



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Rendimientos cognitivos en una muestra
de pacientes con Esclerosis Múltiple
en Navarra. Variables asociadas**

AUTORA:

Ana María Aparicio Mingueza

DIRECTORAS:

María Victoria Perea Bartolomé

Teresa Ayuso Blanco

Salamanca, 2017



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA,
PSICOBIOLOGÍA Y METODOLOGÍA DE LAS
CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO

Rendimientos cognitivos en una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple en Navarra. Variables asociadas

Trabajo presentado para optar al título de Doctor, por D^a. Ana María Aparicio Mingueza, bajo la dirección de la Dra. D^a María Victoria Perea Bartolomé y la Dra. D^a Teresa Ayuso Blanco.

Fdo. Ana María Aparicio Mingueza

Salamanca, 2017

MARIA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ, Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Neurología, Catedrática de Universidad. Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca, y

TERESA AYUSO BLANCO. Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Neurología, Médico Adjunto de Neurología en el Servicio Navarro de Salud (Complejo Hospitalario de Navarra).

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “*Rendimientos cognitivos en una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple en Navarra. Variables asociadas*” realizado bajo nuestra dirección, por D^a. **Ana María Aparicio Mingueza**, reúne los requisitos necesarios para optar al título de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Para que conste, se firma el presente certificado, a 6 de Septiembre de 2017.

Fdo.: María Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Teresa Ayuso Blanco

...*“No te rindas que la vida es eso,
Continuar el viaje,
Perseguir tus sueños,
Destabar el tiempo,
Correr los escombros,
Y destapar el cielo”...*

(Mario Benedetti)

Agradecimientos

A Teresa, porque sin su esfuerzo y sus ganas este proyecto no habría existido, por todo lo que me ha enseñado a lo largo de este tiempo, por su entusiasmo profesional y vital, por su capacidad de lucha y su perseverancia, por su continuo interés, por su paciencia, por nuestras charlas telefónicas antes de ir a dormir, por revisar con dedicación cada una de mis propuestas, por contestar a todas mis dudas, por ser un modelo a seguir para mí. También, por supuesto, al resto de neurólogos, especialmente a los de la Unidad de Esclerosis Múltiple, María, Gerardo y Paco, al servicio de Enfermería, y a los resis que durante este tiempo han dejado de serlo (Ander, Patricia), porque sin todos ellos esto no hubiera sido posible, porque me he sentido más que arropada en el servicio de Neurología, por mimarme, por toda la información y sugerencias que me habéis enviado, por haber estado siempre apoyando que esto saliese adelante, por creer en mí y en mi trabajo.

A M. Victoria porque, aún en la distancia, la he sentido cerca, por sus esfuerzos para intentar que me centrase en lo que debía, por sus ánimos, por contestar tan rápido cualquier duda, por haber aceptado dirigir y orientar este proyecto.

Por supuesto, a todas las personas que han participado voluntariamente en la investigación, por su enorme disposición para colaborar, su amabilidad inmensa y por mostrarme día a día el significado de la palabra resiliencia. A ADEMNA y, en especial, a Amaia, por haber sido un apoyo tan grande.

A Carlos, por estar ahí día a día, siempre, por ayudarme a avanzar, por hacerme creer en mí misma, por cuidarme tanto, por darme el tiempo que necesitaba, por saber entender, por su gran ayuda con la parte más tecnológica. A mis peques, Iria y Jos, porque todo lo hacen más fácil y le dan sentido e intensidad al día a día, por los ratos de juegos, risas y mimos, algo que ha sido más que necesario a lo largo de este trabajo.

A mis padres, por inculcarme la curiosidad y el amor por los libros, por el estudio, por acompañarme y darme apoyo a lo largo de este y otros viajes. A mi hermano, por saber escucharme y entenderme sin necesidad de hablar. Al resto de mi familia, la política y la de origen, por estar siempre a mi lado, por apoyarme, y por hacerse cargo de los niños en los fines de semana de “clausura doctoral”.

