia internuclear), signo

de Lhermitte (parestias de tronco y extremidades como resultado de la flexión del cuello), debilidad de las extremidades, torpeza, ataxia de la marcha, así como síntomas de vejiga o intestino neurógenos. Algunos pacientes presentan síntomas paroxísticos, neuralgia de trigémico o disartria. También se puede observar deterioro cognitivo, depresión, labilidad emocional, disfagia, vértigo, temblores atáxicos, dolor, disfunción sexual o espasticidad (35).

#### 1.1.3.2. Pronóstico de la esclerosis múltiple

Dado que la EM es la primera causa de discapacidad en el adulto joven, hay un gran interés por conocer la influencia que los factores pronósticos tienen sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad y sobre la acumulación de discapacidad. Los resultados de un estudio de seguimiento promedio de 81 meses a pacientes con SCA, mostraron que las mujeres y los hombres tienen un riesgo similar de convertir a EM y de acumulación de discapacidad. Así mismo, se observó que cada década que la persona es más joven al inicio de la enfermedad, está asociado con un mayor riesgo de convertir a EM pero tiene un efecto protector sobre la discapacidad. Los resultados sugieren que las personas que presentan neuritis óptica como primera manifestación de la enfermedad, así como quienes inician un tratamiento modificador de la enfermedad antes del segundo brote, tienen un riesgo bajo de convertir a EM y de progresión de la discapacidad. Otros factores como la presencia de bandas oligoclonales y de 10 o más lesiones cerebrales en resonancia magnética, aumentan el riesgo de EM y de discapacidad en esta población (36).

Otras investigaciones de seguimiento sobre la conversión a EM en pacientes con SCA sugieren que la probabilidad de desarrollar EM varía dependiendo de

la modalidad de presentación del primer síntoma de la siguiente manera: entre un 10 y un 85% en la neuritis óptica, entre un 41 y un 61% en los que se manifiesta con un síntoma de médula espinal y entre un 53 a un 60% si el síntoma es de tronco cerebral. Esta variabilidad en la proporción de pacientes puede ser debida a la diferencia en la prevalencia de la enfermedad, a variaciones geográficas en el curso de la enfermedad, así como a la pérdida de seguimiento de algunos pacientes que hayan desarrollado la enfermedad (29).

En general, existen unos factores que están relacionados con un peor pronóstico o con una progresión más rápida de la enfermedad. Dentro de estos factores se encuentran (37,38):

- edad al inicio de la enfermedad superior a 40 años
- sexo masculino
- presentación polisintomática al comienzo de la enfermedad
- recuperación incompleta de los primeros brotes
- alta frecuencia de brotes durante los primeros años de la enfermedad
- intervalo corto de tiempo entre los dos primeros brotes
- progresión rápida de la discapacidad durante los primeros años
- síntomas motores, de cerebelo o de esfínteres al inicio
- alteración cognitiva al inicio de la enfermedad
- carga lesional alta o lesiones captantes de Gadolinio en la resonancia magnética inicial

Con el tiempo, la actividad de la enfermedad lleva a progresión y a acumulación de la discapacidad. Se ha observado que en un período medio de



10 años, los pacientes presentan dificultades para caminar y en 15 a 20 años necesitan un apoyo unilateral para caminar. Eventualmente, todos los pacientes necesitarán una ayuda para la deambulaci3n (37).

El curso cl3nico de la EM evoluciona a lo largo de d3cadas. En personas con una discapacidad neurol3gica avanzada dos tercios de las personas con EM fallecen debido tambi3n a infecciones, especialmente cut3neas, respiratorias o urinarias. El tiempo medio desde el diagn3stico de la enfermedad hasta la muerte es de 30 a3os, lo que representa una reducci3n de 5 a 10 a3os de la esperanza de vida (39). Adem3s, las personas con EM tienen un mayor riesgo de suicidio, debido a una alta incidencia de depresi3n (40). Un meta-an3lisis realizado recientemente muestra que en los 3ltimos 50 a3os no ha habido cambios en la mayor mortalidad en personas con EM comparado con la poblaci3n general y que la muerte por enfermedades cardiovasculares, suicidio e infecciones es mayor en los pacientes con EM que en la poblaci3n general (41).

#### 1.1.4. Fisiopatolog3a de la esclerosis m3ltiple

La EM es una enfermedad que se caracteriza principalmente por un proceso de desmielinizaci3n y de da3o axonal secundario a una reacci3n inflamatoria de naturaleza que se presume autoinmune (42). En una investigaci3n se estudiaron lesiones desmielinizantes activas, caracterizadas por una densidad reducida de fibras mielinizadas y un envainamiento irregular de los axones. A pesar de que todas las lesiones analizadas cumpl3an el mismo criterio de desmielinizaci3n, se encontr3 una gran heterogeneidad en la apariencia

inmunopatológica. Aunque la mayoría de las lesiones tenían en común reacción inflamatoria por linfocitos T y macrófagos, fueron identificados en 4 subtipos anatomopatológicos. Estos subtipos se definieron en función de la pérdida de proteínas de la mielina, la geografía y extensión de las placas, los patrones de destrucción de oligodendrocitos y la evidencia inmunopatológica de inmunoglobulina (Ig) y de los depósitos de la activación del complemento basados en los criterios anteriormente descritos. De esta forma, en los mecanismos I y II el blanco del proceso destructivo es la vaina de mielina, mientras que en los patrones III y IV es el oligodendrocito mismo el que degenera (43).

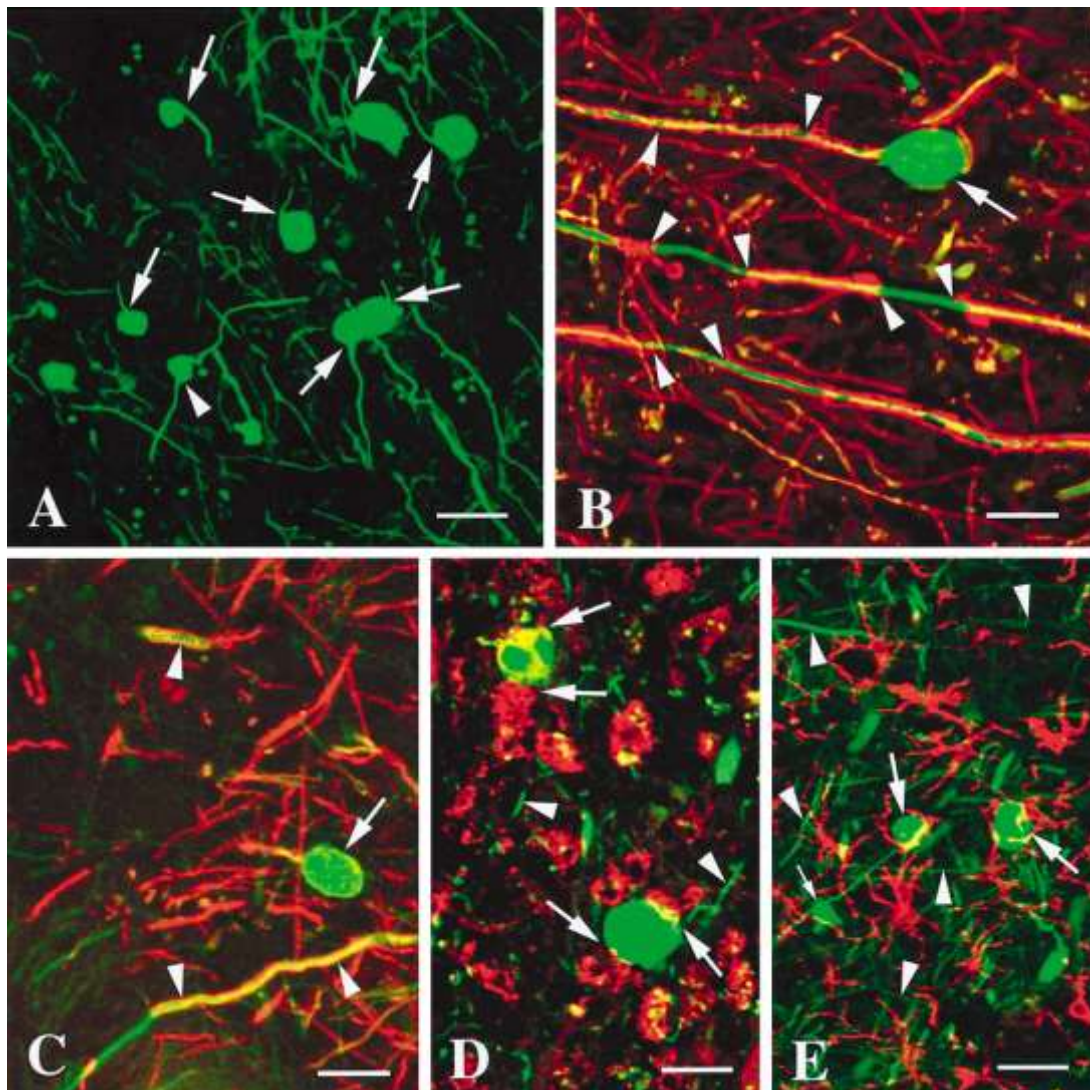
Estos patrones no están relacionados con una presentación específica de la enfermedad, excepto el patrón IV que únicamente se ha observado en algunos casos de esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

Además de las células T y los macrófagos, las células B, otro componente del sistema autoinmune, también están involucradas en la reacción inflamatoria del SNC en los pacientes con EM (44). Las células B se encuentran en el líquido cefalorraquídeo durante la inflamación del SNC (45). En pacientes con SCA y EMRR, se ha observado una acumulación de células B maduras en el LCR que se asocia a un aumento en el recuento de células y en la síntesis intratecal de inmunoglobulinas (46) que se evidencia por la presencia de bandas oligoclonales en LCR (44).

El daño desmielinizante y axonal produce bloqueos de la conducción nerviosa, lo que justifica la fisiopatogenia de la clínica con evolución en brotes por remielinización como la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), o discapacitantes por destrucción axonal como las formas progresivas de la enfermedad. Se ha observado que el daño axonal cerebral comienza desde las etapas iniciales de la enfermedad (47) y puede ser parcialmente independiente de la desmielinización cerebral (48). Estudios han demostrado que el daño axonal está directamente relacionado con la progresión clínica (49) y existe evidencia clínico patológica que esta pérdida axonal es el sustrato patológico de la discapacidad en la EM (50). Este daño axonal es evidente en las placas activas de desmielinización, aunque también se puede observar en lesiones inactivas antiguas en las que existe una pérdida de densidad de fibra importante, siendo responsable de la discapacidad irreversible en pacientes con EM (51) que se acumula con el tiempo (52). La pérdida axonal profunda puede estar presente en lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros) (53). A pesar de que el daño y la pérdida axonal son comunes en la EM, su extensión es variable. Esto puede depender de la actividad desmielinizante de la placa o de la heterogeneidad inter-individual de la patología axonal, ya que algunos pacientes pueden presentar daño axonal masivo y temprano y otros, un daño menor aún en placas antiguas (2).

Figura 3. Imágenes de cambios axonales en lesiones de esclerosis múltiple.

Trapp y colaboradores, N Engl J Med.1998 (42).



En todas las imágenes el verde indica neurofilamentos no fosforilados. El rojo indica mielina en las imágenes B y C y macrófagos o microglia en imágenes D y E.

Imágenes A y D muestran los centros de lesiones activas.

Imágenes B, C y E muestran los bordes de lesiones activas.

Imagen A muestra “imágenes apiladas” de los ovoides terminales axonales con conexiones axonales individuales (flechas), un ovoide axonal con conexiones axonales duales (punta de flecha) y muchos axones de apariencia normal.

Imagen B muestra tres axones largos, con neurofilamentos positivos no fosforilados sometidos a desmielinización activa (punta de flecha).

Imagen C muestra algunos axones (verdes) terminando en los extremos de internodos de mielina de apariencia normal (flecha), y muchos axones que expresan neurofilamentos no fosforilados rodeados por mielina de apariencia normal (puntas de flecha).

En las imágenes D y E, macrófagos (rojos en D) y microglia (rojo en E) rodeando y envolviendo las inflamaciones axonales terminales (flechas), pero no tienen asociación consistente con axones de apariencia normal (puntas de flecha) o inflamaciones en los axones no seccionados (imagen E, flecha).

### 1.1.5. Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple

El diagnóstico de la EM se basa en una valoración clínica y paraclínica para demostrar la diseminación de lesiones en tiempo y espacio por RM (54) y para excluir otros diagnósticos (55). Recientemente se han publicado los criterios diagnósticos revisados de McDonald para la EM (56).

#### 1.1.5.1. Resonancia Magnética (RM)

La revisión del 2010 de los criterios de McDonald permite hacer un diagnóstico más rápido de la EM y puede simplificar o clarificar el diagnóstico con menos resonancias magnéticas. Según los expertos, estos criterios deben ser utilizados únicamente en pacientes que hayan tenido un síndrome clínico aislado típico o que hayan presentado un síndrome progresivo de paraparesia, cerebelo o cognitivo, en los casos que se sospeche una EMPP. Estos criterios diagnósticos se basan específicamente en la demostración de diseminación en espacio, tiempo y en el diagnóstico de EMPP (56).

La diseminación en espacio (DIS) se puede demostrar por la presencia de  $\geq 1$  lesión en T2 en al menos 2 de 4 áreas del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal).

La diseminación en tiempo (DIT) se puede demostrar mediante:

A. Una(s) nueva(s) lesión(es) en T2 y/o una captante de gadolinio en una RM de seguimiento, con respecto a una RM basal independiente del tiempo de la RM basal.

B. Presencia simultánea de lesiones no sintomáticas captantes o no de gadolinio en cualquier momento.

Recientemente, se ha publicado una guía con recomendaciones para neurólogos y neurorradiólogos que permite definir y optimizar el uso de la resonancia magnética cerebral y medular en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. Esta guía recoge información acerca de la aplicación de los criterios de McDonald de 2010, el intervalo de tiempo recomendado para repetir las RM de seguimiento, el diagnóstico diferencial, los protocolos estandarizados para realizar e interpretar las RM, las indicaciones de cuándo realizar una RM medular, así como la información que debe contener el informe radiológico. Todo esto, con el fin de tener unas estrategias estandarizadas que se puedan aplicar a la planeación, realización e interpretación de la RM en el uso clínico (57).

En la siguiente tabla (Tabla 2), se muestran las recomendaciones de la revisión de los criterios de McDonald (56) para el diagnóstico de la EM.

Tabla 2

<b>Presentación Clínica</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM</b>
≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un brote previo.	Ninguna
≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas del SNC para EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal); o esperar un brote posterior que implique un lugar diferente del SNC.
1 brote; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por: Presencia simultánea de lesiones captantes de gadolinio asintomáticas y lesiones no captantes de gadolinio en cualquier momento; o una nueva lesión en T2 y/o lesión(es) captante(s) de gadolinio en una RM de seguimiento, independientemente del tiempo a la RM basal; o esperar un segundo brote clínico.
1 brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (Síndrome Clínico Aislado – SCA)	Diseminación en espacio y tiempo, demostrada por: Para DIS: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas del SNC para EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal); o esperar un brote posterior que implique un lugar diferente del SNC; y Para DIT: Presencia simultánea de lesiones captantes de gadolinio asintomáticas y lesiones no captantes de gadolinio en cualquier momento; o una nueva lesión en T2 y/o lesión(es) captante(s) de gadolinio en una RM de seguimiento, independientemente del tiempo a la RM basal; o esperar un segundo brote clínico.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 año de progresión de la enfermedad(determinada retrospectiva o prospectivamente) más 2 o 3 de los siguientes criterios: 1. Evidencia para DIS en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en las regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical, o infratentorial) 2. Evidencia para DIS en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 en la médula 3. LCR positivo evidencia de bandas oligoclonales y/o índice de IgG elevado

#### 1.1.5.2. Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Otra de las pruebas paraclínicas que se utiliza para el diagnóstico de la EM es el análisis de LCR. Un LCR positivo, es decir, índice de inmunoglobulina G (IgG) elevada ó 2 ó más bandas oligoclonales (BOC) puede ser importante para apoyar la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, para evaluar diagnósticos alternativos y para predecir EM clínicamente definida. Las BOC pueden estar presentes en más de un 80% de pacientes con síndrome clínico aislado y en más de un 90% de pacientes con esclerosis múltiple. La presencia de BOC junto con un recuento de células elevado en LCR, son útiles para establecer el diagnóstico de SCA sugestivo de EM (58).

#### 1.1.5.3. Tomografía de coherencia óptica (TCO)

La tomografía de coherencia óptica es una técnica que permite cuantificar los cambios en la arquitectura de la retina e interpretar los efectos de un daño axonal más difuso en el SNC. Las medidas de los cambios en el volumen macular son útiles para capturar las consecuencias neurodegenerativas de la inflamación crónica del SNC. El seguimiento de los cambios en el volumen macular puede ayudar a determinar la relación temporal entre la muerte celular neuronal primaria y la pérdida axonal después de un evento inflamatorio del SNC (59).

#### 1.1.5.4. Potenciales evocados visuales (PEV)

Dentro de las pruebas neurofisiológicas más útiles para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM se encuentran los PEV. Estos potenciales estudian la vía visual y se obtienen a través de estímulos luminosos. Se genera



una onda positiva de 100 ms de latencia (P100) que representa la respuesta de la corteza visual a la estimulación de la zona central de la retina (60). Los pacientes con sospecha de EM que tienen una latencia superior a la media, tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad (61). Un estudio realizado en diferentes etapas de la enfermedad, mostró que los PEV tenían latencias prolongadas en un 29% de pacientes con SCA, en un 66% de EMRR, en un 75% de EMSP y en un 65% de EMPP (58).

Si las pruebas anteriores se utilizaran de forma individual como una única prueba, la RM tendría una sensibilidad del 60%, el análisis de LCR del 31% y los PEV del 28%. Por esto, la evaluación inicial de un paciente con sospecha de EM debe comenzar con una RM y una punción lumbar para el estudio de LCR, con el fin de obtener la diseminación en espacio (RM) e información acerca de la inflamación del SNC (LCR). Dependiendo de la situación clínica del paciente, se puede hacer un estudio adicional con potenciales evocados (62).

#### 1.1.6. Exploración física y valoración de la discapacidad en esclerosis múltiple

Una escala habitualmente utilizada para valorar el grado de alteración neurológica en la EM es la Expanded Disability Status Scale (EDSS), desarrollada por Kurtzke en el año 1983. Consta de 8 sistemas funcionales: piramidal, cerebelo, tronco cerebral, sensitivo, visual, intestinal y vesical, cognitivo y otros, cuya evaluación permite obtener la puntuación total, como se detalla en la tabla 3 (63). Es una escala que a pesar de su uso frecuente, es poco sensible a cambios diferentes a los de la deambulación (64), por lo que algunas veces es reemplazada por el Multiple Sclerosis Functional Composite

(MSFC) que valora la función de las extremidades inferiores y superiores, así como la cognición (65).

Tabla 3

Puntuación	Características
0	Exploración neurológica normal
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional.
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un sistema funcional.
2	Discapacidad mínima en un sistema funcional.
2,5	Discapacidad mínima en dos sistemas funcionales.
3	Discapacidad moderada en un sistema funcional, con plena capacidad de deambulación.
3,5	Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un sistema funcional.
4	Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un período máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
4,5	Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar jornada completa, no obstante presenta ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesita ayuda mínima. Capacidad de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.
5	Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la vida diaria habitual.
5,5	Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad vida diaria habitual.
6	Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral para andar unos 100 metros con o sin descanso.
6,5	Necesidad de ayuda bilateral constante para andar unos 20 metros sin descanso.
7	Incapacidad de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas unas 12 horas diarias.
7,5	Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor.
8	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente.
8,5	Limitado a permanecer en la cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal.
9	Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer.
9,5	Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir.
10	Muerte por EM.

## 1.1.7. Tratamiento

### 1.1.7.1. Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente

Existen actualmente fármacos modificadores de la enfermedad que en general disminuyen la tasa de brotes, reducen la progresión de la discapacidad y la acumulación de lesiones en resonancia magnética (66).

#### 1.1.7.1.1. Tratamientos de primera línea

##### 1.1.7.1.1.1. Interferón beta

Uno de los primeros estudios con Interferón se publicó en los años 80 y hacía referencia a la eficacia del Interferón intratecal en la alteración del curso de la enfermedad (67). Los resultados del ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo se publicaron en 1993, y mostraron la eficacia del tratamiento con interferón beta-1b en la disminución de la actividad de la EMRR (68).

Posteriormente se han llevado a cabo más ensayos clínicos que muestran la efectividad de los interferones. En un estudio con interferón beta-1a intramuscular se observó una reducción en la acumulación de discapacidad física permanente, en la frecuencia de brotes y en la actividad de la enfermedad medida a través de las lesiones captantes de Gadolinio en pacientes con EMRR (69). Así mismo el estudio CHAMPS demostró que los pacientes que lo inician en el momento del primer evento desmielinizante, tienen una probabilidad acumulada de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida significativamente inferior a la del grupo placebo, después de tres años de seguimiento (70). El estudio EVIDENCE que

comparaba la efectividad del interferón beta-1a intramuscular una vez por semana y el interferón beta-1a subcutáneo tres veces por semana, demostró que este último es más efectivo que el primero, respecto a la proporción de pacientes que estuvieron libres de brotes y a la cantidad de lesiones activas en RM a las 24 semanas de tratamiento (71). En cuanto al interferón beta-1b, en un estudio de seguimiento de dos años a pacientes con primer episodio desmielinizante y al menos dos lesiones en RM, se observó un retraso en la conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida por lo que debe ser considerado una opción terapéutica en pacientes que presentan un primer episodio sugestivo de EM (72). Recientemente se han publicado datos del estudio ADVANCE, en el que se comparaba en interferón pegilado cada dos semanas, cada cuatro semanas y placebo. Se observó que el interferón pegilado disminuye significativamente la tasa de brotes en comparación con el placebo, por lo que se considera un tratamiento efectivo para la EMRR y con una administración menos frecuente que la de los otros interferones (73).

#### 1.1.7.1.1.2. Acetato de Glatiramero

Está aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de SCA y EMRR (74). El estudio PreCISe mostró que el tratamiento temprano con acetato de glatiramero es efectivo para retrasar la conversión a EM clínicamente definida en pacientes que presentan un SCA y lesiones en RM (75). La comparación del tratamiento con interferón beta-1a y acetato de glatiramero en el estudio REGARD, no mostró diferencias significativas entre los mismos (76). En un estudio reciente, se demostró que su administración tres veces por semana es segura y efectiva para el tratamiento de la EMRR (77).

#### 1.1.7.1.1.3. Teriflunomida

Es el segundo fármaco oral aprobado en la Unión Europea para la EMRR. En el estudio TEMSO la comparación de teriflunomida contra placebo, mostró que teriflunomida reduce significativamente la tasa de brotes, la progresión de la discapacidad (en la dosis más alta) y la evidencia de actividad de la enfermedad en RM (78). En el estudio TOWER, se confirmó que los pacientes en tratamiento con 14 mg de teriflunomida una vez al día tenían una menor tasa de brotes y menos acumulación de discapacidad al compararlo con placebo (79). El estudio TOPIC, en el que se administraron aleatoriamente dos dosis de teriflunomida o placebo a pacientes con síndrome clínico aislado, mostró que la teriflunomida reduce significativamente el riesgo de otro brote o una nueva lesión en RM al compararlo con placebo (80).

#### 1.1.7.1.1.4. Dimetil fumarato

En el estudio DEFINE, en el que se compararon dos dosis de dimetil fumarato y placebo, se encontró que las dos dosis de tratamiento reducen significativamente la tasa anualizada de brotes, la tasa de progresión de discapacidad y el número de lesiones en RM (81). El estudio comparativo de dimetil fumarato con acetato de glatiramero (CONFIRM) mostró que tanto las dos dosis de dimetil fumarato como el acetato de glatiramero reducen significativamente la tasa de brotes, así como las nuevas lesiones en RM (82).

#### 1.1.7.1.2. Tratamientos de segunda línea

##### 1.1.7.1.2.2. Fingolimod

Es el primer fármaco oral aprobado para la EMRR en la Unión Europea. En el estudio FREEDOMS, controlado con placebo, demostró mejoría en la tasa de brotes y en la progresión de discapacidad (83). Estos datos se confirmaron posteriormente y además se valoró su perfil de seguridad (84). En el estudio TRANSFORMS se comparó fingolimod con interferón beta-1a intramuscular y se demostró la superioridad de fingolimod respecto a la tasa anualizada de brotes, al número de nuevas lesiones en T2 en RM y a la progresión de la discapacidad (85).

#### 1.1.7.1.3. Tratamientos de tercera línea

##### 1.1.7.1.3.1. Natalizumab

Anticuerpo monoclonal aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la EMRR de evolución rápida y de la EMRR muy activa en pacientes que han fallado a interferón beta o a acetato de glatiramero (86). Los resultados del estudio AFFIRM muestra que natalizumab reduce el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad, así como la tasa de brotes en EMRR (87). En el estudio SENTINEL en el que se compararon pacientes en tratamiento con interferón beta-1a al que se les añadió natalizumab o placebo, mostró mayor eficacia el grupo al que se le añadió natalizumab que el grupo que permaneció únicamente con interferón beta-1a (88).

#### 1.1.7.1.3.2. Alemtuzumab

Anticuerpo monoclonal indicado para el tratamiento de la EMRR activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por RM (89). La comparación de interferón beta-1a y alemtuzumab en pacientes no tratados previamente, mostró beneficios del alemtuzumab en la reducción de brotes, por lo que apoya su uso en pacientes con EMRR no tratados previamente (90). Así mismo, se ha observado que puede reducir la tasa de brotes y la acumulación sostenida de discapacidad en pacientes con EMRR que han sido refractarios a los tratamientos de primera línea (91).

#### 1.1.7.1.3.3. Mitoxantrona

En un estudio comparativo con placebo se observó que mitoxantrona era efectiva para disminuir la media de brotes y para enlentecer la progresión clínica sostenida después de un año de finalizado el tratamiento (92). Además, ha demostrado ser efectiva en la esclerosis múltiple agresiva antes del tratamiento con interferón beta-1b (93).

#### 1.1.7.1.4. Otros tratamientos

Existen otros fármacos que no están registrados para el tratamiento de la EM, pero que son utilizados por algunos clínicos. Dentro de estos tratamientos se encuentran la azatioprina y la ciclofosfamida (94). La azatioprina es un inmunosupresor que a pesar de su uso, no había demostrado un beneficio clínico claro para ser utilizado en pacientes con EMRR o progresiva (95), aunque otros estudios mostraban una tendencia en la reducción de brotes y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad (96).

La ciclofosfamida también es un inmunosupresor y a la vez tiene efectos antiinflamatorios por lo que se ha estudiado como posible tratamiento para la EMRR.

Otro fármaco utilizado para el tratamiento de la EMRR es el rituximab, un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento del linfoma folicular no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y la artritis reumatoide refractaria. Debido al efecto de rituximab en las poblaciones de las células B, se planteó un estudio abierto, de 72 semanas con pacientes con EM que habían presentado al menos un brote en el año previo. Los resultados mostraron, además de la seguridad y tolerabilidad del fármaco, una disminución en la media de brotes, así como en la media de lesiones captantes de gadolinio (97). Los estudios con rituximab han demostrado la prueba de concepto de que la depleción de células B puede ser beneficiosa en la EM y abierto la puerta a tratamientos futuros, como ocrelizumab y ofatumumab que comparten efecto biológico con el rituximab.

#### 1.1.7.1.5. Tratamientos futuros

##### 1.1.7.1.5.1. Ocrelizumab

Es un anticuerpo monoclonal con estructura similar a la del rituximab. Los resultados de un estudio de fase II, comparativo de dos dosis de ocrelizumab (600 y 2000 mg), interferón beta-1a y placebo en pacientes con EMRR, mostraron que el número de lesiones captantes de gadolinio, así como la tasa anualizada de brotes era inferior en los dos grupos de tratamiento al compararlo con el grupo placebo. Los efectos del tratamiento también se observaron en la



clara reducción de la actividad de la enfermedad en los grupos de interferón y placebo, cuando cambiaron a tratamiento con ocrelizumab (98).

#### 1.1.7.1.5.2. Daclizumab

Es otro anticuerpo monoclonal actualmente en investigación para el tratamiento de la EMRR. En el estudio fase II CHOICE, se incluyeron pacientes con una puntuación del EDSS igual o inferior a 5, en tratamiento con interferón beta en dosis estables en los últimos 6 meses y al menos un brote o una lesión captante de gadolinio en el año previo a la inclusión a pesar del tratamiento con interferón. Los pacientes se mantenían en la dosis de interferón y se añadía una dosis alta de daclizumab subcutáneo, una dosis baja o placebo. Los resultados mostraron que los pacientes a los que se le añadió una dosis alta de daclizumab tenían un número inferior de nuevas lesiones captantes de gadolinio, que los que se mantuvieron sólo con interferón (99).

En el estudio SELECT, otro estudio fase II en el que se comparó daclizumab con placebo, se encontró que después de un año de tratamiento, los pacientes en tratamiento subcutáneo administrado cada cuatro semanas en inyecciones de 150 o 300 mg tenían una menor tasa anualizada de brotes que los que estaban en placebo (100). Recientemente, han sido publicados los resultados de un estudio fase III en el que se comparó el tratamiento con daclizumab 150 mg subcutáneo cada 4 semanas con interferón beta-1a intramuscular una vez por semana durante 144 semanas. Estos resultados muestran que tanto la tasa anualizada de brotes como el número de lesiones nuevas hiperintensas en T2

fue menor en el grupo de tratamiento con daclizumab respecto al tratado con interferón (101).

#### 1.1.7.1.5.3. Laquinimod

Es un inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias (102) y neuroprotectoras (103,104). En el estudio ALLEGRO se compararon pacientes en tratamiento con laquinimod y placebo durante 24 meses. En los pacientes tratados con laquinimod se observó una reducción en la tasa anualizada de brotes, así como un enlentecimiento en la progresión de la discapacidad. Así mismo, la media acumulada de nuevas lesiones captantes de gadolinio fue inferior para el grupo de tratamiento (103). En el estudio BRAVO, se realizó una comparación con interferón beta-1a y placebo. Los resultados no mostraron reducción significativa en la tasa anualizada de brotes ni en la progresión de la discapacidad, pero si hubo una reducción significativa de la atrofia cerebral (105).

#### 1.1.7.2. Tratamiento de las formas progresivas de la esclerosis múltiple

En estos momentos el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva es un desafío y una necesidad para estos pacientes (106) ya que actualmente se dispone de pocos tratamientos eficaces.

Respecto al interferón beta-1b, en una comparación de dos dosis de interferón y placebo en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva, no se observó beneficio del tratamiento en el tiempo para confirmar la progresión de la discapacidad, sin embargo, el tratamiento fue beneficioso en las medidas

relacionadas con los brotes y la actividad en RM (107). Un estudio doble ciego comparado con acetato de glatiramero y placebo en pacientes con EMPP, no evidenció un retraso significativo en el tiempo a la discapacidad acumulada en el grupo tratado con acetato de glatiramero frente al grupo placebo, por lo que no se demuestra una efectividad de este tratamiento en EMPP (108).

También se realizó un estudio comparativo con mitoxantrona y placebo, en el que se observó que mitoxantrona reduce el progreso de la discapacidad y los brotes en pacientes con empeoramiento de EMRR o con EMSP (109). Por el contrario, los resultados de un estudio reciente, disuaden su uso en la EMPP (110). Por otro lado, la azatioprina (111) al igual que la ciclofosfamida (112), no se recomiendan para el tratamiento de EM progresiva. Sin embargo, en un estudio de dos años de seguimiento comparativo de mitoxantrona con ciclofosfamida en pacientes con EMSP que habían aumentado uno o dos puntos en los dos últimos años en el EDSS, se encontró una mejoría del EDSS en los dos grupos (113).

En un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluaba rituximab en pacientes con EMPP no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo para confirmar la progresión de la enfermedad y tampoco en los cambios del volumen cerebral. Sin embargo, desde el estudio basal hasta las 96 semanas de tratamiento, los pacientes con rituximab presentaron un menor aumento en el volumen de lesiones en T2 (114).

Recientemente se han presentado los datos del estudio ORATORIO, un estudio doble ciego, controlado con placebo, de fase III en el que se buscaba estudiar la eficacia y seguridad de ocrelizumab en pacientes con EMPP comparado con placebo. Los resultados muestran que ocrelizumab reduce el riesgo de progresión de discapacidad clínica, el tiempo requerido para andar 25 pies, el número de lesiones hiperintensas en T2, así como el índice de la pérdida de volumen cerebral total comparado con placebo (115).

#### 1.1.7.3. Tratamientos no farmacológicos

Además del tratamiento farmacológico, se ha observado que el ejercicio físico tiene efectos positivos en los pacientes con EM. Estudios han demostrado que el ejercicio cardiovascular mejora la capacidad de resistencia en estas personas (116) y que los pacientes con discapacidad leve a moderada pueden mejorar la velocidad de la marcha después de un entrenamiento aeróbico de seis meses (117). De esta forma, un programa de rehabilitación personalizado, puede mejorar la marcha independientemente del grado de discapacidad del paciente (leve, moderada o severa) (118). Por otro lado, se han descrito los beneficios del entrenamiento en el agua en pacientes con esclerosis múltiple, dentro de los que se encuentran un riesgo reducido de caídas y fracturas, así como la posibilidad de realizar diferentes ejercicios sin necesidad de ningún equipo (119).

#### 1.1.7.4. Tratamiento del brote

No existe un consenso respecto a la dosis mínima, a la duración o vía de administración del tratamiento para los brotes de la EM. Se aconseja 3 a 5 días

de metilprednisolona endovenosa (120), sin disminución con prednisona oral ya que no se ha demostrado beneficio adicional de la misma (121). También se puede realizar tratamiento con prednisona oral con disminución progresiva (122). Sin embargo, teniendo en cuenta que no se ha demostrado que el tratamiento del brote tenga un efecto en el resultado a largo plazo, no se considera necesario tratar todos los brotes (por ejemplo: síntomas sensitivos mínimos) (123).

#### 1.1.7.5. Tratamiento sintomático

Los pacientes con esclerosis múltiple experimentan diferentes síntomas que pueden afectar su calidad de vida (124), por lo que es necesario evaluarlos, conocerlos, tratarlos y si es posible, prevenirlos (125).

Entre los síntomas asociados a la EM son frecuentes la disfunción urológica e intestinal, la sexual, así como la presencia de síntomas paroxísticos, espasticidad y dolor, para los cuales existen tratamientos específicos (123).

Una de las manifestaciones más frecuentes y que interfiere de forma importante en la vida diaria de los pacientes es la fatiga (126). Dentro de los fármacos propuestos para el tratamiento de la fatiga se encuentran la amantadina, que ha mostrado una eficacia discreta (127) y el modafinilo, del que no existen datos concluyentes (128–130). Así mismo, es frecuente la depresión, para la que se recomienda el tratamiento psicoterapéutico como la terapia cognitivo conductual (131) y el farmacológico con antidepresivos tricíclicos (132) e inhibidores de la recaptación de serotonina (132,133). Tanto

la fatiga como la depresión, además, pueden afectar de forma importante el rendimiento intelectual y cognitivo de los pacientes y, por tanto, su manejo tiene implicaciones más allá de los síntomas propios de ambas complicaciones. La disfunción cognitiva es, de hecho, otra de las manifestaciones acompañantes de la EM más frecuentes y discapacitantes y que requieren de un abordaje más complejo y específico. Como objeto de estudio de la presente tesis doctoral sus posibles causas, características clínicas, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento, se describen de forma dedicada y exhaustiva a continuación.

## 1.2. ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple son un elemento común en la historia natural de la enfermedad (134). Estas alteraciones son frecuentes y pueden afectar entre un 40 y un 65 % de pacientes (135). La frecuencia y severidad del deterioro cognitivo varía dentro de la literatura debido a las diferencias en el diseño de los estudios, a las pruebas utilizadas para valorar a los pacientes, a la forma de reclutamiento de pacientes, a la comparación con un grupo control y a la definición de deterioro cognitivo utilizada en cada investigación (136).

El estudio de las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple es de gran interés por la repercusión que tienen en la vida diaria. Los pacientes con deterioro cognitivo tienen más dificultades para mantener su empleo, requieren mayor ayuda personal y son más dependientes para las actividades de la vida diaria que los no deteriorados, afectado su funcionamiento global (137). La

extensión del deterioro cognitivo, independientemente del grado de discapacidad física, limita de forma importante las actividades sociales y laborales de los pacientes (134). Es importante realizar una exploración neuropsicológica, ya que sus resultados pueden permitir realizar adaptaciones del trabajo para intentar que lo mantenga y establecer programas de estimulación cognitiva que permitan generar estrategias compensatorias para mejorar las funciones alteradas (137).

Con el interés de estudiar las alteraciones cognitivas en los pacientes con EM, en una investigación que tenía como objetivos establecer la frecuencia de disfunción cognitiva, entender los patrones de deterioro cognitivo y desarrollar un instrumento para su evaluación, se encontró que más de 4 de cada 10 pacientes presentaban disfunción cognitiva. Las áreas principalmente alteradas eran la memoria reciente, la atención sostenida, la fluencia verbal, el razonamiento abstracto y la percepción visuoespacial (135).

Las alteraciones cognitivas en los pacientes con EM son de características subcortical que se pueden atribuir a la interrupción de conexiones neurales en las áreas de asociación cortical, así como entre estructuras corticales y subcorticales como consecuencia de la desmielinización y de la degeneración axonal (138).

## 1.2.1. Dominios cognitivos afectados en la esclerosis múltiple

### 1.2.1.1. Memoria

Las dificultades de memoria están presentes en un 40 a 65% de los pacientes con EM. Hay principalmente alteración en la adquisición, codificación y aprendizaje de información que se hace evidente en dificultades para recordar una conversación, una historia, un programa de televisión, un libro, un nombre, entre otros. Los pacientes necesitan un mayor número de ensayos o repeticiones para aprender, sin embargo, una vez adquieren la información, el recuerdo y el reconocimiento es similar al de los controles (139).

En un estudio en el que un grupo de 39 pacientes fue evaluado cada tres meses durante 2 años, se encontró que la memoria verbal, especialmente el almacenamiento y la recuperación de la información, había disminuido en una alta proporción de sujetos después de ese período de tiempo. Este empeoramiento se presentó de forma independiente a otros aspectos de la enfermedad como brotes y discapacidad acumulada o a la presencia o no de un deterioro cognitivo previo. De esta forma, la prevalencia de alteración de memoria (entendida como la presencia de un subtest 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media) aumentó de un 31 a un 41% durante los dos años de estudio y la prevalencia de deterioro cognitivo aumentó de 29 a 48%. Estos hallazgos confirman que la memoria está frecuentemente afectada en la EM, que evoluciona en un período corto de tiempo desde el inicio de la enfermedad y que lo hace de forma independiente de otros parámetros de actividad de la misma (140).



En un meta-análisis que buscaba cuantificar la magnitud del deterioro cognitivo en pacientes con EMRR, se concluyó que existe una alteración significativamente superior en pruebas de recuerdo verbal demorado que en cualquier otra medida de memoria (141).

#### 1.2.1.2. Atención y velocidad de procesamiento de información

Las alteraciones de la atención y de la velocidad de procesamiento de información están presentes en un 20 a 25% de los pacientes. Estas funciones se refieren a la habilidad para mantener y manipular la información por un período corto de tiempo y a la velocidad con que se puede procesar; es la capacidad para centrarse de manera persistente en un estímulo o actividad concretos. Se encuentran alteradas desde etapas iniciales de la EM y son indicadores de deterioro cognitivo incipiente. Se reflejan en dificultades para mantener y manipular información en tareas de memoria de trabajo, con tareas que requieren rapidez. En la vida diaria, los pacientes presentan problemas para mantener y procesar el flujo de información en una conversación, seguir una película, leer y para procesar la información que acaba de ver, cuando la actividad ya ha cambiado (139).

El enlentecimiento de la velocidad para realizar una tarea, afecta al procesamiento de información automática relacionado con la atención focalizada y a la forma más simple de memoria explícita que es el reconocimiento de símbolos. Se considera que la duración de la enfermedad, más que su curso, es el mejor predictor para el desarrollo de este cambio cognitivo subclínico (142).

Un factor muy importante que influye en la velocidad de procesamiento, es la presencia de síntomas depresivos. Estos datos se obtienen a raíz de un estudio realizado con 26 pacientes con EM con menos de 4 años desde el diagnóstico, a quienes se administraron pruebas de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y funciones ejecutivas y un cuestionario de depresión. Los resultados mostraron que en fases iniciales de la enfermedad, había alteración de la velocidad de procesamiento de información y de la memoria de trabajo, mientras que el funcionamiento ejecutivo no estaba afectado. Así mismo, se observó que los niveles de síntomas depresivos eran superiores en los pacientes al compararlos con los controles. Los autores argumentan la existencia de una correlación significativa entre el grado de síntomas depresivos y la velocidad de procesamiento de información y la memoria de trabajo (143).

#### 1.2.1.3. Funciones ejecutivas

La alteración de funciones ejecutivas está presente en un 15 a 20% de pacientes. Se refiere a las habilidades cognitivas necesarias para dirigir el comportamiento a un objetivo complejo y a la adaptación a los cambios ambientales o demandas. Son las capacidades que permiten planificar, anticipar resultados y dirigir recursos de forma apropiada. Se reflejan como dificultades en tareas que requieran razonamiento abstracto, solución de problemas, flexibilidad de pensamiento o planificación. En la vida diaria generan problemas a la hora de planear detalles de un viaje, preparar una cena, llevar una agenda, anticipar acontecimientos, gestionar recursos, controlar gastos o cambiar estrategias para dar soluciones (139).

#### 1.2.1.4. Funciones visuoespaciales

Las funciones visuoespaciales se encuentran alteradas en un 10 a 20% de los pacientes. Se refieren a la capacidad para reconocer el estímulo visual y a la habilidad para percibir de manera adecuada sus características. Los pacientes presentan dificultades para el reconocimiento de objetos (caras), relaciones e integración visual, procesamiento de formas y cálculo espacial (profundidad), que también les pueden causar problemas para conducir por la alteración en la percepción de distancias (139).

#### 1.2.1.5. Lenguaje

Entre un 20 y un 25% de los pacientes presentan problemas de fluencia verbal, que también están relacionados con la afectación de la memoria de evocación, de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento de información, lo que les impide tener un lenguaje fluido. Las afasias son raras en los pacientes con EM (139).

### 1.2.2. Medición de la función cognitiva en la esclerosis múltiple

#### 1.2.2.1. Tests de evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple

Cuando comenzó el interés por el estudio de las alteraciones cognitivas en las personas con esclerosis múltiple, la prueba utilizada para valorar a los pacientes era el test del Mini-Mental. Debido a que se observó que este test tenía poca sensibilidad para identificar demencia en este grupo de sujetos y por lo tanto era de poca utilidad para el estudio del deterioro cognitivo en la EM (144), se han desarrollado diferentes baterías que se han modificado con el

tiempo con el fin de poder valorar las funciones cognitivas en este grupo específico.

#### 1.2.2.1.1. Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRBN)

La BRB-N fue desarrollada en el año 1991 como una prueba corta y sensible para identificar alteraciones cognitivas en pacientes con EM. Con el tiempo, se ha convertido en la prueba más utilizada e incluso se ha empleado en ensayos clínicos. Tiene un tiempo de administración entre 25 y 30 minutos. Es una batería que incluye el test de recuerdo selectivo (SRT) que valora memoria verbal, el test de recuerdo espacial 10/36 para memoria visual, el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) para la atención sostenida, el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) para búsqueda visual, atención y función ejecutiva y el test de generación de palabras (WLG) para fluencia verbal (145). Existe una versión en castellano (146) y datos normativos para población española (147).

#### 1.2.2.1.2. Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)

El desarrollo de la MACFIMS se llevó a cabo en el año 2001, con el fin de disponer de una exploración neuropsicológica que permitiera estudiar a los pacientes con EM y realizar investigaciones. Esta batería es una ampliación de la BRB-N. Su administración dura 90 minutos y está compuesta por pruebas que valoran velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, recuerdo de palabras y procesamiento visuoespacial. Además de pruebas como el PASAT y el SDMT, esta batería incluye el California Verbal Learning Test - second edition (CVLT2) para

memoria verbal, el Brief Visuospatial Memory Test - revised (BVMTR) para memoria visual, el Judgment of Line Orientation (JLO) para procesamiento espacial y el Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) para función ejecutiva superior (148).

#### 1.2.2.1.3. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

Con el fin de tener una prueba que no necesitara de personal especializado en neuropsicología para su administración y que de esta forma pudiera ser ampliamente utilizada, se creó en el año 2012 la batería BICAMS. La administración de esta batería dura 10 minutos e incluye el SDMT, el CVLT2 y el BVMTR. Los autores sugieren que si no se dispone de tiempo suficiente, se puede aplicar únicamente el SDMT (149).

Un estudio en el que se comparó la validez de la BRB-N y la MACFIMS demostró que las dos baterías son válidas para discriminar pacientes de controles sanos, así como para detectar alteraciones frecuentes en la EM (150).

#### 1.2.2.1.4. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

El PASAT hace parte del Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) que es un instrumento de valoración cuantitativo y estandarizado ampliamente utilizado en ensayos clínicos para monitorizar el estado neurológico. El MSFC incluye dos pruebas de función motora: el test de los 25 pies y el test de los 9 palitos-agujeros y una de función cognitiva: el PASAT (151,152).

El PASAT es una prueba que valora principalmente memoria de trabajo y atención y se ha estudiado como potencial test de screening en la EM. Sin embargo, se ha observado que es una prueba difícil, estresante, frustrante y que muchos pacientes no pueden completar (153). Incluso personas sanas tienen dificultades para contestarla, aún en situaciones ideales (154).

#### 1.2.2.1.5. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

El SDMT también se ha estudiado como un posible test de screening para valorar el deterioro cognitivo en la EM. Es un test que valora atención y concentración, es de fácil aplicación, económico, no requiere personal especializado, se puede realizar en 5 minutos por lo que permite detectar deterioro cognitivo en la práctica clínica diaria (155).

Diferentes estudios han demostrado que el SDMT es una prueba que es sensible en el tiempo al deterioro cognitivo (156) y puede llegar a clasificar un 75,4% de los pacientes correctamente (157). Se ha visto que es fiable a lo largo del tiempo incluso con administraciones repetidas, en diferentes regiones del mundo, usando diferentes idiomas (158) y que permite diferenciar entre pacientes y controles, incluso cuando se administra mensualmente durante 6 meses (159). Además, se han establecido puntos de corte; en una muestra de pacientes de Estados Unidos se determinó que un punto de corte de 55 clasifica a los pacientes con una precisión del 72% (160), mientras que el estudio en pacientes belgas sugiere como punto de corte de 40 que tiene una especificidad de 0,60 y una sensibilidad de 0,91 (155). En una investigación realizada recientemente, se observó que el SDMT es más válido que otras

pruebas, para predecir el resultado de una batería neuropsicológica completa (155).

#### 1.2.2.1.6. PASAT vs SDMT

La administración de una batería neuropsicológica completa requiere de personal especializado y muchos centros no disponen de los medios necesarios para realizarla. Por esto, se ha intentado buscar cuál de estas pruebas (PASAT y SDMT) podría servir como test de screening para hacer un cribado rápido de deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple.

Se han realizado estudios con el fin de conocer si el PASAT se podría reemplazar por el SDMT en el MSFC pero los resultados discrepan. Por un lado, Brochet y colaboradores consideran que no se debe sustituir el PASAT por el SDMT porque argumentan que el SDMT tiene un efecto de práctica acumulativo, mientras que el del PASAT es transitorio (161). Por otro lado, Drake y colaboradores sugieren que el SDMT puede ser una alternativa al PASAT porque es más fácil de administrar y además hay literatura que apoya la validez del SDMT (162).

Ya que estas dos pruebas valoran velocidad de procesamiento de información Parmenter y colaboradores sugirieron compararlas para conocer cuál es más sensible y específica (160). Recientemente se publicó un estudio que compara el SDMT y el PASAT con el fin de conocer cual de los dos es más válido y seguro como tests para valorar el deterioro cognitivo en la EM. Se revisaron datos de 485 pacientes con EM con al menos una exploración neuropsicológica

y se compararon los resultados a largo plazo del PASAT y del SDMT en relación a una valoración neuropsicológica. Se encontró que el SDMT tiene correlaciones más altas con la BRBN que el PASAT. Además, se reportaron valores ausentes para el PASAT, ya que algunos pacientes no entendieron las instrucciones o no quisieron completar la prueba, mientras que el SDMT lo contestaron todos los pacientes. Los autores concluyen que el SDMT es más válido y seguro en el tiempo que el PASAT y apoyan la idea de utilizarlo como prueba de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con EM (163).

En un estudio en el que incluimos pacientes con EMRR y formas recurrentes de la enfermedad, se observó que el SDMT correlacionaba mejor que el PASAT con pruebas de memoria prospectiva, incluso al tener en cuenta factores como la fatiga y la depresión. El SDMT se sugiere como una buena herramienta para valorar el deterioro cognitivo de los pacientes con EM cuando no se dispone de tiempo o recursos para realizar una evaluación exhaustiva (164). En otro estudio con pacientes con SCA y EMRR se observó que el SDMT es un test que permite diferenciar entre pacientes y controles independientemente de la presencia de fatiga y depresión (165).

A pesar de estos resultados, no hay estudios longitudinales en los que los pacientes se sigan durante períodos de tiempo estables, que permitan conocer de forma prospectiva la utilidad de estas dos pruebas de screening.



## 1.2.2.2. Pruebas de evaluación cognitiva en la esclerosis múltiple

### 1.2.2.2.1. Resonancia Magnética funcional (RMf)

La resonancia magnética funcional es una técnica que permite medir la actividad cerebral a través de la detección de cambios en la oxigenación y flujo sanguíneo, como respuesta a la actividad neuronal. Cuando una determinada área del cerebro es más activa, consume más oxígeno por lo que el riego sanguíneo se aumenta en esa zona. Uno de los primeros trabajos con RMf en el que se estudió el efecto de la estimulación visual en la corteza visual humana se publicó en el año 1992 (166). Es una técnica que se utiliza principalmente en investigación para valorar procesos como la memoria, lenguaje, aprendizaje, emociones, entre otros.

Se han realizado diferentes estudios con RMf y esclerosis múltiple en los que se han observado diferencias en la activación de áreas cerebrales en comparación con controles sanos. En una investigación en la que no se encontraron diferencias entre pacientes y controles en la exploración neuropsicológica ni en la habilidad para reconocer expresiones faciales de emociones, se observó que en etapas tempranas de la enfermedad los pacientes presentaban mayor activación cerebral que los controles en la tarea de reconocimiento facial (167).

Por otro lado, se ha encontrado que en tareas de velocidad, los pacientes muestran menor actividad cerebral que los controles y además la red neuronal utilizada es diferente entre los grupos. Mientras que en los pacientes con EM la velocidad de procesamiento está mediada por la ínsula, el tálamo y el

cingulado anterior, en los controles está mediada por regiones frontales y parietales, cerebelo y tálamo (168). El estudio de las áreas involucradas en la tarea del PASAT mostró que tanto en pacientes como en controles se activa la corteza frontal izquierda y parietal, aunque los pacientes presentan una mayor activación en la corteza prefrontal izquierda, al compararlos con controles, lo que sugiere una activación cortical compensatoria en etapas tempranas de la enfermedad (169).

#### 1.2.2.2.2. Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)

La tomografía por emisión de positrones es una técnica que permite medir la actividad metabólica a través de la detección de la distribución que una sustancia biológica adopta en el cerebro. Es una modalidad de imagen funcional que se utiliza tanto en la clínica como en la investigación (170).

Se ha observado que existe una disminución de la tasa del metabolismo de la glucosa de la corteza cerebral en pacientes con EM al compararlos con controles sanos y que además esta reducción correlaciona con la disfunción cognitiva (171).

#### 1.2.2.2.3. Potenciales Relacionados con Eventos (PRE)

Los potenciales relacionados con eventos son una técnica electrofisiológica utilizada para estudiar ciertos aspectos de la cognición de forma objetiva. Consisten en cambios en el voltaje generados en estructuras del cerebro específicamente relacionados con una respuesta temporal a eventos o

estímulos específicos sensoriales, motores o cognitivos que se registran como cambios en el electroencefalograma (EEG) (172).

Con el fin de obtener la señal, se le presentan al sujeto unos estímulos mientras se realiza un EEG (Figura 4). En la mayoría de los casos, estos cambios se presentan en microvoltios en un período de tiempo en particular después del evento. La forma más habitual de obtener la señal, es registrando el número de repeticiones temporales a un mismo evento y haciendo una onda promedio (173) (Figura 5). El registro de la actividad cerebral durante una tarea cognitiva, es útil para conocer los sustratos neuronales así como las regiones cerebrales involucradas en una función cognitiva específica. Los PRE pueden expresar la actividad cerebral cuando se percibe un estímulo, se toma una decisión o se controla el comportamiento (174).

Se han descrito diferentes potenciales relacionados con eventos dentro de los que se encuentra, entre otros, la P300 que evalúa procesamiento de información y es posiblemente la onda cerebral más estudiada. Esta onda se genera por una tarea discriminativa (paradigma oddball), que consiste en la presentación aleatoria de series de eventos frecuentes y extraños, con una proporción de 4:1. La tarea del sujeto es valorar la presentación del estímulo extraño, que implica expectativa, atención y memoria; se produce una onda a 300 milisegundos de latencia del inicio del estímulo, que es máxima en los electrodos de las regiones centrales/parietales del cerebro (173,174).

Otro de los componentes de los PRE es el Mismatch Negativity (MMN). Es un componente negativo (N200 o N2) que se observa 200 milisegundos después de la presentación de un evento auditivo que se desvía de los sonidos comunes del entorno. Se refiere a la diferencia en la forma de la onda entre eventos improbables y los del entorno (173).

Por último, la N400 que es un cambio negativo en la forma de la onda de los PRE que ocurre aproximadamente 400 milisegundos después de la presentación de una palabra que es inapropiada para el contexto en el que se presenta (173).

Figura 4. Colocación estándar de los electrodos con el sistema 10-20 (173).

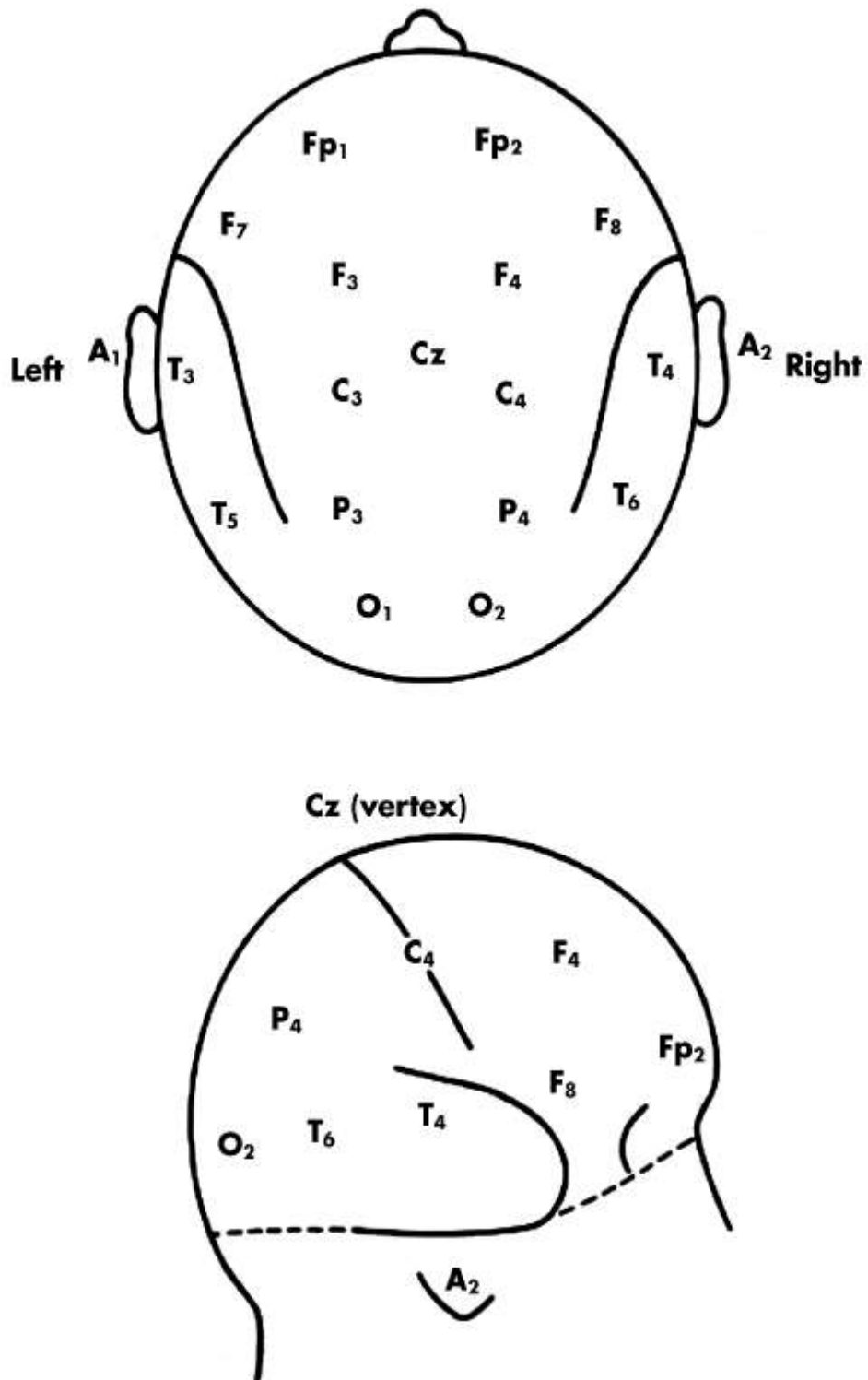
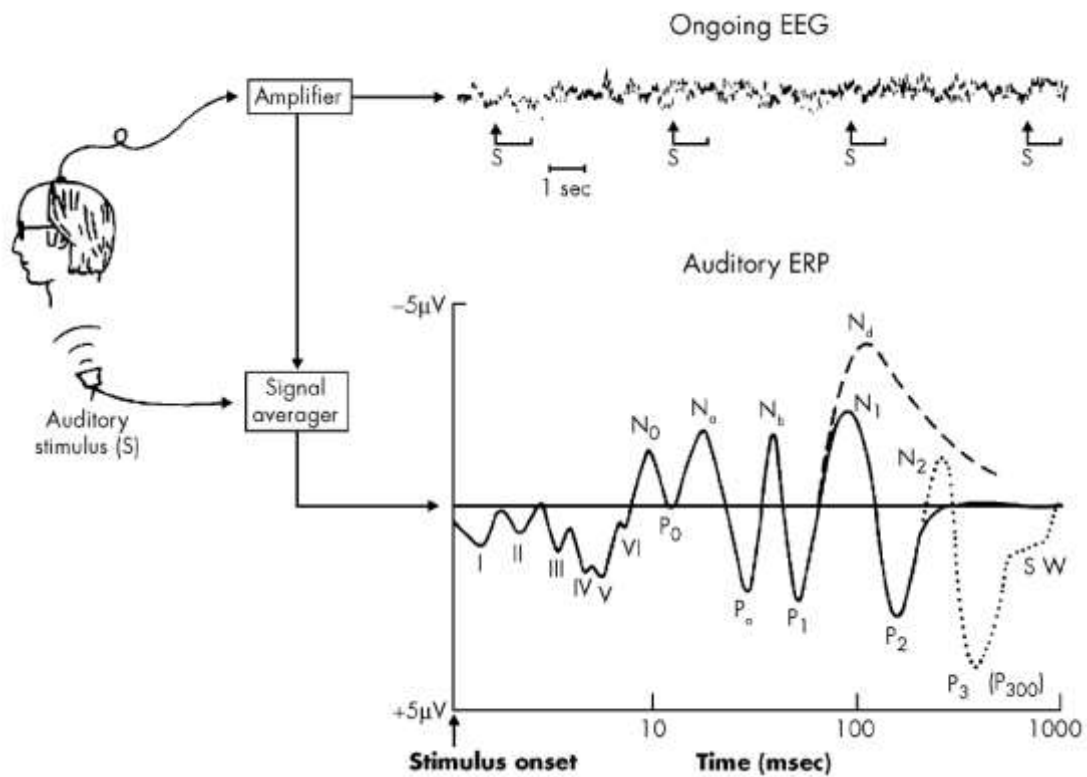


Figura 5. Onda del promedio de un potencial relacionado con evento auditivo (173).



#### 1.2.2.2.3.1. Potenciales Relacionados con Eventos (PRE) y deterioro cognitivo en la EM

Se han realizado diferentes estudios con potenciales relacionados con eventos en pacientes con EM con el fin de conocer marcadores neurofisiológicos del procesamiento cognitivo en este grupo de sujetos. En un estudio se incluyeron 24 pacientes con síndrome clínico aislado de médula espinal y se realizaron unos potenciales relacionados con eventos basados en tareas de memoria de trabajo. Los resultados mostraron que los pacientes, al compararlos con controles, tenían unos tiempos de reacción más lentos y que estos tiempos se incrementaban a medida que el número de elementos que había que memorizar aumentaba. Estos resultados evidencian que los pacientes en las

primeras fases de enfermedad desmielinizante pueden presentar una disfunción subclínica de la memoria de trabajo (175).

En un estudio posterior, también con pacientes con síndrome clínico aislado comparado con controles, se realizó una exploración neuropsicológica que incluía la valoración de funciones del hemisferio izquierdo, del derecho y de zonas frontales, además de un estudio de PRE (P300). Los resultados de la evaluación de funciones superiores, mostraron una disfunción cognitiva subclínica en el grupo de pacientes que incluía alteración del aprendizaje verbal, memoria a largo plazo, atención, funciones ejecutivas y visuoespaciales, con menor frecuencia de las últimas, mientras que los controles presentaron un desempeño normal. En el análisis de los PRE, las latencias de N200 y P200 eran prolongadas y las amplitudes de N100, P200 y N200, estaban reducidas en el grupo de pacientes (176).

Otros estudios con PRE han confirmado la presencia de alteraciones cognitivas en personas con EM. En una comparación entre controles y pacientes con diferentes formas de EM a los que se realizó una tarea visuoespacial (paradigma de Posner) y después con el oddball auditivo, se confirmó que los pacientes presentan alteración de la atención (177). Otra investigación realizada con la P600 que es un componente de los PRE y que tiene mucho en común con la memoria de trabajo, demostró disminución de la amplitud y latencias de la P600 en personas con de EM progresiva al compararlo con sujetos sanos. Así mismo, el desempeño de memoria de los pacientes estaba significativamente alterado (178). También se han hecho estudios con

mismatch negativity –MMN-, que han mostrado déficits en el procesamiento de información auditiva en la EM (179).

### 1.2.3. Alteraciones cognitivas en las diferentes etapas de la esclerosis múltiple

#### 1.2.3.1. Alteraciones cognitivas en el síndrome radiológico aislado

El síndrome clínico aislado (SRA) se define como un hallazgo incidental de lesiones sugestivas de EM en la RM cerebral, que demuestran diseminación en espacio sin presencia de síntomas clínicos y con una exploración neurológica normal (180,181).

Un estudio prospectivo en el que se valoraron 26 pacientes con SRA y se compararon con pacientes con EM y con controles, mostró que el 61,5% de los sujetos con SRA y el 88,4% del grupo con EM tenían al menos una prueba dos desviaciones estándar por debajo de controles. Además, el 30,7% de los SRA y el 73% de las EM tenían al menos dos pruebas dos desviaciones estándar por debajo de los controles. Las principales áreas afectadas en las personas con SRA fueron memoria a corto y a largo plazo, velocidad de procesamiento de información, disfunción ejecutiva y fluencia verbal. Los autores concluyen que los sujetos con SRA presentan deterioro cognitivo con una frecuencia alta y que tienen un perfil cognitivo similar a los que padecen EM. No se encontró una correlación entre las lesiones de la RM y la disfunción cognitiva (182).

#### 1.2.3.2. Alteraciones cognitivas en el síndrome clínico aislado

Una exploración neuropsicológica extensa que incluía entre otras la BRBN, se realizó a 40 pacientes que habían presentado un primer y único episodio de



una lesión inflamatoria desmielinizante del SNC en los últimos tres meses y se comparó con 30 personas sanas. Los resultados mostraron que un 80% de los pacientes y que un 50% de los controles fallaron en al menos un test cognitivo. Sin embargo, más del 50% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo, definido como el fallo en al menos dos pruebas. Las áreas más afectadas eran la memoria, la velocidad de procesamiento, la atención y las funciones ejecutivas, como sucede en otras etapas de la enfermedad (183).

Otros datos que apoyan la presencia de alteraciones cognitivas en el SCA, son aquellos de un estudio en el que se incluyeron 67 pacientes que habían presentado el episodio neurológico en el último mes. Los resultados mostraron que un deterioro cognitivo discreto podía estar presente en un 53.7% de los sujetos (fallo en uno o dos tests de la BRB-N) y que no tenía ningún efecto en la vida personal, social o laboral. Las áreas principalmente afectadas fueron habilidades verbales y span atencional, seguido de procesamiento de información y memoria. No se observó correlación entre el deterioro cognitivo y la carga lesional cuantificada mediante RM (184).

#### 1.2.3.3. Alteraciones cognitivas en la EM de reciente diagnóstico

Se ha descrito que ya en las primeras fases de la enfermedad, en pacientes con pocos años de evolución, hay un deterioro cognitivo.

En un estudio en el que 57 pacientes recientemente diagnosticados de EM fueron valorados con la BRBN y con una batería computarizada, se concluyó que el deterioro cognitivo es frecuente en las etapas tempranas de la

enfermedad. Los resultados mostraron que un 59,7% de los pacientes tenían un desempeño inferior al quinto percentil en dos pruebas o más, mientras que un 87,7% tenía un desempeño inferior en al menos una prueba. Las áreas principalmente afectadas fueron atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de información, memoria verbal a corto y a largo plazo, memoria visual y conceptualización (157).

Según una investigación llevada a cabo por Glanz y col., en que se valoraron 92 pacientes con SCA o con diagnóstico definido de EM en los últimos 3 años, se observó que el deterioro cognitivo podía incluso preceder a la presencia de anomalías estructurales en la RM. A los pacientes se les realizó una exploración neurológica y neuropsicológica con la BRBN, así como una RM. Los resultados mostraron que un 49% de los pacientes tenía alteración en una o más medidas cognitivas; el 29% en sólo una medida y el 20% en dos o más. No se encontraron asociaciones significativas entre las medidas de severidad de la enfermedad por RM con el deterioro cognitivo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin deterioro en medidas volumétricas globales de anomalías de sustancia blanca, así como en los volúmenes de tejido de apariencia normal (185).

#### 1.2.3.4. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple remitente recurrente

Diferentes investigaciones se han llevado a cabo para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes con EMRR.

Los resultados de un estudio en el que se valoraron 461 pacientes con EMRR con una exploración neuropsicológica extensa, mostraron que un 31% de pacientes presentaba algún grado de alteración cognitiva: el 15% un deterioro ligero (dos puntuaciones patológicas), el 11.2% un deterioro moderado (tres a cuatro puntuaciones patológicas) y el 4,8% un deterioro severo (5 o más puntuaciones patológicas). Nuevamente, las áreas más frecuentemente afectadas fueron velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria reciente, funciones ejecutivas y visuoespaciales (186).

Nocentini y colaboradores seleccionaron 50 pacientes con EMRR con una discapacidad leve ( $EDSS < o = 3,5$ ) y 50 controles y encontraron que los pacientes presentaban un decline cognitivo de todas las funciones exploradas, excepto del lenguaje. La memoria reciente tanto visual como verbal estaba altamente afectada, al igual que la resolución de problemas y el razonamiento abstracto. Este decline cognitivo era independiente de la discapacidad física pero correlacionaba con la duración de la enfermedad (186).

#### 1.2.3.5. Alteraciones cognitivas en formas progresivas de la esclerosis múltiple

En un grupo de 234 pacientes con EM valorados con la BRBN se observó que los déficits cognitivos son más severos en la EMSP, seguido de la EMPP y después por la EMRR. También se manifestó heterogeneidad en el tipo de deterioro cognitivo según el fenotipo de EM. De esta forma, los pacientes con EMRR tuvieron mejor desempeño que las formas progresivas en el SDMT y en el PASAT. Esto podría ser porque las formas progresivas tienen una enfermedad más extensa de sustancia blanca, lo que tendría como

consecuencia alteración de la velocidad de procesamiento de información. Sin embargo, en pruebas de fluencia verbal, los pacientes con EMRR tuvieron un desempeño más bajo que los pacientes con EMPP (187).

#### 1.2.4. Estudios longitudinales de deterioro cognitivo en la EM

Además de estudios transversales en etapas específicas de la enfermedad, se han realizado estudios longitudinales que pretenden establecer el patrón de deterioro cognitivo que se observa en los pacientes con EM a través de un seguimiento de los cambios que experimentan. Sin embargo, debido a los aspectos metodológicos de los estudios, los resultados son diversos y difíciles de comparar.

En nuestra unidad, realizamos un seguimiento a un año de 90 pacientes (80 con EMRR y 10 con esclerosis múltiple progresiva). A todos los sujetos se les administró una batería completa con pruebas de memoria, funciones ejecutivas y visuoespaciales. Los resultados de la segunda exploración mostraron que en este periodo de tiempo, la memoria verbal tanto a corto como a largo plazo, al igual que la fluencia verbal, habían tenido un empeoramiento significativo. Las áreas afectadas, fueron aquellas en las que se han descrito alteraciones en los pacientes con EM (188).

En una investigación con un seguimiento de 3 años, con evaluaciones cada 18 meses, se incluyeron 49 pacientes con EMRR diagnosticada en los últimos 3 años y 56 controles sanos. Los resultados mostraron que el número de sujetos con afectación cognitiva tendía a aumentar en el tiempo, con un ratio de

deterioro de 1/3 de los pacientes después de los 36 meses. Progresivamente, con el tiempo, se observó que el patrón de disfunción cognitiva cambiaba, y que se implicaba la memoria, la atención compleja y la fluencia verbal. Así mismo, se encontró que mientras la preservación cognitiva se mantenía estable a corto plazo, la disfunción cognitiva tendía a progresar, representando un mayor riesgo de deterioro posterior (156).

En un estudio en el que se realizó una exploración neuropsicológica anual durante 4 años, se observó que en la exploración inicial había diferencias significativas entre pacientes y controles en todos los dominios cognitivos excepto en la inteligencia verbal. Los pacientes se siguieron controlando, y en las siguientes exploraciones las puntuaciones de atención, memoria visuoespacial y procesamiento mental fueron superiores; sólo hubo un deterioro lineal en la organización visual. Según los autores, la razón para esta mejoría es el alto efecto de aprendizaje que tienen algunas de las pruebas utilizadas. Esto se corrobora con el hecho de que la mayor mejoría se observó entre la primera y la segunda exploración, que entre la segunda y las siguientes exploraciones. Otros factores que los autores consideran que pudieron contribuir a la mejoría de algunas puntuaciones, son una menor preocupación por el diagnóstico con el paso del tiempo, así como el aumento del número de sujetos que inician terapias modificadoras de la enfermedad. Debido a que no se hizo un seguimiento al grupo control, se hace difícil establecer la magnitud del efecto de aprendizaje (136).

En un grupo de sujetos recientemente diagnosticados de EM, en el que se llevaron a cabo dos únicas exploraciones (basal y a los 6 años), los pacientes tenían puntuaciones inferiores que los controles en las pruebas de atención y de velocidad de procesamiento de información en la exploración basal. En la segunda evaluación, se evidenció un decline significativo en estas mismas pruebas. Sin embargo, se mantuvieron estables las puntuaciones de las pruebas de memoria, razonamiento y desempeño verbal y psicomotor, lo que podría indicar una preservación cognitiva en el tiempo. Estos resultados apoyan la idea de la presencia de un deterioro progresivo en atención y velocidad de procesamiento de información, que está presente desde etapas iniciales de la enfermedad, sin embargo, muestran estabilidad de algunas funciones cognitivas (189).

Estos datos de estabilidad de memoria, razonamiento y desempeño verbal y psicomotor anteriormente mencionados (189), difieren de aquellos de una investigación de seguimiento a 10 años también en pacientes de reciente diagnóstico. En este último estudio, se mostró que después este tiempo, además de confirmar el deterioro de las áreas inicialmente afectadas dentro de las que se encontraban la memoria verbal y el razonamiento abstracto, se añadieron nuevos déficits en atención y memoria espacial (134).

Las posibles explicaciones a la diferencia entre estos estudios de seguimiento en el que uno muestra estabilidad de algunas funciones y el otro empeoramiento, sería el tiempo de seguimiento (6 años contra 10), y la diferencia en la cantidad de pacientes que comenzaron tratamiento

inmunomodulador (83% en el estudio de 6 años, contra 27% en el estudio de 10 años) (189). Al realizar la exploración neuropsicológica 10 años después de la primera, se demostró que con el progreso de la enfermedad, el número de pacientes con déficits cognitivos tendía a aumentar, llegando a un 56% de personas con deterioro. En este grupo, sólo 20 de los 37 sujetos que no presentaba deterioro cognitivo al inicio del estudio, se mantuvieron sin cambios (134).

Además de seguimientos con pruebas neuropsicológicas, hay un estudio en el que adicionalmente se realizaron resonancias magnéticas y potenciales evocados relacionados con eventos (PRE) a un grupo de 12 pacientes con EMRR con un EDSS inferior o igual a 4 durante 8.5 años. En la exploración basal, había alteración de la atención y de la memoria visuoespacial a corto y a largo plazo, sin afectación del coeficiente intelectual global, que se mantuvo estable en el tiempo. En el retest, se hizo evidente un empeoramiento de la velocidad de procesamiento, del razonamiento abstracto y de la memoria verbal a largo plazo. Los autores reportaron que esta disminución en la función cognitiva no tuvo un impacto negativo en las actividades de la vida diaria de los pacientes ni en su trabajo. En cuanto a la RM, la carga lesional aumentó de forma importante en el tamaño y en el número de lesiones, contrario a lo descrito respecto al curso de la enfermedad y al desempeño cognitivo (138).

Por último, un estudio de 18 años de seguimiento a un grupo de 22 pacientes mostró que la velocidad de procesamiento de información, la atención, el aprendizaje y la memoria presentaron un decline significativo. El deterioro

cognitivo en este grupo de pacientes aumentó de 49% personas afectadas en la primera valoración, a 59% al cabo de 18 años. Los hallazgos de esta investigación confirman que las áreas cognitivas que se continúan deteriorando son aquellas que son más sensibles a afectarse en la EM (190).

#### 1.2.5. Deterioro cognitivo, discapacidad física y duración de la enfermedad

##### 1.2.5.1. Alteraciones cognitivas y discapacidad física

A través de los años se ha intentado establecer si existe o no, una relación entre las alteraciones cognitivas presentes en la EM y la discapacidad física, pero los resultados no han sido del todo concluyentes.

Los resultados del estudio de seguimiento de 10 años de Amato y colaboradores, mostraron que las puntuaciones altas del EDSS y el curso progresivo de la enfermedad se correlacionaban con el número total de pruebas fallidas. Esto sugiere que a medida que la enfermedad avanza, los déficits neurológicos y cognitivos tienden a converger (134).

En una muestra de 253 pacientes (164 EMRR / 56 EMSP) a los que se les realizó una exploración neuropsicológica y una valoración de la discapacidad física con la escala EDSS se observó una asociación definitiva entre el deterioro cognitivo y la discapacidad física. Esta asociación estaba presente tanto en los pacientes en etapas iniciales de la enfermedad, como en aquellos con una duración de la enfermedad superior a diez años (191).



En otro estudio multicéntrico en el que se incluyeron 550 pacientes, la puntuación de EDSS era significativamente superior en los pacientes con deterioro cognitivo definido como fallo en 3 pruebas o más. Los autores concluyen que una puntuación alta de EDSS puede predecir alteración en el desempeño en al menos una prueba cognitiva (192).

Respecto a la posibilidad que la discapacidad física valorada a través del EDSS pueda pronosticar deterioro cognitivo, nosotros encontramos que aunque existen diferencias significativas en el desempeño de los pacientes de acuerdo al grado de discapacidad, esto no implica que en un periodo de tiempo de un año aquellos con más discapacidad vayan a tener mayor progresión del deterioro. Estas conclusiones se obtuvieron de un estudio en el valoramos a un grupo de 155 pacientes con una batería neuropsicológica extensa. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a su grado de discapacidad en discapacidad leve ( $EDSS \leq 3,5$ ) y discapacidad moderada-grave ( $EDSS > 3,5$ ). La comparación basal mostró diferencias significativas entre los grupos en la mayoría de pruebas administradas excepto el PASAT 3 y las matrices. Después de un año, se repitió la exploración a 125 pacientes. Se observó que únicamente el recuerdo de información verbal a largo plazo evolucionó de forma significativamente diferente entre los dos grupos, incluso al tener en cuenta la influencia de factores como la fatiga y la depresión (193).

Unos datos que difieren de la idea que el deterioro cognitivo está asociado a la discapacidad física, son aquellos que muestran que los pacientes con  $EDSS < \text{ó} = 3,5$  presentaron una disminución de todas las funciones cognitivas valoradas,

de forma independiente a la discapacidad física. Los autores lo atribuyeron a que la medida de discapacidad es una valoración de severidad de la enfermedad y posiblemente las lesiones silentes no se manifiesten en la escala, pero sí contribuyen con la atrofia cerebral (186).

#### 1.2.5.2. Alteraciones cognitivas y duración de la enfermedad

En una revisión de estudios longitudinales, los autores concluyen que en la EM hay un deterioro cognitivo lento, pero presente y que no remite; en algunos pacientes puede ser estable, aunque lo frecuente es que sea progresivo. A corto plazo, un decline cognitivo incipiente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo. A largo plazo, la probabilidad de deterioro cognitivo aumenta y los pacientes que inicialmente estaban cognitivamente preservados, se pueden deteriorar. Este empeoramiento puede estar asociado con un curso progresivo de la enfermedad y con una mayor discapacidad física (194).

#### 1.2.6. Tratamiento de las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple

En cuanto a las alteraciones cognitivas en la EM, se han realizado diferentes estudios que buscan conocer la efectividad de la rehabilitación cognitiva, pero debido a la heterogeneidad de los diseños de los programas de rehabilitación y de los métodos de evaluación, no se tienen resultados definitivos sobre los efectos de la misma, aunque se considera que éstos pueden ser positivos (195). Respecto al tratamiento farmacológico, estudios realizados con donepezilo, ginkgo biloba (196), memantina (197) y rivastigmina, no han demostrado efectividad en la mejora del desempeño cognitivo en la EM (198).

Por otro lado, se considera que las terapias modificadoras de la enfermedad pueden tener una influencia favorable en la función cognitiva por sus efectos en la reducción de la acumulación de daño nervioso irreversible, en la atrofia cerebral y en la disminución de la actividad inflamatoria (199). Estudios con Interferón beta-1b han mostrado mejoría en la reproducción visual demorada (200), en la atención compleja y en el aprendizaje y recuerdo visual (201); después de 16 años de seguimiento se han observado efectos beneficiosos sobre la cognición (202). Los estudios con Interferón beta-1a muestran que una mayor dosis de tratamiento estabiliza o retrasa el deterioro cognitivo durante un período de 5 años (203) y que un inicio temprano del tratamiento a dosis altas en pacientes con EMRR con lesiones captantes de Gadolinio permite recuperar los déficits cognitivos y de plasticidad sináptica (204). Respecto al acetato de glatiramero, no se han observado efectos de mismo en la función cognitiva (205), incluso después de 10 años de seguimiento no se observaron diferencias significativas en el desempeño cognitivo de los pacientes (206). Estudios de seguimiento con Natalizumab han mostrado una disminución en el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo después de dos años (207) y después de tres años, mejoría en pruebas de atención, memoria y función ejecutiva, así como una mayor densidad de sustancia gris prefrontal y parahipocampal (208).

### 1.2.7. Mecanismos compensatorios en esclerosis múltiple

Diferentes técnicas como la resonancia magnética funcional (RMf) y los PRE se han utilizado para estudiar la existencia de mecanismos compensatorios cerebrales en los pacientes con EM.

Como se ha comentado previamente, una de las principales áreas cognitivas afectadas en la EM es la atención, sin embargo, se desconocen los mecanismos de activación cerebral en sujetos con deterioro cognitivo (DC) frente a tareas de atención. En un estudio realizado con pacientes con DC y controles que fueron valorados mediante una batería neuropsicológica informatizada y una RMf, se observó una correlación entre el grado de afectación cognitiva y la activación cerebral funcional. Aquellas personas con deterioro cognitivo leve reclutaban áreas cerebrales adicionales, y contrario a los controles, no activaban el córtex frontal inferior derecho que es el que contribuye al control inhibitorio del comportamiento. Como la desinhibición puede causar dificultades para mantener la atención, la falta de activación de esta región puede contribuir al deterioro cognitivo. Por otro lado, la activación funcional cerebral de los sujetos con DC severo no difería de la de los controles, lo que podría estar explicado por una falta de integración funcional en los pacientes. Posiblemente, las personas con DC leve vinculan áreas cognitivas superiores en la red funcional requerida para resolver la tarea, mientras que la falta de integración funcional, puede llevar al DC severo. Se asume entonces la presencia de un mecanismo de compensación a través de la integración de áreas de asociación involucrando estructuras multimodales corticales (209).

Este hallazgo que hace referencia a una mayor actividad en RMf de los pacientes con mejor función cognitiva frente a aquellos con una función cognitiva inferior, también fue observado en un estudio en el que buscaban comparar los patrones de activación durante el PASAT y una tarea de recuerdo entre EMRR y controles. Los resultados mostraron que todos los pacientes sin o con un deterioro cognitivo leve, presentaban patrones alterados de activación cerebral para tareas de atención sostenida, velocidad de procesamiento de información y memoria. Los pacientes presentaban una mayor activación en la RMf que los controles y reclutaban áreas cerebrales adicionales para la ejecución de las pruebas. La sobre activación cerebral fue más significativa en las personas con EM cuyo desempeño era similar al de los controles en las pruebas del PASAT y de recuerdo, que en los pacientes que se desempeñaron peor cognitivamente. Estos hallazgos sugieren la presencia de mecanismos adaptativos como la reorganización y redistribución de las redes funcionales para compensar los daños estructurales relacionados con la enfermedad (210).

En otro estudio, se valoraron controles y pacientes con 3 años desde el diagnóstico, a través de una batería neuropsicológica y una RMf con una versión visual del PASAT. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la prueba MSFC (incluido el PASAT), mientras que si las hubo en las habilidades de memoria. En una prueba de atención sostenida y de procesamiento dual, como lo es la versión visual del PASAT, los controles mostraban una activación significativa del área 32 de Brodmann (hemisferio derecho) que está relacionada con la resolución de problemas y focalización de

atención. Por otro lado, los pacientes con EM mostraron activación del área 39 de Brodmann (hemisferio izquierdo) y de las regiones prefrontales 6, 8 y 9 (hemisferio derecho). El área 39 está involucrada en la percepción del lenguaje escrito, reconocimiento de símbolos y su recuerdo, así como en la resolución de problemas. El área 6 se activa durante el proceso de toma de decisiones y procesos de atención. En el área 8 se ha localizado la atención para estímulos visuales. Por último, el área 9 está generalmente involucrada en tareas de memoria de trabajo, atención sostenida y resolución de problemas. Se asume que la activación de todas estas áreas en las personas con EM es un requerimiento mayor de atención y memoria de trabajo para resolver la tarea, frente a la atención sostenida y al procesamiento de información dual de los controles. Esto puede ser indicativo de un mecanismo para preservar o compensar funciones específicas, de manera que los pacientes elevan sus esfuerzos cuando tienen que resolver problemas cognitivos. Los autores concluyen que la falta de diferencias entre los resultados los dos grupos en pruebas de atención sostenida y tareas de procesamiento dual, es consecuencia de mecanismos compensatorios. Esto daría una evidencia de una capacidad adaptativa de los sistemas neuronales y de la plasticidad cerebral en las etapas iniciales de la EM (211).

Además de estudios con RMf, también se han realizado estudios con PRE para conocer si el deterioro cognitivo en la EM está asociado con una función neuronal anormal y si hay evidencia de mecanismos compensatorios neuronales. En un estudio en que a sujetos con EMRR y controles se les realizó una exploración neuropsicológica y una neurofisiológica, se encontró

que la amplitud de la P300 y el tiempo de reacción (TR) en pruebas de reacción elección, están altamente asociadas al desempeño cognitivo de los pacientes, contrario a una asociación ausente o débil en los controles. En el grupo de EMRR, aquellos que presentaban una amplitud de onda baja y un tiempo de reacción largo, tenían deterioro cognitivo. Esto sugiere que una amplitud alta de la P300 y un TR corto, puede ser un factor protector frente al deterioro cognitivo. Así mismo, se observó que los pacientes presentaron un pequeño aumento en la amplitud de la P300 frontal, lo que puede reflejar un mecanismo compensatorio, reduciendo de esta forma el déficit de la función cognitiva (212).

#### 1.2.8. Evaluación precoz del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple

Como se mencionó anteriormente, las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple son frecuentes, con principal alteración de la memoria, atención, fluencia verbal, razonamiento abstracto y percepción visuoespacial (135). Estas alteraciones están ya presentes en el SRA (182) y en aproximadamente un 50% de pacientes con SCA (183,184), aunque inicialmente pueden no tener efecto en la vida personal y laboral de las personas (184). En los pacientes recién diagnosticados, alrededor de un 59% puede presentar deterioro cognitivo (157) que puede incluso preceder a anomalías estructurales en resonancia magnética (185).

Existen diferentes pruebas para la valoración del deterioro cognitivo en la EM como la BRB-N (145), la MACFIMS (148) y la BICAMS (149) pero el tiempo necesario para su aplicación es de 10 minutos como mínimo y no siempre se

dispone del personal y del tiempo para administrarlas. Por esto, se han propuesto el PASAT y el SDMT como pruebas de cribado de deterioro cognitivo. También se dispone de otras técnicas como la RMf, el PET y los PRE, utilizadas principalmente en investigación. En estudios de RMf con controles y pacientes en fases tempranas de la enfermedad, se ha observado que los pacientes presentan mayor activación cerebral en tareas de reconocimiento facial (167) y que en tareas de velocidad, utilizan una red neuronal diferente a los controles (168). Se sugiere entonces que los pacientes en fases iniciales de la enfermedad presentan una activación cortical compensatoria (169,211). Estudios con PRE en pacientes con síndrome clínico aislado muestran que en fases iniciales de la enfermedad presentan tiempos de reacción más lentos, indicadores de una disfunción subclínica de memoria de trabajo (175), así como latencias de N200 y P200 prolongadas y amplitudes de N100, P200 y N200, reducidas (176).

Estos datos indican que las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple están presentes desde las etapas iniciales de la enfermedad, sin que lleguen a repercutir necesariamente en la vida diaria de los pacientes. Por esto, se hace necesaria una evaluación que facilite una detección precoz del deterioro cognitivo, así como pruebas que permitan un seguimiento del mismo. Esto, con el fin de disponer de información clínica del paciente que complemente aquella obtenida de la escala de discapacidad física, y que ayude en la toma de decisiones respecto al manejo de los pacientes.



## 2. HIPÓTESIS

0. El deterioro cognitivo aparece de forma precoz en pacientes con esclerosis múltiple pero requiere de herramientas de evaluación cognitivas y neurofisiológicas adecuadas para su detección.
1. SDMT y PASAT son herramientas útiles para el cribado y monitorización del deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple.
2. Los estudios electrofisiológicos mediante potenciales evocados relacionados con eventos pueden detectar la presencia de deterioro cognitivo en fases iniciales de la esclerosis múltiple.

### 3. OBJETIVOS

1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de los tests PASAT y SDMT como técnicas de cribado de deterioro cognitivo comparadas con una exploración neuropsicológica completa en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante en un estudio basal y tras un año de seguimiento.
2. Evaluar la utilidad del sistema para la monitorización del desempeño a través de dos medidas neurofisiológicas (P300 y ERN) durante la realización de dos tareas conductuales, en pacientes con esclerosis múltiple en fases iniciales.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Artículo I

A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity.

López-Góngora M, Querol L, Escartín A.

BMC Neurol. 2015 Mar 22;15:40. doi: 10.1186/s12883-015-0296-2.

Impact factor: 2.04

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity

Mariana López-Góngora<sup>1,2,3\*</sup>, Luis Querol<sup>1,3</sup> and Antonio Escartín<sup>1,2,3</sup>

## Abstract

**Background:** Neuropsychological batteries are infrequently used to assess cognitive impairment in multiple sclerosis because they are time-consuming and require trained personnel. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is suggested to be a useful screening tool to measure cognitive impairment in multiple sclerosis patients and is more valid and reliable over time than the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). The purpose of this study was to evaluate which of these tests was more sensitive to cognitive impairment at one-year follow-up.

**Methods:** A total of 237 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and 57 healthy controls underwent a complete neuropsychological assessment. One year later, we assessed 196 patients using the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests. We also administered other executive function and prospective memory tests, together with fatigue and depression questionnaires.

**Results:** A total of 33.8% of patients were classified as cognitively impaired. The SDMT and the PASAT 3 seconds test (PASAT3) had a sensitivity of 0.809 and 0.783, respectively, thereby classifying patients as cognitively impaired. Analysis of 196 patients one year later showed 31.6% had cognitive impairment compared with 27.6% at the first assessment. The sensitivity to detect cognitive impairment after one year was 0.824 for SDMT and 0.796 for PASAT3. When the predictors were removed from the comparative standard battery, SDMT still showed a slightly higher sensitivity. Both SDMT and PASAT3 correlated significantly with all tests, but SDMT showed higher correlation values. Furthermore, SDMT was completed by all subjects while PASAT3 was completed by 86.9% of patients and 94.7% of controls.

**Conclusions:** SDMT is simpler to administer than PASAT3 and may be slightly more sensitive to MS cognitive impairment. It could thus be a suitable test to assess cognitive impairment routinely in people with relapsing-remitting multiple sclerosis.

**Keywords:** Neuropsychological assessment, Multiple sclerosis, Attention, Speed of information processing, Executive function, Cognition

\* Correspondence: mlopezgon@santpau.cat

<sup>1</sup>Multiple Sclerosis Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Antoni M. Claret 167, Barcelona 08025, Spain

<sup>2</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Cognitive impairment (CI) in multiple sclerosis (MS) is common and disabling [1], affecting recent memory, sustained attention, verbal fluency, conceptual reasoning, and visuospatial perception [2]. It is present at all stages of the disease and limits work and social activities [3]. Because cognitive impairment plays a relevant role in MS, neuropsychological assessment in routine clinical practice is needed [1].

Neuropsychological batteries currently available to assess CI in MS patients are time-consuming and therefore are not administered to all patients. The Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB) and the Minimal Assessment on Cognitive Function in MS (MACFIMS) are most commonly used and take 25–30 and 90 minutes, respectively, to administer [4,5]. Other batteries such as the Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis (NPSBMS), the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI), and the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) take less time to administer, but still require at least 20 minutes [6]. However, a recently developed battery, the Brief International Assessment of Cognition for MS (BICAMS), takes 15 minutes to complete [7]. While the BICAMS was intended to require a minimum of training, the value of a single test for monitoring cognition in MS remains a valuable goal.

The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) has been proposed for the assessment of CI in MS. SDMT measures patient attention, concentration and speed of information processing [8]. In a study of recently diagnosed MS patients, Deloire et al. [9] observed that it correctly classified 75.4% of patients. Parmenter et al. [10] found that a score of 55 or lower accurately classified CI in MS patients. Benedict et al. [11] found that the SDMT was valid for discriminating patients from controls even when it was administered each month over six months. In addition, it is simple to administer and takes only five minutes to complete [12].

Another screening test proposed for use in MS is the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), an auditory test that also measures working memory. It measures the same cognitive functions as SDMT. PASAT is part of the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), developed to measure impairment and disability in MS [13], and it is widely used in clinical research. Despite its extensive use, Brooks et al. showed that results are inadequate even in young and intellectually active subjects [14].

In a recent study, Sonder et al. [15] reported that SDMT was more valid and more reliable over time than the PASAT3 seconds test (PASAT3) as a tool to assess cognition in MS patients. However, to our knowledge, no longitudinal, prospective studies have attempted to predict deficits in cognition.

The aim of our study was to evaluate and compare SDMT and PASAT3 to determine which was more sensitive for the detection of CI when compared with a complete neuropsychological evaluation in a group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) after one year of follow-up.

## Methods

### Participants

Consecutive patients fulfilling McDonald's criteria for MS [16] and attending regular appointments at our MS unit were recruited from December 2008 to January 2013. Only patients with RRMS were included. Exclusion criteria were a progressive form of the disease, alcohol, or drug dependence, presence of a neurological disease other than MS, history of a medical or psychiatric disorder that could affect cognitive function, relapse, and corticosteroid treatment in the past month.

Two hundred and thirty-seven patients who met the inclusion criteria and 57 healthy controls recruited from friends and in-law relatives matched by age, gender, and education level agreed to participate in the study. Neuropsychological assessment with parallel forms of the tests was performed in one hundred and ninety-six patients one year later. All participants gave their written informed consent before entering the study. The study was approved by the ethics committee at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and performed according to the Declaration of Helsinki.

### Clinical and neuropsychological examination

Neurological examination of all participants was performed by the same experienced MS neurologist. Relapses were evaluated and disability was assessed to determine the expanded disability status scale (EDSS) score [17].

Neuropsychological examination was always performed by the same clinical neuropsychologist. This examination included the Spanish version of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) [18], which consists of the Selective Reminding Test (SRT) for verbal memory acquisition and delayed recall, the Spatial Recall Test (10/36) for visual memory acquisition and delayed recall, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) for sustained and complex attention, information processing speed and working memory, and the Word List Generation (WLG) for verbal fluency.

We used other tests to evaluate executive function: the Stroop Test [19], the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [20], and the matrix subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) [21]. We also assessed visuospatial functions using the Line Orientation Test (LO) [22]. For prospective memory, we used the Spanish translation of the Rivermead Behavioral Memory Test

(RBMT) [23]. To assess depression and fatigue, we used the Beck Depression Inventory (BDI) [24] and the Fatigue Severity Scale (FSS) [25].

In accordance with previously published classifications [15,26], cognitive impairment was defined as a performance of  $\leq 1.5$  standard deviations below control subjects on two or more tests of the BRB-N. We based the scores for control subjects on a previously published study using the Spanish version of the BRB-N [27].

### Statistical analysis

We analyzed differences between the control group and patients regarding demographic variables and cognitive assessment results using a T test for independent samples. The same test was also used to compare demographic characteristics of patients who completed the PASAT3 with those who did not.

A Pearson correlation coefficient was used to study the correlation between SDMT and PASAT3 and also between these two tests and other cognitive variables. To avoid the influence of outliers, non-parametric correlations (Spearman correlation coefficient) were used. We applied a multiple linear regression to assess the influence of variables such as age, fatigue, and depression on the correlation between the SDMT and the PASAT3 and the other cognitive tests.

A receiver operating characteristic (ROC) curve for SDMT and PASAT3 was also generated to obtain sensitivity and specificity values. The same procedure was followed to identify which test was more sensitive to detect changes in cognitive impairment one year later.

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 (IBM, New York, NY) and a p value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Demographic features

The group included 237 RRMS patients and 57 healthy controls. Table 1 shows the demographic and clinical data for both groups.

### Cognitive performance: control group and patients

The control group had significantly higher scores in almost all cognitive variables assessed in the study ( $p < 0.05$ ),

**Table 1 Demographic and clinical data of healthy controls and patients**

	Healthy controls	Patients	p value
Gender (male/female)	13/44	80/157	0.090
Age (mean $\pm$ SD; years)	40.5 $\pm$ 9.4	38.5 $\pm$ 10.2	0.198
Education (mean $\pm$ SD; years)	14.1 $\pm$ 3.4	13.1 $\pm$ 4.1	0.095
Disease duration (mean $\pm$ SD; years)	–	7.4 $\pm$ 7.1	
EDSS (median, range)	–	1.5 (0 – 6)	

except for the STROOP interference score and the perseverative and non-perseverative errors on the WCST. Scores of self-reported inventories of fatigue and depression were significantly higher in the patient group ( $p < 0.001$ ). Results are summarized in Table 2.

### SDMT and PASAT3 comparison

Thirty-one (13.1%) patients and 3 (5.3%) controls were not willing to perform PASAT3 whereas all participants completed the SDMT. Patients who did not complete the test were older and had fewer years of education. These patients had a longer duration of disease, were treated with disease modifying therapies for longer periods, and had higher EDSS scores. No statistically significant differences were observed regarding time since the last relapse. The Beck Depression Inventory score was higher in the group that did not complete PASAT3. No significant differences were observed in the Fatigue Severity Scale score. Table 3 shows the demographic features of patients who completed the PASAT3 and those who did not.

**Table 2 Neuropsychological assessment data for healthy controls and patients**

	Healthy controls Mean (SD)	Patients Mean (SD)	p value
SRT-Storage	50.9 (8.8)	45.9 (13.6)	0.001*
SRT-Retrieval	43.2 (11.1)	37.1 (13.9)	0.002*
SRT-Delayed	9.7 (1.7)	8.7 (2.4)	0.003*
10/36	22.5 (4.5)	20.6 (5.2)	0.015*
10/36 delayed	8.0 (1.9)	7.3 (2.2)	0.017*
SDMT	63.7 (8.6)	54.3 (13.4)	$< 0.001^*$
PASAT 3 seconds	48.6 (8.3)	44.8 (11.4)	0.005*
PASAT 2 seconds	39.3 (7.3)	36.2 (10.3)	0.086
Semantic verbal fluency	21.5 (3.8)	19.1 (4.4)	$< 0.001^*$
Phonetic verbal fluency	17.2 (3.6)	14.7 (4.3)	$< 0.001^*$
STROOP word	44.7 (9.5)	40.6 (8.7)	0.003*
STROOP color	46.9 (8.0)	42.0 (8.3)	0.001*
STROOP word-color	49.8 (9.2)	44.9 (9.2)	0.001*
STROOP interference	53.3 (9.0)	52.1 (8.2)	0.323
WCST perseverative errors	12.2 (17.2)	14.0 (12.5)	0.383
WCST no perseverative errors	18.1 (8.4)	18.8 (9.6)	0.585
WCST categories	5.3 (1.1)	4.8 (1.7)	0.025*
Line orientation test	26.5 (2.6)	25.1 (3.3)	0.004*
WAIS matrix subtest	11.6 (2.5)	10.3 (2.4)	$< 0.001^*$
RBMT	10.2 (1.3)	9.6 (1.8)	0.021*
FSS	2.2 (0.9)	3.7 (2.0)	$< 0.001^*$
BDI	3.7 (3.7)	9.1 (7.6)	$< 0.001^*$

\* $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Table 3 Demographic characteristics of patients who completed the PASAT3 and those who did not**

	PASAT3 Completed Mean (SD)	PASAT3 Not completed Mean (SD)	p value
Age	38.2 (9.9)	44.4 (9.5)	0.001*
Educational level	13.5 (3.8)	11.3 (4.9)	0.003*
Years of disease evolution	6.7 (6.6)	12.1 (8.3)	<0.001*
Total time of treatment	1.6 (2.7)	3.1 (3.2)	0.019*
Time since last relapse	1.4 (2.3)	2.7 (3.6)	0.064
FSS	3.3 (1.8)	3.8 (2.2)	0.297
BDI	7.5 (6.9)	11.4 (8.6)	0.005*
EDSS	1.8 (1.5)	2.4 (1.4)	0.028*

\*p < 0.05 was considered statistically significant.

The Pearson correlation coefficient showed a positive correlation between PASAT3 and SDMT ( $r = 0.608$ ,  $p < 0.001$ ). Both tests showed a significant correlation with other neuropsychological tests. Nevertheless, although differences were not statistically significant, correlation values were higher for SDMT for almost all cognitive tests and for variables such as fatigue, depression, and EDSS.

When controlling for age, fatigue, and depression, multiple linear regression showed that coefficients between SDMT and PASAT3 and other cognitive tests were generally lower, but again, most were higher for SDMT. All tests remained significant. Data are shown in Table 4.

**Sensitivity and specificity of SDMT and PASAT3**

In this sample, 33.8% of patients were classified as CI. According to the definition of CI, SDMT had a sensitivity of 0.809 and a specificity of 0.662, while PASAT3 had a sensitivity of 0.783 and a specificity of 0.637. The area under the curve was 0.811 for SDMT (confidence interval: 0.752–0.870) and 0.761 for PASAT3 (confidence interval: 0.693–0.830). A cut-off score of 49 for SDMT classified CI patients with an accuracy of 75%, compared with a cut-off score of 35 and an accuracy of 73% for PASAT3. Figure 1 shows the ROC curve.

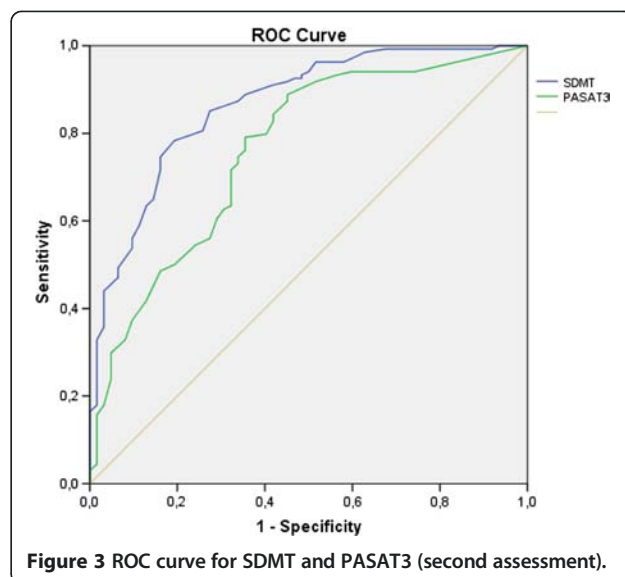
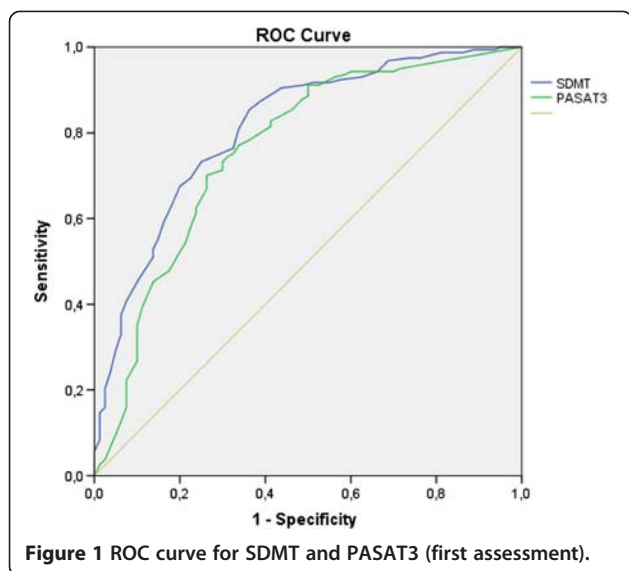
In the previous analysis, both SDMT and PASAT3 were part of the gold standard for detecting CI in MS patients. Therefore, we performed another analysis using the same criteria of failure in at least two tests but excluding SDMT and PASAT3. We found that 27.4% of patients were classified as CI. SDMT had a sensitivity of 0.779 and a specificity of 0.692, while PASAT3 had a sensitivity of 0.727 and a specificity of 0.585. The area under the curve was 0.809 for SDMT (confidence interval: 0.749–0.870) and 0.700 for PASAT3 (confidence interval: 0.620–0.779). A cut-off score of 49 for SDMT classified CI patients with an accuracy of 75%. A cut-off score of 35 for PASAT3 classified CI patients with an accuracy of 68%. Figure 2 shows the ROC curve.

One hundred and ninety-six patients were assessed one year later. The proportion of CI patients in the baseline assessment in this group was 27.6%. At one-year follow-up, the proportion of CI subjects increased

**Table 4 Correlation coefficients and significance of SDMT and PASAT3 when controlling for age, fatigue, depression**

	SDMT (r)	SDMT (p)	PASAT3 (r)	PASAT3 (p)
SRT-Storage	0.409	<0.001*	0.306	<0.001*
SRT-Retrieval	0.472	<0.001*	0.370	<0.001*
SRT-Delayed	0.451	<0.001*	0.219	<0.001*
10/36	0.377	<0.001*	0.430	<0.001*
10/36 delayed	0.332	<0.001*	0.380	<0.001*
Semantic verbal fluency	0.375	<0.001*	0.303	<0.001*
Phonetic verbal fluency	0.401	<0.001*	0.436	<0.001*
STROOP word	0.386	<0.001*	0.304	<0.001*
STROOP color	0.552	<0.001*	0.537	<0.001*
STROOP word-color	0.512	<0.001*	0.465	<0.001*
STROOP interference	0.228	<0.001*	0.231	0.001*
WCST perseverative errors	-0.229	0.001*	-0.286	<0.001*
WCST no perseverative errors	-0.208	0.002*	-0.281	<0.001*
WCST categories	0.220	0.001*	0.261	0.001*
Line orientation Test	0.331	<0.001*	0.238	0.001*
WAIS matrix subtest	0.417	<0.001*	0.435	<0.001*
RIVERMEAD	0.435	<0.001*	0.419	<0.001*

\*p < 0.05 was considered statistically significant.



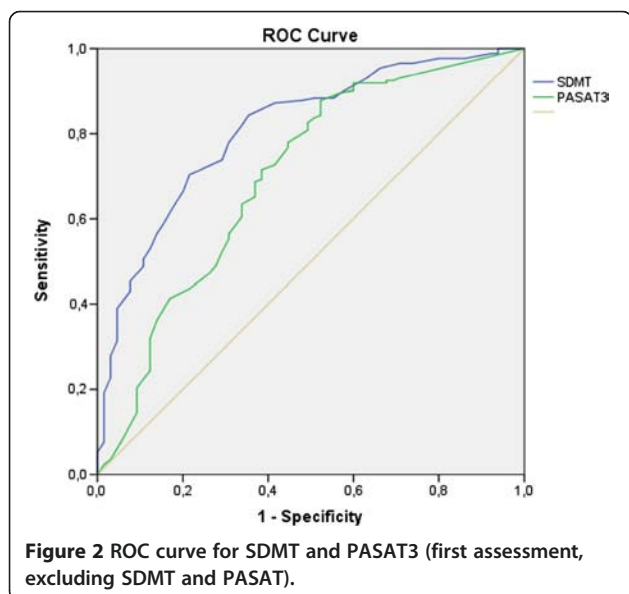
to 31.6% with the BRNB battery. SDMT had a sensitivity of 0.824 and a specificity of 0.741, while PASAT3 had a sensitivity of 0.796 and a specificity of 0.684. The area under the curve was 0.860 for SDMT (confidence interval: 0.802–0.918) and 0.772 for PASAT3 (confidence interval: 0.690–0.853). A cut-off score of 49 for SDMT classified CI patients with an accuracy of 80% compared with a cut-off score of 35 for PASAT3, which had an accuracy of 73%. Figure 3 shows the ROC curve.

The same analysis was performed without SDMT and PASAT3 as part of the gold standard. According to these criteria, 25% of patients in the baseline assessment in this group were CI. At one-year follow-up, this

percentage increased to 26%. SDMT had a sensitivity of 0.800 and a specificity of 0.706, while PASAT3 had a sensitivity of 0.738 and a specificity of 0.588. The area under the curve was 0.826 for SDMT (confidence interval: 0.762–0.891) and 0.697 for PASAT3 (confidence interval: 0.616–0.779). A cut-off score of 49 for SDMT classified CI patients with an accuracy of 77%, and a cut-off score of 35 for PASAT3 classified CI patients with an accuracy of 68%. Figure 4 shows the ROC curve.

Fatigue and depression are common symptoms in MS that can affect cognitive function; therefore, we assessed the sensitivity and specificity of SDMT and PASAT taking into account these two factors. We found 50% of patients had symptoms of fatigue and 32.5% had symptoms of depression. When we compared the fatigue group (FSS >3) with the non-fatigue group, and the depressed group (BDI >11) with the non-depressed groups, the area under the curve was higher for patients without fatigue or depressive symptoms.

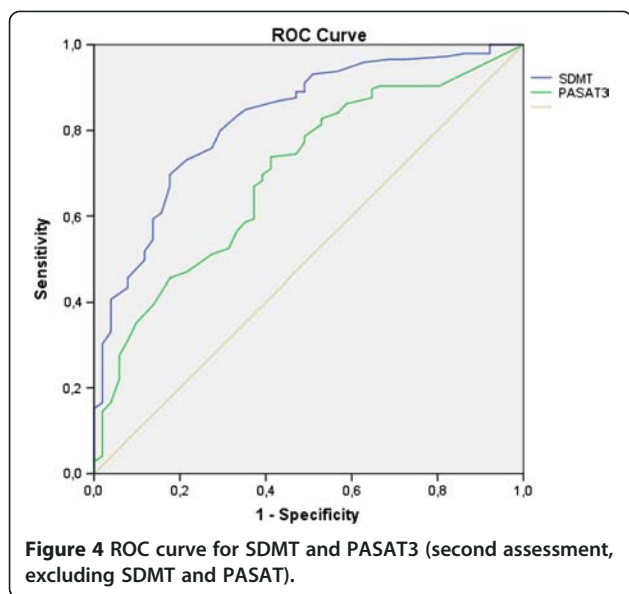
A t-test for repeated measures between the first and the second evaluation showed that the mean score of SDMT was 54.5 at the first assessment and 55 at the second assessment. This difference was not significant ( $p = 0.308$ ). The mean score of PASAT3 was 45.2 at the first assessment and 46.7 at the second. This was statistically significant ( $p = 0.011$ ), suggesting a higher learning effect in PASAT3 than in SDMT.



**Discussion**

This study showed that both SDMT and PASAT3 could detect CI in a significant portion of MS patients but suggests that SDMT has a better ability to detect CI after a year of follow-up. We found significant correlations





between PASAT3 and SDMT with measurements of memory and executive function. Correlation values were uniformly higher for SDMT, but were not statistically significant. Parmenter et al. [10] also reported significant correlations between SDMT and neuropsychological performance. These data support previous findings regarding the use of these two tests as cognitive assessments to detect CI in MS.

Previous studies suggested the importance of comparing SDMT and PASAT and defining which of the two is more specific and sensitive as a measure for CI [10]. According to our definition of CI, sensitivity values for both SDMT and PASAT3 were similar, although those for SDMT were slightly higher. A cut-off score of 49 for SDMT and of 35 for PASAT3 classified CI patients with an accuracy of 75 and 73%, respectively. Thus, both tests may be used as screening or monitoring tools because they measure the speed of information processing and working memory. The proportion of CI patients in our sample was similar to that in previous reports [28,29]. The area under the curve was slightly greater for SDMT than for PASAT3 at the baseline evaluation and after one year of follow-up. Similar results were obtained when we analyzed data without SDMT and PASAT3 as part of the gold standard and when factors such as fatigue and depression were considered. Although they did not reach statistical significance, this might indicate that SDMT performs better than PASAT3 as a test to assess CI.

Our finding that all patients completed SDMT but that 31 (13.1%) patients were not willing to perform PASAT3 is in agreement with a previous study that reported missing values for PASAT3 [15] and another that reported that 17% of the subjects refused to attempt

PASAT [6]. Performance in PASAT3 was influenced by patient age, duration of the disease, and degree of disability measured by EDSS. Besides the patients' basal characteristics, anxiety may also affect performance in PASAT. Glanz et al. [30] described an association between PASAT and patient anxiety and Tombaugh [31] also reported that PASAT created anxiety and frustration. In the control group, 3 subjects (5.3%) decided not to complete PASAT3 even though they completed SDMT. These data support previous findings in a general population regarding difficulties in answering items in PASAT, even in ideal conditions [14].

When we compared factors related to the administration of SDMT and PASAT3, we found that SDMT was completed in a shorter time and that the examples and the instructions were more easily understood and followed by patients during the task. Furthermore, previous studies reported that only minimal training was needed to master the administration of SDMT [32] and that it could be completed in a very short time (5 minutes) [10]. Importantly, no electronic devices are needed to administer the test.

When administering PASAT3, it was sometimes necessary to repeat the instructions more than once, making the test longer. Some patients decided not to continue the test as they complained of difficulties adding the numbers. An additional inconvenience of PASAT is that performance is affected by mathematical ability [31,33].

Previous studies showed that SDMT is sensitive for the detection of cognitive deterioration over time, has a moderated practice effect [26] and is a reliable test over multiple test-retest intervals [32]. PASAT showed a transient practice effect in a 5-year follow-up study, with relatively stable results after the second evaluation [34]. In our sample, differences in the mean score between the first and second evaluation were not statistically significant by SDMT while they were significant by PASAT3. These data are in accordance with previous findings in which patients set up strategies to answer the test, ignoring some items that interfered with the functions it aimed to measure [33].

A limitation of our study is that the low conversion rate to CI in MS over a year might have influenced the ability of SDMT and PASAT3 to detect incident cases of CI. However, our study has several strengths. Both depression and fatigue were taken into account, factors that have not been assessed in previous studies but which may influence cognitive performance [15]. Furthermore, we selected RRMS patients so as to assess the utility of SDMT and PASAT in a less impaired and more homogeneous group that better represents the initial phases of MS. Finally, we performed a follow-up visit in our patients one year after the first evaluation. In previous studies, follow-up visits were carried out at different times.

## Conclusions

We found that even though the differences in sensitivity between SDMT and PASAT3 were minor, the differences were uniformly in the direction of SDMT having slightly better validity, both at baseline and 1-year follow-up. In addition, SDMT was easier and faster to administer compared with PASAT3, and had a greater correlation with other cognitive tests in the presence of fatigue or depression.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

MLG contributed to the conception of the design, acquisition, analysis, interpretation of data and drafted the manuscript. LQ contributed to acquisition, analysis, interpretation of data, and helped to draft the manuscript. AE contributed to the design and acquisition of data and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

We thank Carolyn Newey from the Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau) for English language editing.

We also thank Ignasi Gich from Department of Epidemiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau for his advice on statistical analysis.

LQ is supported by a Juan Rodés research contract (FIS JR13/00014) from the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness.

## Author details

<sup>1</sup>Multiple Sclerosis Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Antoni M. Claret 167, Barcelona 08025, Spain. <sup>2</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona 08035, Spain. <sup>3</sup>Multiple Sclerosis Research Group, Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Sant Antoni M. Claret 167, Barcelona 08025, Spain.

Received: 3 October 2014 Accepted: 11 March 2015

Published online: 22 March 2015

## References

- Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*. 2009;15:779–88.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685–91.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006;245:41–6.
- Rao SM, the Cognitive Function Study Group, National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple Sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1991.
- Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002;16:381–97.
- Aupperle RL, Beatty WW, De NAP SF, Gontkovsky ST. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002;8:382–9.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18:891–8.
- Smith A. Symbol Digits Modalities Test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.
- Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2006;12:445–52.
- Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RHB. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the symbol digit modalities test. *Mult Scler*. 2007;13:52–7.
- Benedict RHB, Duquin JA, Jurgensen S, Rudick RA, Feitcher J, Munschauer FE, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the symbol digit modalities test and the MS neuropsychological screening questionnaire. *Mult Scler*. 2008;14:940–6.
- Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hohnacki D, Munschauer FE, Benedict RHB. Psychometrics and normative data for the multiple sclerosis functional composite: replacing the PASAT with the symbol digit modalities test. *Mult Scler*. 2010;16:228–37.
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS society clinical outcomes assessment task force. *Mult Scler*. 1999;5:244–50.
- Brooks JBB, Giraud VO, Saleh YJ, Rodrigues SJ, Daia LA, Fragoso YD. Paced auditory serial addition test (PASAT): a very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:482–4.
- Sonder JM, Burggraaf J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:481–8.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58:840–6.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.
- Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998. 352:1491–1497.
- Golden CJ. Stroop Test de Colores Y Palabras [Stroop Color and Word Test], Manual. Madrid, España: TEA Ediciones; 1994.
- Talley JK, Heaton RK, Chelune GJ. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin WCST [Wisconsin Card Sorting Test], Manual. Madrid, España: TEA Ediciones; 1997.
- Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler Para Adultos – III [Wechsler Adult Intelligence Scale]. Manual de Aplicación Y Corrección. Segunda edición revisada. Madrid, España: TEA Ediciones; 2001.
- Lezak Muriel D. Neuropsychological Assessment. New York, U.S.A.: Oxford University Press; 1995.
- Wilson B, Cockburn J, Baddeley A. The Rivermead Behavioural Memory Test. England, U.K: Thames Valley Test Company; 1991.
- Beck AT, Steer RA. Manual for the Beck Depression Inventory. San Antonio, TX, U.S.A.: The Psychological Corporation; 1993.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121–3.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler*. 2010;16:1474–82.
- Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the brief repeatable battery-neuropsychology test. *Mult Scler*. 2006;12:187–95.
- Noventini U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, et al. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:77–87.
- Hulst HE, Steenwijk MD, Versteeg A, Pouwels PJW, Vrenken H, Uitdehaag BMJ, et al. Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*. 2013;80:1025–32.
- Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:1004–10.
- Tombaugh TN. A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2006;21:53–76.
- Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, Kappos L, Lublin FD, et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler*. 2010;16:1385–92.

33. Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the paced auditory serial addition test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2001;7:363–72.
34. Brochet B, Deloire MSA, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, et al. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler*. 2008;14:1242–9.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



#### 4.2 Artículo II

Neurophysiological Evidence of Compensatory Brain Mechanisms in Early-Stage Multiple Sclerosis.

López-Góngora M, Escartín A, Martínez-Horta S, Fernández-Bobadilla R, Querol L, Romero S, Mañanas MÀ, Riba J.

PLoS One. 2015 Aug 31;10(8):e0136786. doi: 10.1371/journal.pone.0136786.

Impact factor: 3.23

RESEARCH ARTICLE

# Neurophysiological Evidence of Compensatory Brain Mechanisms in Early-Stage Multiple Sclerosis

Mariana López-Góngora<sup>1,2,3</sup>, Antonio Escartín<sup>1,2,3\*</sup>, Saul Martínez-Horta<sup>4,5</sup>, Ramón Fernández-Bobadilla<sup>4,5</sup>, Luis Querol<sup>1,3</sup>, Sergio Romero<sup>6,7</sup>, Miquel Àngel Mañanas<sup>6,7</sup>, Jordi Riba<sup>8,9,10,11</sup>

**1** Multiple Sclerosis Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **2** Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Multiple Sclerosis Research Group, Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain, **4** Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Parkinson's Disease and Movement Disorders Research Group, Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain, **6** Department of Automatic Control (ESAI), Biomedical Engineering Research Center (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya, BarcelonaTech (UPC), Barcelona, Spain, **7** CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, Spain, **8** Human Neuropsychopharmacology Group, Biomedical Research Institute (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain, **9** Centre d'Investigació de Medicaments, Servei de Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **10** Departament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **11** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Barcelona, Spain

\* [aescartin@santpau.cat](mailto:aescartin@santpau.cat)



CrossMark  
click for updates

**OPEN ACCESS**

**Citation:** López-Góngora M, Escartín A, Martínez-Horta S, Fernández-Bobadilla R, Querol L, Romero S, et al. (2015) Neurophysiological Evidence of Compensatory Brain Mechanisms in Early-Stage Multiple Sclerosis. PLoS ONE 10(8): e0136786. doi:10.1371/journal.pone.0136786

**Editor:** Pablo Villoslada, Institute Biomedical Research August Pi Sunyer (IDIBAPS)—Hospital Clinic of Barcelona, SPAIN

**Received:** May 19, 2015

**Accepted:** August 6, 2015

**Published:** August 31, 2015

**Copyright:** © 2015 López-Góngora et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was supported by Bayer Hispania SL who was not involved in the conception of the study, data collection or preparation of the article. LQ is supported by a Juan Rodés research contract (FIS JR13/00014) from the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness.

**Competing Interests:** The authors' research group received funding from Bayer Hispania SL to conduct

## Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic central nervous system disorder characterized by white matter inflammation, demyelination and neurodegeneration. Although cognitive dysfunction is a common manifestation, it may go unnoticed in recently-diagnosed patients. Prior studies suggest MS patients develop compensatory mechanisms potentially involving enhanced performance monitoring. Here we assessed the performance monitoring system in early-stage MS patients using the error-related negativity (ERN), an event-related brain potential (ERP) observed following behavioral errors. Twenty-seven early-stage MS patients and 31 controls were neuropsychologically assessed. Electroencephalography recordings were obtained while participants performed: a) a stop task and b) an auditory oddball task. Behavior and ERP measures were assessed. No differences in performance were found between groups in most neuropsychological tests or in behavior or ERP components in the auditory oddball task. However, the amplitude of the ERN associated with stop errors in the stop task was significantly higher in patients. ERN amplitude correlated positively with scores on the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Severity Score, and negatively with the time since last relapse. Patients showed higher neuronal recruitment in tasks involving performance monitoring. Results suggest the development of compensatory brain mechanisms in early-stage MS and reflect the sensitivity of the ERN to detect these changes.

this study. There are no other competing interests. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, central nervous system (CNS) disorder characterized by white matter inflammation, demyelination and neurodegeneration [1]. Among the various clinical manifestations of MS, cognitive dysfunction is common, affecting around 50% of patients [2]. It significantly disrupts instrumental everyday activities, work, social interaction, and overall quality of life [3,4]. Deficits most commonly observed in cognitive function are related to memory, verbal fluency, speed of information processing, and visuo-spatial and executive functions [5].

Studies with recently diagnosed MS patients, including subjects with clinically isolated syndrome (CIS), have detected cognitive impairment at the onset of the disease. Potagas et al found that 27% of patients with CIS and 40% of patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) had some degree of cognitive impairment [6], mainly in complex attention and processing speed. Incipient cognitive impairment has even been observed as early as one month after the first neurological symptom. Achiron and Barak found that 19.4% of patients assessed shortly after the first neurological symptom failed one neuropsychological test and 34.3% failed two tests. Nevertheless, this impairment had no effect on daily living activities [7].

Several authors have postulated that the development of compensatory mechanisms could help ameliorate cognitive deficits in the initial stages of the disease [8–10]. While the exact nature of these mechanisms remains largely unknown, fMRI studies point to the recruitment of additional brain areas. One study involving an attentional task and three participant groups—healthy controls, mildly cognitively impaired patients, and severely cognitively impaired patients—showed extended brain activation areas in the mildly impaired patient sample. This population showed behavioral performance that was analogous to that of the control group, but BOLD signals were larger and more widespread. The increased BOLD responses were observed over frontal and parietal brain areas and were absent in patients with severe cognitive impairment [9]. Increased activation in the early-stage patients was also observed within the frontal lobes in the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate, both of which play a relevant role in performance monitoring [11].

Evidence of frontally-mediated compensatory mechanisms is also provided by neurophysiological studies. In an investigation using the P300 event-related brain potential (ERP) and a sample of 89 MS patients and their controls, the patient group showed an enhanced P300 frontal amplitude in a choice reaction time task [10]. Interestingly, the amplitude of the P300 correlated positively with cognitive performance in the patient group but not in the controls.

In the last two decades, the performance monitoring system has been studied intensively using more specific neurophysiological measures than the P300, such as the error-related negativity or ERN. This component of the ERP is observed following behavioral errors [12]. The ERN has been interpreted as a correlate of the error detection process [13]. It has a frontocentral topography and its generators have been located in the anterior cingulate cortex and adjacent structures in the frontal lobe [14].

In the present study we postulated the implementation of compensatory neural mechanisms in early-stage MS. To test this hypothesis we assessed the functionality of the performance monitoring system in these patients using two neurophysiological measures. We recorded the electroencephalogram and we measured the P300 (P3b and P3a) and the ERN while participants performed two different behavioral tasks. We postulated that the greater specificity of the ERN as a performance monitoring correlate would allow us to detect compensatory mechanisms in the early stages of the disease even in the absence of modifications in the P300.

## Materials and Methods

### Participants

Patients regularly attending the Multiple Sclerosis Unit at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau were prospectively recruited from May 2011 to May 2013. Inclusion criteria were: relapsing-remitting MS (RRMS) patients diagnosed according to modified McDonald's criteria [15] and less than 3 years of evolution since diagnosis. Participants were excluded if they presented any other neurological or psychiatric condition, and if they had a previous history of head trauma or drug abuse including alcohol. We also excluded patients with motor or sensory defects that could interfere with the administration of the task and those who had a relapse or had taken corticosteroid treatment in the previous month. A group of healthy individuals, carefully matched by age, education and sex, were also included into the study.

### Protocol approval and patient consent

All the procedures conducted were previously approved by the Ethics Review Board of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and each participant signed an informed consent.

### Neurological assessment

Medical history and current clinical status were assessed in all participants by the same neurologist specialized in MS (AE). Clinical status was defined by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [16]. Additionally, the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) was obtained [17].

### Neuropsychological assessment

Cognition and behavior were assessed by a neuropsychologist specialized in MS (ML-G). Neuropsychological assessment was performed using the Spanish version of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests [18] (BRB-N). This battery includes the following tests:

1. Selective Reminding Test (SRT) that assesses verbal memory acquisition and delayed recall. Three measurements are obtained: 1) long-term storage 2) long term retrieval and 3) the number of words recalled after the delay interval.
2. The 10/36 Spatial Recall Test which measures visual memory acquisition and delayed recall. The score is the total number of correct answers after the three trials and after the delay interval.
3. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) that assesses attention and complex visual scanning. The score is the number of correct substitutions. The oral form was used.
4. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) that measures attention, information processing speed and working memory. The score is the total number of correct answers.
5. Word List Generation (WLG) that assesses semantic verbal fluency. The subject has to produce as many words as possible of a given category (fruits and vegetables) in 90 seconds. The score is the total number of correct answers.
6. Finally, beside the WLG from the BRB-N, we administered the phonetic verbal fluency test. The score is the total number of correct answers.

## Assessment of depression and fatigue

As cognitive performance may be influenced by depression and fatigue [4] all participants also answered specific questionnaires for these symptoms. To assess depression we used the Beck Depression Inventory or BDI [19], a 21-item self-report instrument designed to measure the presence of symptoms of depression. To assess fatigue we used the Fatigue Severity Scale (FSS) [20], a 9-item scale that rates severity and the impact of fatigue on the patient's life.

## Event-Related Brain Potentials

**Stop task.** We used a modified version of the Eriksen flanker task [21]. Participants were required to focus on the arrow in the center of an array of five arrows, designated "target", and to respond signaling with the right hand after a right-directed arrow and with the left hand after a left-directed arrow. The four surrounding arrows either favored the target response (compatible trials,  $\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$  or  $\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow$ ) or primed the other response (incompatible trials,  $\rightarrow\rightarrow\leftarrow\rightarrow\rightarrow$  or  $\leftarrow\leftarrow\rightarrow\leftarrow\leftarrow$ ). The task included 33% of compatible trials and 50% of incompatible trials. In the remaining 17% of trials we included "stop" trials. In these trials the central green arrow changed to red (for instance:  $\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow$ ) after a delay of 150ms and participants had to inhibit the response in these trials. Duration of the stimuli was 300 ms. A random SOA between 900 ms and 1100 ms was used. The experiment proper consisted of 3 blocks of 4 minutes and 200 stimuli each. A 30-second rest period was allowed between blocks. Subjects were required to respond to the stimuli as fast as possible and inhibit their responses whenever a stop trial appeared.

**Auditory oddball task.** We used a modified auditory oddball task including unexpected novel, as described by Marco-Pallarés and coworkers [22]. Subjects were instructed to respond to infrequent target tones with the following characteristics: 1620 Hz, 60-ms duration, 5-ms rise/fall times and an intensity of 60 dB sound pressure level (SPL). These stimuli occurred with a probability of 0.1 and were embedded in a stream of standard tones of lower pitch: 1500 Hz, 60-ms duration, 5-ms rise/fall times and 60 dB SPL. These standard tones occurred with a probability of 0.8. In addition, irrelevant natural novel sounds, such as the barking of a dog or the honking of a car, were delivered with a probability of 0.1. The duration of novel sounds was between 120 and 410 ms and had an intensity of 60 dB SPL. Subjects were instructed to ignore standard and novel tones and to respond as quickly and accurately as possible with their right index finger to target tones. The duration of the task was 15 minutes.

## Electrophysiological Recording and processing

The electroencephalogram (EEG) was recorded from 19 standard scalp sites (Fp1/2, F3/4, C3/4, T3/4, T5/6, P3/4, O1/2, F7/8, Fz, Cz, Pz) using passive tin electrodes mounted in an elastic cap and referenced to the two mastoid leads. Vertical eye movements were monitored using a bipolar montage with two electrodes linked together and placed below each eye referenced to a third electrode placed centrally above the eyes. Horizontal eye movements were monitored using two electrodes placed on the external canthi of each eye. Electrode impedances were kept below 5 kOhm. The electrophysiological signals were filtered with a bandpass of 0.1–35 Hz and digitized at a rate of 250 Hz.

To maximize the information available for the subsequent event-related potential analysis (ERPs), raw EEG signals were subjected to an ocular artifact minimization process based on Blind Source Separation (BSS). This technique expresses a set of signals as a linear combination of statistically independent component signals. For this purpose, the SOBI algorithm [23] was used. This algorithm is based on an eigenvalue decomposition of time-delayed covariance matrices. After identifying the source signals associated with eye movements, corrected EEG



signals were obtained from the remaining components. Identification of ocular signal sources was based on frequency and scalp topography analyses as previously described [24]. The algorithm was implemented using Matlab.

Following the artifact minimization procedure, signals were processed using Brain Vision Analyzer software. Stimulus-locked ERPs were obtained for the auditory oddball task. The continuous EEG recording was segmented in epochs of 1024 ms starting 100 ms prior to stimulus presentation until 924 ms post-stimulus. Epochs were baseline-corrected, subtracting the mean amplitude in the 100 ms before stimulus presentation. A two-step artifact rejection procedure was then used. First epochs were rejected if the signal in any of the 19 channels showed amplitude values greater than  $\pm 300 \mu\text{V}$ . Subsequently, additional epochs were excluded if amplitude values were greater than  $\pm 75 \mu\text{V}$  in any of the following channels: Fz, Cz and Pz. After these preprocessing steps, three types of trials were averaged separately: epochs containing frequent stimuli, epochs containing infrequent stimuli, and epochs containing novel stimuli. These averages were obtained for each study participant and the ERP components were identified and quantified. The P3b was identified as the most positive deflection in the ERP between 300 and 600 ms post-stimulus in the infrequent trials. The P3a was identified as the most positive deflection in the ERP between 240 and 500 ms post-stimulus in the novel trials. The peak value relative to pre-stimulus baseline was calculated at Cz and Pz for the P3b (centro-parietal distribution) and at Fz and Cz for the P3a. Latencies were defined as the time taken to reach the peak value after stimulus presentation. Peak and latency values were introduced into the statistical analysis (see section 2.5.4.).

Response-locked ERPs were obtained for the stop task. The continuous EEG was segmented in epochs of 1024 ms, starting 200 ms prior to: a) commission of stop errors, and b) correct responses, until 824 ms thereafter. Thus, the 0 time point corresponded to: a) a button press when the participant should have withheld the response, and b) the emission of a correct response. Baseline correction was performed subtracting the mean amplitude in the 50 ms before button press. Subsequently, the same two-step artifact rejection and procedure described above was used. Following preprocessing, the epochs were averaged in order to obtain the ERN wave following commission errors and the absence thereof following correct responses.

Again, these averages were obtained for each study participant and the ERN was identified and quantified. The ERN was identified as the negative deflection in the ERP appearing between 0 and 100 ms following a commission error. Two quantification methods were used at Fz and Cz, because the ERN shows a frontocentral distribution. First, the average voltage was calculated between 0 and 100 ms following commission errors and correct responses. Second, peak values for the ERN were obtained relative to the pre-response baseline. This second method was only used for stop errors, as correct responses show no ERN. The obtained average and peak values were introduced into the statistical analysis described below.

A series of behavioral variables were obtained in the auditory oddball and stop tasks:

Auditory oddball task: a) percentage of non-responded target stimuli; b) percentage of erroneously responded novel stimuli.

Stop task: a) the total number of emitted responses; b) the percentage of trials responded to correctly; c) reaction times of correct responses; d) reaction times of error correction; e) the percentage of stop signal commission errors; f) post stop-error slowing; g) the difference in reaction time between incompatible and compatible trials; h) the difference in the percentage of errors between incompatible and compatible trials.

## Statistical analysis

Data are presented in summaries as means  $\pm$  standard deviation (SD). Demographic, clinical, neuropsychological and behavioral data were analyzed using independent samples, Student's

**Table 1. Clinical and neuropsychological assessment for each participant group.** Values expressed as mean (SD). Statistical comparisons were conducted using independent samples t-tests (df = 56) and the  $\chi^2$  (df = 1) tests (gender distribution).

	MS patients	Controls	t/ $\chi^2$	p value
<b>Demographic variables</b>				
Gender (men/women)	11/16	12/19	0.169	0.788
Age (years)	34.5 (7.5)	37.5 (8.9)	-1.397	0.168
Years of education	14.4 (2.8)	14.9 (3.0)	-0.627	0.533
<b>Neurological assessment</b>				
Disease duration (months)	15.2 (9.4)	-	-	-
Time since last relapse (months)	8.6 (6.4)	-	-	-
EDSS	0.87 (0.91)	-	-	-
MSSS	2.48 (2.22)	-	-	-
<b>Neuropsychological assessment</b>				
SRT-Storage	49.6 (11.1)	52.4 (10.1)	-0.990	0.326
SRT-Retrieval	41.4 (12.4)	45.7 (11.5)	-1.348	0.183
SRT-Delayed	10.0 (1.6)	10.0 (1.8)	-0.072	0.943
10/36	24.4 (4.8)	24.7 (4.4)	-0.243	0.809
10/36 Delayed	8.4 (2.1)	8.4 (1.4)	-0.005	0.996
SDMT	62.5 (9.7)	65.7 (8.6)	-1.332	0.188
PASAT 3 seconds	48.6 (7.9)	49.5 (9.0)	-0.380	0.705
PASAT 2 seconds	33.4 (18.5)	37.3 (14.4)	-0.894	0.375
Semantic Fluency Test	21.3 (4.6)	21.3 (3.8)	-0.024	0.981
Phonetic Fluency Test	13.9 (5.6)*	17.0 (3.8)	-2.515	0.015
<b>Mood and Fatigue assessment</b>				
BDI	7.0 (7.2)	4.4 (5.2)	1.589	0.118
FSS	2.9 (1.6)	2.3 (1.0)	1.666	0.103

EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSSS: Multiple Sclerosis Severity Score; SRT: Selective Reminding Test; 10/36: 10/36 Spatial Recall Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; Beck: Beck Depression Inventory; FSS: Fatigue Severity Scale  
\*p<0.05

doi:10.1371/journal.pone.0136786.t001

t tests and the  $\chi^2$  test (gender distribution). ERP data from the auditory oddball task were analyzed using the within-subjects Condition factor (standard/target/novel) and the between-subjects Group factor (MS vs. controls). Analysis of ERP data from the stop task were analyzed using the within-subjects Condition factor (correct/error) and the between-subjects Group factor (MS vs. controls). Pairwise post-hoc comparisons were conducted using independent samples t tests. Results were considered significant for p values <0.05

## Results

### Demographic and clinical data

The study included 27 patients with diagnosis of RRMS and 31 healthy controls matched for age, sex and years of education (see Table 1). Twenty patients were receiving immunomodulators, and 7 had not yet initiated treatment. Of those receiving immunomodulators, 1 was additionally taking carbamazepine to treat trigeminal neuralgia pain, another was taking pregabalin to treat neuropathic pain, and another was on sildenafil to treat erectile dysfunction.

**Table 2. Behavioral measures for each participant group in the two neurophysiological tasks.** Values expressed as mean (SD). Reaction times (RT) and post-stop-error slowing are expressed in milliseconds. Statistical comparisons were conducted using independent samples t-tests.

	MS patients	Controls	t value (df = 56)	p value
<b>Stop Task</b>				
Total responses	585 (41)	586(26)	-0.128	0.898
Percentage of correct choice responses	95.0 (4.6)	93.4 (5.2)	1.270	0.209
<sup>a</sup> RT correct choice responses	474 (53)	460 (55)	1.020	0.312
<sup>b</sup> RT corrected choice errors	300 (145)	279 (174)	0.472	0.638
Percentage stop signal commission errors	48.7 (14.4)	47.0 (16.5)	0.413	0.681
Post-stop-error slowing	44 (41)	34 (41)	0.912	0.366
<sup>a</sup> RT incompatible—compatible trials	29 (13)	31 (16)	-0.594	0.555
% Errors incompatible—compatible trials	3.35 (4.45)	5.96 (5.76)	-1.908	0.062
<b>Auditory oddball task</b>				
Percentage non-responded targets	10.47 (9.84)	12.73 (19.87)	-0.538	0.593
Percentage responded novel stimuli	4.23 (3.56)	3.69 (3.09)	0.603	0.545

\*p<0.05

<sup>a</sup>RT: reaction time

<sup>b</sup>RT corrected errors: the reaction time taken to correct an erroneous response

doi:10.1371/journal.pone.0136786.t002

### Cognitive performance and behavior

As shown in [Table 1](#), no statistically significant differences between groups were found for any of the variables derived from the neuropsychological tests administered, except for phonetic verbal fluency. MS patients scored slightly lower in this test than their matched healthy controls.

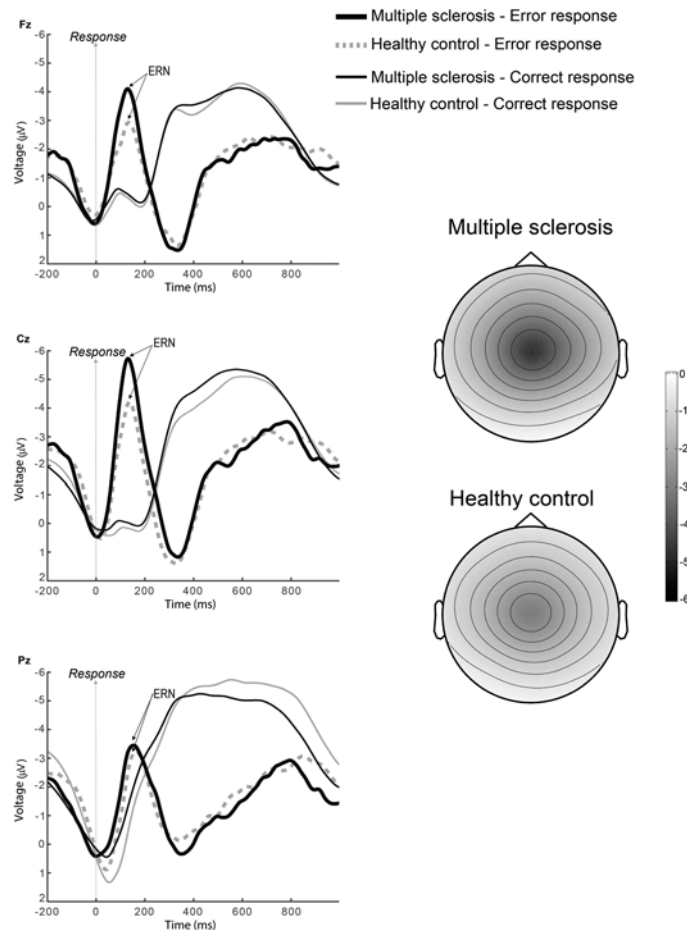
No differences were found in scores on the BDI and FSS scales measuring depression and fatigue, respectively.

### ERP analysis of the Stop Task

[Table 2](#) shows the behavioral measures associated with the stop task. No statistically significant differences were found between groups for any of the behavioral measures assessed. The “percentage correct choice responses” refers to stimuli responded to with the correct hand, whereas the “percentage stop signal commission errors” refers to stop signals where the participant failed to withhold a response and produced a button press. “Post-error-slowness” is the time increment observed in correct choice responses when these follow an erroneous trial relative to when they follow a correct trial (correct and error refer in this case to stimulus-response hand assignment).

The preprocessing steps involving eye-blink minimization and artifact correction yielded an epoch rejection of only 3%. The grand averages calculated for each sample in the stop task showed that shortly after the presentation of a stop signal, commission errors were associated with an enhanced negative wave. This wave showed the typical topographical distribution of the ERN with larger values at frontocentral locations. As shown in [Fig 1](#), the grand average of the ERN was larger for the MS group than for the controls. Given that the ERN is a negative component, a larger signal is associated with a more negative value. The topographical map in [Fig 1](#) shows the peak activity of the ERN expressed as the difference wave between error—correct responses.

The two-way ANOVA using the within-subjects Condition factor (correct/error) and the between-subjects Group factor (MS vs. controls) conducted at Fz and Cz did not show an

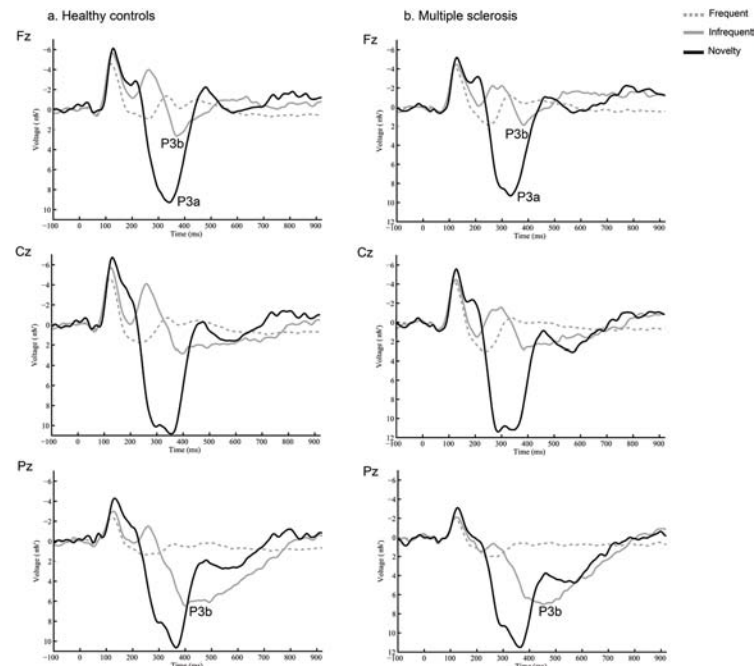


**Fig 1. ERPs associated with the stop task.** Grand-mean average response-locked ERPs at Fz, Cz and Pz for stop-errors and correctly responded stimuli. The negative-going deflection following a stop error is the ERN. Note the increased amplitude of this wave in the MS patients (solid line) as compared to the healthy controls group (dotted line). The grand-averages have been band-pass filtered (2–8 Hz) for display purposes. The topographical map shows the peak activity of the ERN expressed as the difference wave between error—correct responses. Relative scaling was used. Minimum and maximum values: -5/0 µV.

doi:10.1371/journal.pone.0136786.g001

overall effect of Group: Fz [F(1,56) = 3.29, p = 0.075], Cz [F(1,56) = 3.74, p = 0.058]. Nevertheless, it showed significant effects of Condition: Fz [F(1,56) = 30.68, p < 0.001], Cz [F(1,56) = 53.64, p < 0.001]; and the interaction Group by Condition: Fz [F(1,56) = 4.77, p = 0.033], Cz [F(1,56) = 5.11, p = 0.028]. This interaction indicated a selective effect after the erroneous responses only. Mean voltage values were calculated at the Fz and Cz leads for each participant between 0 and 100 ms following error commission and following correct responses. Mean ± SD voltage values following error commission were -2.77 ± 2.70 µV for MS patients and -1.35 ± 2.31 µV for the controls at Fz, and -3.37 ± 2.99 µV for MS patients and -1.61 ± 2.71 µV for the controls at Cz. The statistical comparison between groups (MS vs. controls) showed significant differences at both leads: Fz [t(56) = -2.17, p = 0.034], and Cz [t(56) = -2.35, p = 0.022]. On the contrary, no statistically significant differences were found between groups for correct responses either at Fz [t(56) = -0.508, p = 0.614] or at Cz [t(56) = -0.480, p = 0.633].

The above findings regarding the ERN were confirmed by the alternative approach of measuring peak values in the 0–100 ms time window. Again, MS patients showed larger amplitudes for the ERN than their healthy controls. Peak values (Mean ± SD) were -5.47 ± 3.12 µV for MS



**Fig 2. ERPs associated with auditory the oddball task.** Grand-average stimulus-locked ERPs at Fz, Cz and Pz following the presentation of standard tones (solid black lines), target tones (solid grey lines), and novel tones (dotted grey lines). Amplitude of the P3b component (target tones) was maximum at Pz, whereas amplitude of the P3a component (novel tones) was maximum at Cz. No differences in amplitudes or latencies were found between MS patients and controls.

doi:10.1371/journal.pone.0136786.g002

patients and  $-3.56 \pm 2.83 \mu\text{V}$  for the controls at Fz [ $t(56) = -2.42, p = 0.019$ ] and  $-6.91 \pm 3.96 \mu\text{V}$  for MS patients and  $-4.15 \pm 3.56 \mu\text{V}$  for controls at Cz [ $t(56) = -2.76, p = 0.008$ ].

To test whether the topographical distribution of the ERN differed between groups, we introduced the mean amplitude from 0 to a 100 ms post error into an ANOVA with electrode (19 levels) and group (MS vs. controls) as factors, and we searched for a significant interaction electrode  $\times$  group as previously described [25]. The ANOVA showed a significant effect of electrode,  $F(18,1008) = 3.35, p = 0.021$ , and a significant effect of group, [ $F(1,56) = 4.391, p = 0.041$ ]. However, it showed a non-significant interaction electrode  $\times$  group [ $F(18,1008) = 1.034, p = 0.378$ ]. Thus, the ERN topographies were not significantly different between groups.

## ERP analysis of the Auditory oddball task

Table 2 shows the behavioral measures associated with the auditory oddball task. No statistically significant differences were found between groups for any of the behavioral measures assessed.

The preprocessing steps involving eye-blink minimization and artifact correction yielded an epoch rejection of only 2%. Fig 2 illustrates ERPs associated with the standard, target, and novel stimuli in the auditory oddball task. A centro-parietal P3b component is present in the target waveforms, whereas a more frontally distributed P3a is seen for the novel stimuli. Visual inspection of the grand averages did not reveal any differences between MS patients and controls. This was confirmed by the statistical analyses of the latency and magnitude of the ERP components.

The two-way ANOVA with the within-subjects Condition factor (standard/target/novel) and the between-subjects Group factor (MS vs. controls) conducted at Fz, Cz and Pz for peak

latency showed significant effects of Condition: Fz [ $F(2,112) = 172, p < 0.001$ ], Cz [ $F(2,112) = 187, p < 0.001$ ], Pz [ $F(2,112) = 196, p < 0.001$ ]. No effect of Group was observed: Fz [ $F(1,56) = 0.696, p = 0.408$ ], Cz [ $F(1,56) = 0.028, p = 0.869$ ], Pz [ $F(1,56) = 0.004, p = 0.947$ ]; nor their interaction: Fz [ $F(2,112) = 1.120, p = 0.319$ ], Cz [ $F(2,112) = 0.856, p = 0.405$ ], Pz [ $F(2,112) = 0.535, p = 0.568$ ]. Mean±SD values for P3a latency at Cz were 331±40 ms for patients and 324±49 ms for controls [ $t(56) = 0.57, p = 0.567$ ]. Regarding the P3b, mean±SD latency values at Pz were 464±63 ms for patients and 454±69 ms for controls [ $t(56) = 0.57, p = 0.571$ ].

The two-way ANOVA with the within-subjects Condition factor (standard/target/novel) and the between-subjects Group factor (MS vs. controls) conducted at Fz, Cz and Pz for peak amplitude showed a significant effect of Condition: Fz [ $F(2,112) = 165, p < 0.001$ ], Cz [ $F(2,112) = 180, p < 0.001$ ], Pz [ $F(2,112) = 210, p < 0.001$ ]. No effect of Group was found: Fz [ $F(1,56) = 0.200, p = 0.656$ ], Cz [ $F(1,56) = 0.008, p = 0.929$ ], Pz [ $F(1,56) = 0.673, p = 0.415$ ]; nor their interaction: Fz [ $F(2,112) = 1.61, p = 0.209$ ], Cz [ $F(2,112) = 1.030, p = 0.355$ ], Pz [ $F(2,112) = 0.048, p = 0.947$ ]. Mean±SD values for P3a amplitude at Cz were 13.88 ± 6.40 μV for patients and 13.77 ± 4.75 μV for controls [ $t(56) = 0.07, p = 0.946$ ]. Mean±SD values for P3b amplitude at Pz were 8.95±4.52 μV for patients and 8.39±4.00 μV for controls [ $t(56) = 0.50, p = 0.620$ ].

## Correlations

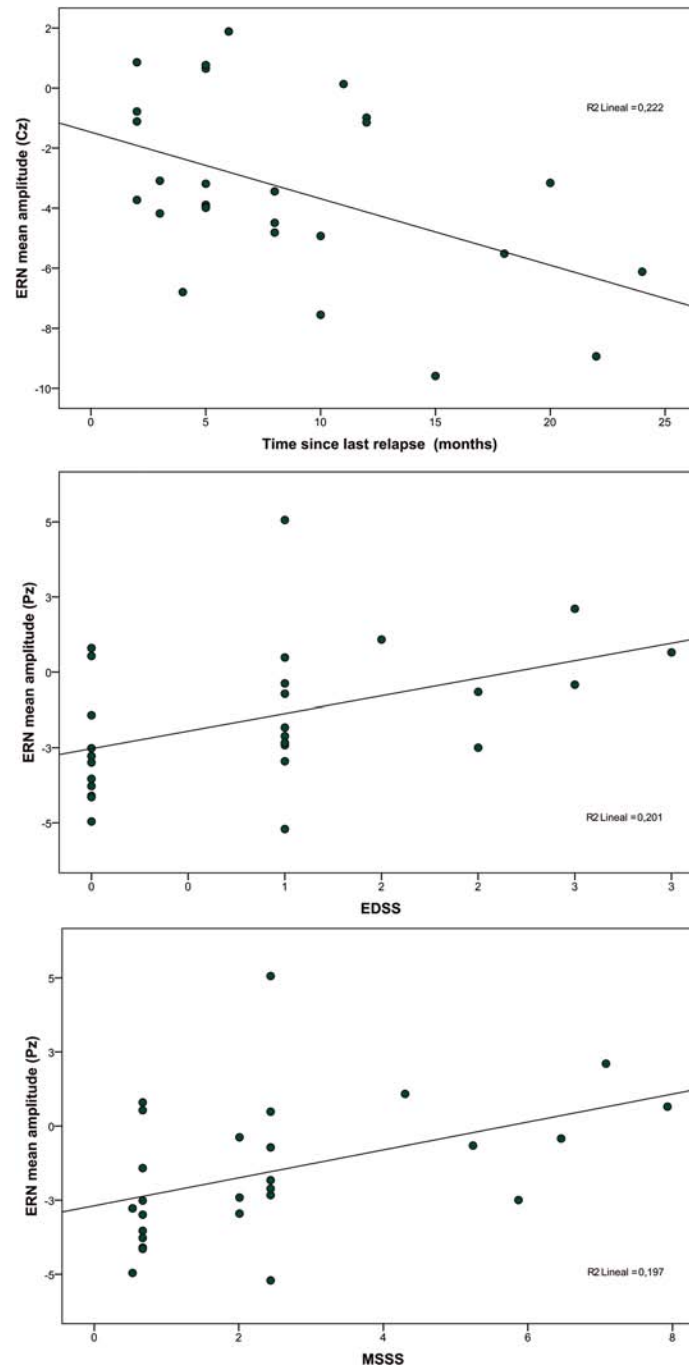
Statistically significant correlations were seen between ERN amplitude values and scores on several clinical parameters. We found a significant negative correlation between time since last relapse and amplitude of the negativity at Cz [ $r = -0.472, r^2 = 0.223, p = 0.013$ ] and Pz [ $r = -0.383, r^2 = 0.147, p = 0.048$ ]. That is, the larger the ERN (the more negative its value), the more time had passed since the last relapse. Additionally, we found a significant positive correlation between the EDSS score and amplitude of the ERN at Cz [ $r = 0.400, r^2 = 0.160, p = 0.039$ ] and Pz [ $r = 0.449, r^2 = 0.202, p = 0.019$ ]; and between the MSSS and amplitude of the ERN at Cz [ $r = 0.388, r^2 = 0.151, p = 0.045$ ] and Pz [ $r = 0.443, r^2 = 0.197, p = 0.021$ ]. That is, the smaller the ERN (the less negative its value), the higher the impairment. Scatterplots for these correlations are shown in [Fig 3](#).

## Discussion

Using a behavioral stop-task associated with ERP recordings, our results showed group differences in amplitude of the negative-going deflection (ERN) found in trials where subjects failed to inhibit their responses following a stop signal. Immediately after the commission error, the ERN was observed in all participants at frontocentral leads replicating studies by other researchers [26]. This ERP component is considered to be a neurophysiological index of error detection [12] and conflict monitoring [27], two important aspects of executive function [28].

Early stage MS patients showed higher (more negative) ERN amplitudes than controls in the absence of any behavioral differences. In other words, analogous performance was associated with greater neurophysiological activation in the patients. The ERN proved to be a sensitive neurophysiological marker, detecting group differences in a sample carefully selected to rule out differences in education, mood or fatigue. Interestingly, the amplitude of the signal was not smaller in the patient group, but significantly larger. This patient population would thus appear to need larger neural recruitment to maintain performance levels analogous to those of the healthy population.

MS is a progressive disease associated with gradual cognitive deterioration. This process leads to impairment in many spheres of cognitive functioning such as attention, language and executive function [29]. Interestingly, the present neurophysiological findings were seen in



**Fig 3. Upper panel: Correlation between amplitude of the ERN at the Cz electrode and time since last relapse.** Middle panel: Correlation between amplitude of the ERN at the Pz electrode and score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Lower panel: Correlation between amplitude of the ERN at the Pz electrode and score on the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS). Data from the 27 MS patients.

doi:10.1371/journal.pone.0136786.g003

patients at an early stage of the disease, when most neuropsychological tests did not yet find any impairment.

The compromise of cognitive function in MS has received increasing attention in recent years due to its high prevalence. From a neuropsychological approach, a comprehensive

cognitive battery is needed to assess these deficits. In a study by Glanz and colleague [30], 49% of patients with clinically isolated syndrome or newly diagnosed MS showed impairment in at least one cognitive measure, compared to 30% of healthy controls. Cognitive deficits were observed mainly in sustained attention, processing speed and verbal memory. Deloire et al. found that 59.7% of recently diagnosed MS patients scored below the fifth percentile of the performance distribution of the normal population in two or more tests [31]. In the same study, when patients were asked about their perceived impairment, only 10% of the subjects did not refer any complaint. However, many respondents considered their cognitive problems to be moderate and described them as rarely noticed by others. In contrast with these findings, the results of the present study only showed differences between controls and patients in the phonetic fluency test. Lack of differences in other tests may be due to patients' cognitive preservation [32], or to the presence of compensatory mechanisms [9].

Other researchers have used ERPs in the past to assess the compromise of cognitive processing in MS. A study involving different illness subtypes reported that around 56% of patients had pathologically increased P3b latencies. These increases were mainly observed in secondary progressive multiple sclerosis [33]. Aminoff and colleagues described electrophysiological changes in MS patients that correlated with cognitive status, and proposed the use of ERPs for the assessment of cognitive function [34]. In another study involving a large sample of patients and a choice reaction time task, researchers unexpectedly found P300 amplitude was high in frontal leads compared to controls. Whereas a positive correlation was found between amplitude of the P300 and performance in the patient subgroup, none was found in the control group [10]. The authors interpreted results in the patient population as showing a compensatory mechanism relying on increased frontal activation.

Additional support for a compensatory mechanism has been provided by neuroimaging studies [8,9,35]. One fMRI study assessed brain activation in MS patients while they performed an attentional task. A cognitively preserved subgroup showed behavioral performance that was analogous to that of controls, but the intensity and extension of the fMRI BOLD response was greater. It involved additional activation clusters in numerous brain regions: the inferior and superior frontal gyri, the dorsolateral prefrontal cortex and the anterior cingulate gyrus [9]. All these areas play prominent roles in executive function in general and performance monitoring in particular [11]. In another study, the authors administered the Paced Auditory Serial Addition Test to MS patients with mild cognitive impairment. Those patients with preserved behavioral performance (i.e., analogous to that of the control group) also showed hyperactivity and more widespread recruitment of brain areas, especially in frontal regions. This effect was less intense in the patient subsample that showed poor performance (i.e., worse than that of the controls) Furthermore, increased frontal activation was positively correlated with lesion burden, as measured by T2 MRI in the overall patient group [35].

Interestingly, in the present study no differences were observed between groups in the relatively simple auditory oddball task. Latency and amplitudes of the P3a and P3b components of the ERP were not altered in our sample. No modifications were thus observed in stimulus categorization (P3b) or in the frontal attentional network (P3a). These processes are also thought to rely on the ACC but in contrast to performance monitoring they are less cognitively demanding [36,37].

On the contrary, enhanced activation was observed in association with error detection. This ability is a crucial aspect of performance monitoring. It plays a major role when addressing environmental demands and guides goal-directed behavior. As proposed by Penner and colleagues, increased neural recruitment would precede cognitive decline. The latter would become manifest when compensatory mechanisms are exhausted [9]. A dramatic deterioration would be observed later on, usually in the course of the subsequent five years of the disease



[29]. At later stages, the more automatic and less demanding orienting response would be affected, and the P3a and P3b would show increased latencies and smaller amplitudes [10].

The above interpretation is supported by the results of the correlation analysis. The more negative or larger the ERN, that is, the greater the neural recruitment, the longer the patients stayed relapse-free. On the contrary, those patients showing smaller (less negative) ERN values had greater EDSS and MSSS scores, indicating a worse clinical status. In line with these findings, a neurophysiological study measuring the P300 found increased ERP in patients relative to controls [10]. Furthermore, cognitive performance was positively correlated with P300 amplitude, and patients displaying low amplitudes were more cognitively impaired. No such correlation between P300 amplitude and performance was observed in the control group.

The present study has several limitations. First, an enhanced ERN can be detected in other pathologies, not only in MS. Second, some patients were receiving pharmacological treatment while others were not. Finally, it cannot be entirely ruled out that the diverse nature of MS manifestations may affect the ERN.

To sum up, in the present study we found increased amplitude of the ERN, a neurophysiological correlate of performance monitoring, in a group of early-stage MS patients. This enhanced signal was observed in the absence of behavioral and cognitive differences between groups. These findings can be interpreted in terms of greater neuronal recruitment in the patient group and indicate early compensatory mechanisms in MS. Our results highlight the sensitivity of ERN to detect early differences in cognitive processes in this sample.

## Supporting Information

**S1 Dataset. Data base with neurophysiological and neuropsychological data.**  
(SAV)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ML-G AE LQ SM-H RF-B JR. Performed the experiments: ML-G SM-H RF-B. Analyzed the data: ML-G SM-H RF-B SR MAM JR. Contributed reagents/materials/analysis tools: SR MAM JR. Wrote the paper: ML-G AE SM-H RF-B LQ SR MAM JR.

## References

1. Sadiq S. Multiple Sclerosis. Merritt's Neurology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 94–961.
2. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41: 685–691. PMID: [2027484](#)
3. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006; 245: 41–46. doi: [10.1016/j.jns.2005.08.019](#) PMID: [16643953](#)
4. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 1139–1151. doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](#) PMID: [19007738](#)
5. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1602–1606. PMID: [11594918](#)
6. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008; 267: 100–106. doi: [10.1016/j.jns.2007.10.002](#) PMID: [17997417](#)
7. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 443–446. PMID: [12640060](#)

8. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain J Neurol*. 2002; 125: 1275–1282.
9. Penner I-K, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol*. 2003; 250: 461–472. doi: [10.1007/s00415-003-1025-0](https://doi.org/10.1007/s00415-003-1025-0) PMID: [12700913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700913/)
10. Sundgren M, Nikulin VV, Maurex L, Wahlin K, Piehl F, Brismar T. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2014; doi: [10.1016/j.clinph.2014.07.024](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.024)
11. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004; 306: 443–447. doi: [10.1126/science.1100301](https://doi.org/10.1126/science.1100301) PMID: [15486290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15486290/)
12. Gehring WJ, Goss B, Coles MGH, Meyer DE, Donchin E. A Neural System for Error Detection and Compensation. *Psychol Sci*. 1993; 4: 385–390. doi: [10.1111/j.1467-9280.1993.tb00586.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1993.tb00586.x)
13. Holroyd CB, Coles MGH. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*. 2002; 109: 679–709. PMID: [12374324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374324/)
14. Luu P, Tucker DM. Regulating action: alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2001; 112: 1295–1306.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292–302. doi: [10.1002/ana.22366](https://doi.org/10.1002/ana.22366) PMID: [21387374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387374/)
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444–1452. PMID: [6685237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685237/)
17. Roxburgh RHR, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005; 64: 1144–1151. doi: [10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8) PMID: [15824338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15824338/)
18. Anonymous. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998; 352: 1491–1497. PMID: [9820296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820296/)
19. Beck AT, Steer RA. *Beck Anxiety Inventory Manual*. San Antonio, TX: Harcourt and Company; 1993.
20. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1121–1123. PMID: [2803071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2803071/)
21. Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of target letters in a non-search task. *Percept Psychophys*. 1974; 16: 143–149.
22. Marco-Pallarés J, Nager W, Krämer UM, Cunillera T, Càmarà E, Cucurell D, et al. Neurophysiological markers of novelty processing are modulated by COMT and DRD4 genotypes. *NeuroImage*. 2010; 53: 962–969. doi: [10.1016/j.neuroimage.2010.02.012](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.012) PMID: [20156565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156565/)
23. Belouchrani A, Cardoso JF, Moulines E. A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans Signal Process*. 1997; 45: 434–444.
24. Romero S, Mañanas MA, Barbanoj MJ. A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case. *Comput Biol Med*. 2008; 38: 348–360. doi: [10.1016/j.compbiomed.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2007.12.001) PMID: [18222418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18222418/)
25. Urbach TP, Kutas M. The intractability of scaling scalp distributions to infer neuroelectric sources. *Psychophysiology*. 2002; 39: 791–808. doi: [10.1017/S0048577202010648](https://doi.org/10.1017/S0048577202010648) PMID: [12462507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12462507/)
26. Krämer UM, Cunillera T, Càmarà E, Marco-Pallarés J, Cucurell D, Nager W, et al. The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007; 27: 14190–14198. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4229-07.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4229-07.2007)
27. Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD. The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev*. 2004; 111: 931–959. doi: [10.1037/0033-295X.111.4.939](https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.4.939) PMID: [15482068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15482068/)
28. Simões-Franklin C, Hester R, Shpaner M, Foxe JJ, Garavan H. Executive function and error detection: The effect of motivation on cingulate and ventral striatum activity. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31: 458–469. doi: [10.1002/hbm.20879](https://doi.org/10.1002/hbm.20879) PMID: [19718655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19718655/)
29. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 1157–1159. doi: [10.1136/jnnp.2010.213744](https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.213744) PMID: [20971755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971755/)

30. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2007; 13: 1004–1010. doi: [10.1177/1352458507077943](https://doi.org/10.1177/1352458507077943)
31. Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2006; 12: 445–452.
32. Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129: 184–191. doi: [10.1111/ane.12161](https://doi.org/10.1111/ane.12161) PMID: [23773012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773012/)
33. Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB, et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis—a cross-sectional study. *J Neurol Sci.* 2002; 205: 35–40. PMID: [12409181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409181/)
34. Aminoff JC, Goodin DS. Long-latency cerebral event-related potentials in multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2001; 18: 372–377.
35. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2004; 21: 858–867. doi: [10.1016/j.neuroimage.2003.10.004](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.004) PMID: [15006652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006652/)
36. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990; 13: 25–42. doi: [10.1146/annurev.ne.13.030190.000325](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325) PMID: [2183676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2183676/)
37. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci.* 2012; 35: 73–89. doi: [10.1146/annurev-neuro-062111-150525](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525) PMID: [22524787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524787/)

## 5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Artículo I

#### 5.1.1. Síntesis de resultados

El deterioro cognitivo es un síntoma frecuente en la esclerosis múltiple y juega un papel importante en la vida laboral y social de los pacientes. Existen actualmente diferentes baterías neuropsicológicas para evaluar el deterioro cognitivo, con un tiempo de administración que varía entre 15 y 90 minutos. La batería que se utiliza actualmente con mayor frecuencia es la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRBN) que incluye pruebas de memoria visual y verbal y de funciones ejecutivas como velocidad de procesamiento de información, atención y fluencia verbal, con un tiempo estimado de aplicación entre 25 y 30 minutos. Dado que no todos los centros disponen de personal especializado para administrar e interpretar las pruebas, es necesario tener herramientas de cribado sencillas y breves.

Dentro de estas herramientas de cribado, se han propuesto el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Se ha visto que el SDMT es de fácil aplicación, que clasifica un 75% de los pacientes correctamente y que una puntuación inferior o igual a 55 indica deterioro cognitivo. Por otro lado, el PASAT, que forma parte del Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), una prueba desarrollada para la evaluación de deterioro y discapacidad, se utiliza en investigación clínica. El PASAT valora funciones cognitivas similares a las del SDMT, pero es una prueba difícil. Una investigación reciente demostró que el SDMT es mejor que

el PASAT para valorar la cognición en el tiempo, pero no existen estudios de seguimiento longitudinal que hayan comparado estas dos pruebas.

Con el fin de estudiar cuál de estas dos pruebas es más sensible para detectar deterioro cognitivo después de un año de seguimiento, se reclutaron 237 con esclerosis múltiple remitente recurrente según los criterios de McDonald y 57 controles sanos. Todos los sujetos fueron valorados con la BRB-N y con pruebas de funciones ejecutivas y visuoespaciales y de memoria prospectiva. Así mismo, contestaron cuestionarios de fatiga y depresión. Los pacientes fueron valorados además con la escala de discapacidad EDSS. Un total de 196 pacientes se valoró por segunda vez un año más tarde.

Al comparar los pacientes con los controles, no se observaron diferencias significativas en variables demográficas como sexo, edad y nivel educativo. A nivel neuropsicológico, el grupo control tuvo en general un desempeño significativamente superior en la mayoría de pruebas neuropsicológicas. Por otro lado, los pacientes mostraron puntuaciones superiores en los cuestionarios de fatiga y depresión.

SDMT y PASAT correlacionaron significativamente con el resto de pruebas neuropsicológicas, aunque la correlación fue superior para el SDMT. En cuanto a la sensibilidad y especificidad para detectar deterioro cognitivo, se observó que, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas, el SDMT mostró ser mejor que el PASAT, tanto en la exploración basal como en la del año de seguimiento. Cuando se compararon los resultados del SDMT y del PASAT, se encontró un porcentaje significativo tanto de pacientes como de

controles que no fueron capaces de finalizar el PASAT, mientras que todos los participantes finalizaron el SDMT. Los pacientes que no contestaron el PASAT eran mayores, tenían menos años de educación, más años de evolución de la enfermedad, mayor discapacidad y puntuaciones superiores en la prueba de depresión, que los que lo completaron.

#### 5.1.2. Relevancia

Este estudio demuestra que el SDMT tiene mejor sensibilidad y especificidad que el PASAT para detectar deterioro cognitivo tanto en la exploración basal como después de un año de seguimiento, aunque las diferencias entre estas dos pruebas fueron menores. También confirma que el SDMT es más fácil de administrar que el PASAT, lo que facilita su administración en todos los sujetos independientemente de las variables demográficas o de la enfermedad. Además sugerimos puntos de corte que permiten la clasificación de deterioro cognitivo de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Esto ayudará a los profesionales de la salud a detectar deterioro cognitivo rutinariamente, de manera sencilla y breve.

## 5.2. Artículo II

### 5.2.1. Síntesis de resultados

Las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple se pueden observar desde las fases iniciales de la enfermedad. Los pacientes que presentan un síndrome clínico aislado o que han sido diagnosticados recientemente pueden presentar principalmente dificultades de atención y de velocidad de procesamiento, aunque no parecen tener repercusiones en su vida diaria. Es posible, que en estas fases iniciales, el desarrollo de mecanismos compensatorios pueda enmascarar estos déficits.

Aunque la naturaleza de estos mecanismos compensatorios no se conoce, estudios neurofisiológicos y de resonancia magnética funcional, muestran un reclutamiento de áreas cerebrales adicionales. En una investigación de potenciales evocados relacionados con eventos, se observó un aumento de la amplitud de la P300 en una tarea de tiempo de reacción de elección, que tuvo una correlación positiva con el desempeño cognitivo de los pacientes. Este aumento de la amplitud no se presentó en el grupo control. Por otro lado, en un estudio realizado con resonancia magnética funcional, los pacientes con deterioro cognitivo leve mostraban un desempeño similar al de los controles, pero con una mayor activación cerebral. Esta mayor activación no se observó en el grupo de deterioro cognitivo severo.

Con el propósito de estudiar la presencia de mecanismos compensatorios en las fases iniciales de la esclerosis múltiple, se reclutaron 27 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente según los criterios modificados de

McDonald, con menos de 3 años desde el diagnóstico de la enfermedad y 31 controles sanos. A todos los participantes se les realizó una exploración neuropsicológica con la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRBN), además contestaron cuestionarios de depresión y fatiga y realizaron el estudio de potenciales evocados relacionados con eventos que incluían las tareas: STOP y ODDBALL auditiva. A los pacientes se les realizó además una exploración neurológica completa para obtener la puntuación de la escala de discapacidad.

La comparación entre pacientes y controles, no mostró diferencias significativas en las características demográficas (sexo, edad y años de escolarización). En los resultados de la exploración neuropsicológica, sólo se observaron diferencias en la prueba de fluencia verbal, con un mejor desempeño de los controles. No se encontraron diferencias en los resultados de los cuestionarios de depresión y fatiga.

Respecto a los resultados del estudio de potenciales evocados, en la tarea de STOP no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las medidas conductuales valoradas. Sin embargo, el cálculo de los promedios para cada grupo mostró que, poco después de la presentación de una señal de STOP, los errores de comisión estaban asociados con un aumento de la onda negativa. Esta onda mostró una distribución topográfica típica de la negatividad relacionada con el error (ERN), con valores mayores en la localización frontocentral. El valor del promedio de la ERN, fue mayor para el grupo de pacientes, que para el grupo control, mientras



que la topografía de la ERN no fue significativamente diferente. En cuanto a la tarea ODDBALL auditiva, no se encontraron diferencias entre los grupos en ninguna de las medidas conductuales.

### 5.2.2. Relevancia

Este estudio demuestra que los pacientes en etapas iniciales de la esclerosis múltiple requieren un mayor reclutamiento neuronal con el fin de alcanzar un desempeño similar al de los controles. Este dato apoya la idea de la presencia de mecanismos compensatorios en las primeras fases de la enfermedad, que posiblemente sean los responsables de que la alteración cognitiva pase inicialmente desapercibida.

Los resultados sugieren que la ERN es sensible para detectar diferencias cognitivas entre pacientes y controles.

En las pruebas neuropsicológicas, únicamente se observaron diferencias entre los dos grupos en la fluencia verbal, que podría explicarse posiblemente por una preservación cognitiva o por la presencia de mecanismos compensatorios.

## 6. CONCLUSIONES

1. El deterioro cognitivo es un síntoma que aparece frecuentemente y de forma precoz en pacientes con esclerosis múltiple.
2. El SDMT es más sensible, específico y fácil de administrar que el PASAT para detectar deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente después de un año de seguimiento.
3. Los potenciales evocados relacionados con eventos son una herramienta útil para evaluar tareas cognitivas y detectar la presencia de mecanismos compensatorios cerebrales en fases iniciales de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple.

## 7. ABREVIATURAS

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

BOC: Bandas Oligoclonales

BRBN: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test

BVMTR: Brief Visuospatial Memory Test - revised

CVLT2: California Verbal Learning Test – second edition

DC: Deterioro cognitivo

DKEFS: Delis-Kaplan Executive Function System

DIS: Diseminación en Espacio

DIT: Diseminación en Tiempo

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EEG: Electroencefalograma

EM: Esclerosis Múltiple

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

IgG: Inmunoglobulina G

JLO: Judgment of Line Orientation

LCR: Líquido Cefaloraquídeo

MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MMN: Mismatch Negativity

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

MSIF: Multiple Sclerosis International Federation

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

PEV: Potenciales Evocados Visuales

PRE: Potencial Relacionado con Eventos

RM: Resonancia Magnética

RMf: Resonancia Magnética funcional

SCA: Síndrome Clínico Aislado

SRT: Test de Recuerdo Selectivo

SRA: Síndrome Radiológico Aislado

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SNC: Sistema Nervioso Central

TEP: Tomografía por Emisión de Positrones

TCO: Tomografía de coherencia óptica

TR: Tiempo de Reacción

VEB: Virus Epstein-Bar

WLG: Test de Generación de Palabras

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez Oscar, Fernandez Victoria, Guerrero Miguel. Esclerosis Múltiple. Madrid, España: McGraw-Hill; 2003.
2. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. Brain Res Bull. 15 de agosto de 2003;61(3):321-6.
3. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. Br Med Bull. 2010;95:79-104.
4. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Autoimmun Rev. mayo de 2014;13(4-5):518-24.
5. Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. Neurology. marzo de 1994;44(3 Pt 1):425-9.
6. Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. febrero de 2013;19(2):245-8.
7. Uria DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Diaz A, Chamizo C, et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. Acta Neurol Scand. diciembre de 1997;96(6):375-9.
8. Modrego Pardo PJ, Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. J Neurol. marzo de 1997;244(3):182-5.
9. Benito-León J, Martín E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Móstoles, central Spain. Acta Neurol Scand. octubre de 1998;98(4):238-42.

10. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013;13:128.
11. Atlas of MS background [Internet]. MS International Federation. [citado 16 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/atlas-of-ms/>
12. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* marzo de 2010;9(5):A387-94.
13. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* diciembre de 1995;47(4-5):425-48.
14. Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* marzo de 1987;50(3):327-32.
15. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* junio de 2007;61(6):504-13.
16. Goldacre M, Seagroatt V, Yeates D, Acheson E. Skin cancer in people with multiple sclerosis: a record linkage study. *J Epidemiol Community Health.* febrero de 2004;58(2):142-4.
17. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ.* 15 de enero de 2005;330(7483):120.
18. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* marzo de 2008;7(3):268-77.

19. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2015;132(199):46-55.
20. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 13 de enero de 2004;62(1):60-5.
21. Runia TF, Hop WCJ, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology.* 17 de julio de 2012;79(3):261-6.
22. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* agosto de 2010;68(2):193-203.
23. Spelman T, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugaresi A, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol.* diciembre de 2014;76(6):880-90.
24. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 16 de enero de 1997;336(3):186-95.
25. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell.* 10 de septiembre de 2015;162(6):1338-52.
26. Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol.* septiembre de 2013;74(3):317-27.
27. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol.* octubre de 2001;1(1):75-82.

28. Peltonen L. Old suspects found guilty--the first genome profile of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 30 de agosto de 2007;357(9):927-9.
29. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* febrero de 2012;11(2):157-69.
30. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 25 de octubre de 2008;372(9648):1502-17.
31. Lublin FD, Reingold SC. 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.* abril de 1996;46(4):907-11.
32. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* abril de 2006;5(4):343-54.
33. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* marzo de 2006;129(Pt 3):595-605.
34. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* octubre de 2007;6(10):903-12.
35. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 28 de septiembre de 2000;343(13):938-52.
36. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* julio de 2015;138(Pt 7):1863-74.
37. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9:



observations on the progressive phase of the disease. *Brain J Neurol.* marzo de 2006;129(Pt 3):584-94.

38. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423-47.

39. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* abril de 2004;127(Pt 4):844-50.

40. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res.* diciembre de 2012;73(6):411-7.

41. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2 de mayo de 2015;

42. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 29 de enero de 1998;338(5):278-85.

43. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* junio de 2000;47(6):707-17.

44. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2 de marzo de 2006;354(9):942-55.

45. Cepok S, Jacobsen M, Schock S, Omer B, Jaekel S, Bøddeker I, et al. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* noviembre de 2001;124(Pt 11):2169-76.

46. Kuenz B, Lutterotti A, Ehling R, Gneiss C, Haemmerle M, Rainer C, et al. Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. *PloS One*. 2008;3(7):e2559.
47. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*. enero de 2001;58(1):65-70.
48. De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol*. octubre de 2002;59(10):1565-71.
49. Lee J, Taghian K, Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: can we predict and prevent permanent disability? *Acta Neuropathol Commun*. 27 de agosto de 2014;2(1):97.
50. Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe JS, et al. Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. abril de 2010;16(4):406-11.
51. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*. junio de 1999;12(3):295-302.
52. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain J Neurol*. agosto de 1998;121 ( Pt 8):1469-77.

53. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Brück W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* junio de 2001;49(6):793-6.
54. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* agosto de 2007;6(8):677-86.
55. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* noviembre de 2008;14(9):1157-74.
56. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* febrero de 2011;69(2):292-302.
57. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* agosto de 2015;11(8):471-82.
58. Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* marzo de 2006;108(3):271-4.
59. Costello FE, Klistorner A, Kardon R. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye.* julio de 2011;42 Suppl:S28-40.

60. Dinca L., Izquierdo G. Neurofisiología en la Esclerosis Múltiple. En: Villoslada, Pablo, editor. Esclerosis múltiple. 1.<sup>a</sup> ed. Barcelona, España: Marge Médica Books; 2010. p. 295-306.
61. Chirapapaisan N, Laotaweerungsawat S, Chuenkongkaew W, Samsen P, Ruangvaravate N, Thuangtong A, et al. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* febrero de 2015;130(1):25-30.
62. Beer S, Rösler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* agosto de 1995;59(2):152-9.
63. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* noviembre de 1983;33(11):1444-52.
64. Whitaker JN, McFarland HF, Rudge P, Reingold SC. Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* abril de 1995;1(1):37-47.
65. Marrie RA, Cohen JA. Appraisal of the multiple sclerosis functional composite. *Expert Rev Neurother.* mayo de 2003;3(3):335-41.
66. Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs.* junio de 2015;75(9):947-77.
67. Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Ekes R. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science.* 27 de noviembre de 1981;214(4524):1026-8.

68. Paty DW, Li DKB, Group the UMS, Group the IMSS. Interferon beta- 1b is effective in relapsing- remitting multiple sclerosis II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Neurology*. 4 de enero de 1993;43(4):662-662.
69. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. marzo de 1996;39(3):285-94.
70. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 28 de septiembre de 2000;343(13):898-904.
71. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 26 de noviembre de 2002;59(10):1496-506.
72. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 10 de octubre de 2006;67(7):1242-9.
73. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. julio de 2014;13(7):657-65.

74. Copaxone 20mg/ml, Solution For Injection, Pre-Filled Syringe - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. [citado 13 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17516>
75. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. 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 Lond Engl.* 31 de octubre de 2009;374(9700):1503-11.
76. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* octubre de 2008;7(10):903-14.
77. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* junio de 2013;73(6):705-13.
78. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 6 de octubre de 2011;365(14):1293-303.
79. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* marzo de 2014;13(3):247-56.

80. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* octubre de 2014;13(10):977-86.
81. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 20 de septiembre de 2012;367(12):1098-107.
82. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 20 de septiembre de 2012;367(12):1087-97.
83. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 4 de febrero de 2010;362(5):387-401.
84. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* junio de 2014;13(6):545-56.
85. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 4 de febrero de 2010;362(5):402-15.
86. Tysabri, INN-natalizumab - WC500044686.pdf [Internet]. [citado 12 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)

87. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 de marzo de 2006;354(9):899-910.
88. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 de marzo de 2006;354(9):911-23.
89. Lemtrada INN-alemtuzumab - anx\_126598\_es.pdf [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx\\_126598\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx_126598_es.pdf)
90. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 24 de noviembre de 2012;380(9856):1819-28.
91. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 24 de noviembre de 2012;380(9856):1829-39.
92. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. marzo de 1997;244(3):153-9.
93. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple



sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. diciembre de 2011;82(12):1344-50.

94. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 16 de julio de 2015;3(7):545-55.

95. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet Lond Engl*. 23 de julio de 1988;2(8604):179-83.

96. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol*. mayo de 1993;240(5):295-8.

97. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Arnlod D, Markowitz C, Shafer S, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. marzo de 2008;63(3):395-400.

98. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 19 de noviembre de 2011;378(9805):1779-87.

99. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. abril de 2010;9(4):381-90.

100. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis

(SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 22 de junio de 2013;381(9884):2167-75.

101. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 8 de octubre de 2015;373(15):1418-28.

102. Brück W, Wegner C. Insight into the mechanism of laquinimod action. *J Neurol Sci.* 15 de julio de 2011;306(1-2):173-9.

103. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* agosto de 2014;85(8):851-8.

104. Tur C. Oral laquinimod for multiple sclerosis: beyond the anti-inflammatory effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* agosto de 2014;85(8):832.

105. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol.* abril de 2014;261(4):773-83.

106. Thompson AJ. A much-needed focus on progression in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* febrero de 2015;14(2):133-5.

107. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B, North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology.* 23 de noviembre de 2004;63(10):1788-95.

108. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a

multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* enero de 2007;61(1):14-24.

109. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 21 de diciembre de 2002;360(9350):2018-25.

110. Grey Née Cotte S, Salmen Née Stroet A, von Ahsen N, Starck M, Winkelmann A, Zetl UK, et al. Lack of efficacy of mitoxantrone in primary progressive Multiple Sclerosis irrespective of pharmacogenetic factors: a multi-center, retrospective analysis. *J Neuroimmunol.* 15 de enero de 2015;278:277-9.

111. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Sydulko K, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology.* agosto de 1989;39(8):1018-26.

112. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002819.

113. Perini P, Calabrese M, Tiberio M, Ranzato F, Battistin L, Gallo P. Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis: a comparative study. *J Neurol.* agosto de 2006;253(8):1034-40.

114. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* octubre de 2009;66(4):460-71.

115. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, Giovannoni G, de Seze, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis - results of the placebo-controlled, double-blind, phase III ORATORIO study. Comunicación oral presentado en: 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: ECTRIMS; 2015 oct; Barcelona, España.
116. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, et al. High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PloS One*. 2015;10(9):e0133697.
117. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi S-L, Vaara M, et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*. 14 de diciembre de 2004;63(11):2034-8.
118. Kalron A, Nitzani D, Magalashvili D, Dolev M, Menascu S, Stern Y, et al. A personalized, intense physical rehabilitation program improves walking in people with multiple sclerosis presenting with different levels of disability: a retrospective cohort. *BMC Neurol*. 2015;15:21.
119. Frohman AN, Okuda DT, Beh S, Treadaway K, Mooi C, Davis SL, et al. Aquatic training in MS: neurotherapeutic impact upon quality of life. *Ann Clin Transl Neurol*. agosto de 2015;2(8):864-72.
120. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. enero de 2013;10(1):97-105.
121. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or

recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* julio de 2008;15(7):677-80.

122. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* octubre de 2007;4(4):618-26.

123. Tullman MJ. A review of current and emerging therapeutic strategies in multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* febrero de 2013;19(2 Suppl):S21-7.

124. Berger JR. Functional improvement and symptom management in multiple sclerosis: clinical efficacy of current therapies. *Am J Manag Care.* mayo de 2011;17 Suppl 5 Improving:S146-53.

125. Cohen BA. Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology.* 9 de diciembre de 2008;71(24 Suppl 3):S14-20.

126. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 15 de diciembre de 2002;205(1):51-8.

127. Pucci E, Branäs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002818.

128. Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* agosto de 2011;17(8):1002-9.

129. Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin Neurol Neurosurg.* enero de 2010;112(1):29-31.

130. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother.* junio de 2010;44(6):1098-103.
131. Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:5.
132. Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD007295.
133. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* diciembre de 2001;69(6):942-9.
134. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* octubre de 2001;58(10):1602-6.
135. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* mayo de 1991;41(5):685-91.
136. Jønsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sørensen P, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 15 de junio de 2006;245(1-2):77-85.

137. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. mayo de 1991;41(5):692-6.
138. Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. julio de 2003;74(7):878-85.
139. Arnett P. Neuropsicología en Esclerosis Múltiple. En: Fernandez O., editor. Cuadernos de Esclerosis Múltiple. Madrid: Alcandora Publicidad S.L.; 2004.
140. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 2008;14(7):947-53.
141. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. noviembre de 2008;14(9):1250-61.
142. Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. julio de 2002;104(3):221-7.
143. Landrø NI, Celius EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci*. 15 de febrero de 2004;217(2):211-6.

144. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. Arch Neurol. marzo de 1990;47(3):297-301.
145. Rao SM, the Cognitive Function Study Group, National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in multiple sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1991.
146. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Lancet. 7 de noviembre de 1998;352(9139):1491-7.
147. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. abril de 2006;12(2):187-95.
148. Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. Clin Neuropsychol. agosto de 2002;16(3):381-97.
149. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. junio de 2012;18(6):891-8.
150. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the



Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* septiembre de 2009;15(9):1077-84.

151. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol.* septiembre de 1997;42(3):379-82.

152. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain J Neurol.* mayo de 1999;122 ( Pt 5):871-82.

153. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* enero de 2006;21(1):53-76.

154. Brooks JBB, Giraud VO, Saleh YJ, Rodrigues SJ, Daia LA, Fragoso YD. Paced auditory serial addition test (PASAT): a very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arq Neuropsiquiatr.* junio de 2011;69(3):482-4.

155. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck MC, De Keyser J, et al. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* septiembre de 2014;21(9):1219-25, e71-2.

156. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* diciembre de 2010;16(12):1474-82.

157. Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* agosto de 2006;12(4):445-52.
158. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, Kappos L, Lublin FD, et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* noviembre de 2010;16(11):1385-92.
159. Benedict RHB, Duquin JA, Jurgensen S, Rudick RA, Feitcher J, Munschauer FE, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* agosto de 2008;14(7):940-6.
160. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RHB. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* enero de 2007;13(1):52-7.
161. Brochet B, Deloire MSA, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, et al. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* noviembre de 2008;14(9):1242-9.
162. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RHB. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* febrero de 2010;16(2):228-37.

163. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* abril de 2014;20(4):481-8.
164. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. El test de símbolos y dígitos como prueba de screening en esclerosis múltiple. Póster presentado en: LXII Reunión anual de la sociedad española de neurología (SEN); 2010 nov; Barcelona, España.
165. López-Góngora M, Martínez-Domeño A, Querol L, Escartín A. SDMT vs PASAT como screening de alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Póster presentado en: LXV Reunión anual de la sociedad española de neurología (SEN); 2013 nov; Barcelona, España.
166. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de julio de 1992;89(13):5951-5.
167. Jehna M, Langkammer C, Wallner-Blazek M, Neuper C, Loitfelder M, Ropele S, et al. Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain Imaging Behav.* diciembre de 2011;5(4):241-51.
168. Genova HM, Hillary FG, Wylie G, Rypma B, Deluca J. Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* mayo de 2009;15(3):383-93.

169. Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Belloch V, Campos S, Parcet MA, et al. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *NeuroImage*. junio de 2006;31(2):686-91.
170. Ziegler S.I. Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. *Nucl Phys A*. 2005;752:679c - 687c.
171. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbaek S, Holm S, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology*. 8 de febrero de 2000;54(3):558-64.
172. Blackwood DH, Muir WJ. Cognitive brain potentials and their application. *Br J Psychiatry Suppl*. 1990;(9):96-101.
173. Kuperberg G. Electroencephalography, Event-Related Potentials, and Magnetoencephalography. En: *Essentials of Neuroimaging for Clinical Practice*. First Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2004.
174. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci*. 15 de junio de 2006;245(1-2):117-22.
175. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain J Neurol*. noviembre de 1997;120 ( Pt 11):2039-58.
176. Kocer B, Unal T, Nazliel B, Biyikli Z, Yesilbudak Z, Karakas S, et al. Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. diciembre de 2008;29(6):435-44.

177. Vázquez-Marrufo M, González-Rosa J, Vaquero-Casares E, Duque P, Borges M, Izquierdo G. [Cognitive evoked potentials in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 1 de mayo de 2009;48(9):453-8.
178. Sfagos C, Papageorgiou CC, Kosma KK, Kodopadelis E, Uzunoglu NK, Vassilopoulos D, et al. Working memory deficits in multiple sclerosis: a controlled study with auditory P600 correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. septiembre de 2003;74(9):1231-5.
179. Jung J, Morlet D, Mercier B, Confavreux C, Fischer C. Mismatch negativity (MMN) in multiple sclerosis: an event-related potentials study in 46 patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. enero de 2006;117(1):85-93.
180. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, De Seze J, Wiertlievski S, Brochet B, et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. febrero de 2008;79(2):195-8.
181. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 3 de marzo de 2009;72(9):800-5.
182. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J, CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 2010;16(8):919-25.
183. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome

suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* enero de 2007;13(1):124-7.

184. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2003;74(4):443-6.

185. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* septiembre de 2007;13(8):1004-10.

186. Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, et al. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* febrero de 2006;12(1):77-87.

187. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology.* 27 de julio de 2004;63(2):335-9.

188. López-Góngora M, Garcia-Sanchez C, Campolongo A, Escartín A. One-year cognitive follow-up in patients with multiple sclerosis. Póster presentado en: 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2006 sep; Madrid, España.

189. Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand.* marzo de 2014;129(3):184-91.

190. Strober LB, Rao SM, Lee J-C, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*. julio de 2014;3(4):473-81.
191. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 2005;11(4):469-76.
192. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. julio de 2009;15(7):779-88.
193. López-Góngora M, Escartín A. Discapacidad física y pronóstico de cambios cognitivos en pacientes con esclerosis múltiple. *Alzheimer Real Invest Demenc*. 2010;44:24-9.
194. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 15 de junio de 2006;245(1-2):41-6.
195. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009131.
196. Lovera J, Bagert B, Smoot K, Morris CD, Frank R, Bogardus K, et al. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. abril de 2007;13(3):376-85.
197. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized

placebo-controlled trial. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. junio de 2010;16(6):715-23.

198. He D, Zhang Y, Dong S, Wang D, Gao X, Zhou H. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008876.

199. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. noviembre de 2010;3(6):351-67.

200. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*. diciembre de 1996;47(6):1463-8.

201. Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2002;47(1):11-4.

202. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, Assuras S, Valentine MO, Reder A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. noviembre de 2013;19(13):1765-72.

203. Patti F, Morra VB, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, et al. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One*. 2013;8(8):e74111.

204. Mori F, Kusayanagi H, Buttari F, Centini B, Monteleone F, Nicoletti CG, et al. Early treatment with high-dose interferon beta-1a reverses cognitive and



cortical plasticity deficits in multiple sclerosis. *Funct Neurol.* septiembre de 2012;27(3):163-8.

205. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol.* marzo de 1999;56(3):319-24.

206. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP, Copaxone Study Group. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci.* 15 de abril de 2007;255(1-2):57-63.

207. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PloS One.* 2012;7(4):e35843.

208. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Capra R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. *PloS One.* 2015;10(7):e0131803.

209. Penner I-K, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol.* abril de 2003;250(4):461-72.

210. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage.* marzo de 2004;21(3):858-67.

211. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence

for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain J Neurol.* junio de 2002;125(Pt 6):1275-82.

212. Sundgren M, Nikulin VV, Maurex L, Wahlin Å, Piehl F, Brismar T. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* abril de 2015;126(4):689-97.