A mis amigos, a los de siempre (mis campaneritos) y a los que me he ido encontrando a lo largo del camino, por las risas, las bromas y el apoyo en los momentos más difíciles, por hacer más ligera la carga que cada uno arrastramos. A mis compañeras de los tiempos de la vida salmantina, a Anita por sus sabios consejos, porque se anticipa a mis pensamientos, a mis deseos y a mis miedos; a Luci, mi pequeña Fraggel viajera, por las conversaciones a horas intempestivas, porque a miles de km. parece que sigue estando en el cuarto de al lado. A las personas que me han ayudado y formado durante la residencia, un período mágico de mi vida por motivos muy diversos. A mis Rs mayores, mis Rs pequeños y mis coRs, por los ánimos y las fuerzas; en especial a mi Dra. Carmen, por los congresos, las risas y los agobios compartidos, por mantenerse a mi lado en esta carrera, por proponerme para formar parte de este estudio. A Lore, por tantas vivencias en común. A Amaya y a Miriam, por las largas tardes de patio compartidas, por estar a mi lado durante esta parte tan intensa de mi vida. A Belén, por su más que agradable compañía en las tardes de CCI, por sus ánimos y su apoyo.

Muchísimas gracias.

Índice

Resumen	xi
Abstract	xii
Introducción	1

PRIMERA PARTE: MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1-ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1. Introducción	5
1.2. Causas	6
1.2.1 Factores genéticos y epigenéticos	6
1.2.2 Factores ambientales	8
1.3. Epidemiología	9
1.4. Fisiopatología	11
1.5. Clasificación	13
1.6. Síntomas	15
1.7. Diagnóstico	19
1.8. Tratamiento	22
1.8.1 Tratamiento modificador de la enfermedad	22
1.8.2 Tratamiento de los brotes	23
1.8.3 Tratamiento de los síntomas asociados	23

1.9. Pronóstico	24
-----------------	----

CAPÍTULO 2-RENDIMIENTOS COGNITIVOS EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

2.1. Introducción	27
2.2. Presencia de deterioro cognitivo en la EM	29
2.3. Relación entre rendimiento cognitivo y variables clínicas	31
2.4. Relación entre deterioro cognitivo y otras variables	34
2.5. Cognición en EM	38
2.6. Evaluación neuropsicológica en EM	45
2.7. Pruebas más frecuentemente utilizadas	46

CAPÍTULO 3-ESCLEROSIS MÚLTIPLE, TABACO Y NIVELES DE VITAMINA D

3.1 Vitamina D	53
3.1.1 Introducción	53
3.1.2 Vitamina D y Esclerosis Múltiple	55
3.1.3 Vitamina D y Cognición	57
3.1.4 Vitamina D, Cognición y Esclerosis Múltiple	59
3.2 Tabaco	60
3.2.1 Introducción	60
3.2.2 Tabaco y Esclerosis Múltiple	60
3.2.3 Tabaco y Cognición	63
3.2.4 Tabaco, Cognición y Esclerosis Múltiple	66

SEGUNDA PARTE: ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 4-OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. Objetivos de la investigación	69
4.1.1. Objetivo general	69
4.1.2. Objetivos específicos	69
4.2. Hipótesis	69
4.2.1 Hipótesis relacionadas con el objetivo específico 1	69
4.2.2 Hipótesis relacionadas con el objetivo específico 2	70
4.2.3 Hipótesis relacionadas con el objetivo específico 3	70

CAPÍTULO 5-METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio	71
5.2. Participantes y criterios de inclusión/exclusión	71
5.2.1. Población de estudio	71
5.2.2. Muestra y criterios de inclusión/exclusión	71
5.3. Instrumentos de evaluación	73
5.3.1. Batería Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, BRB-N	73
5.3.2. Pruebas complementarias de fluencia verbal	75
5.3.3. Trail Making Test A y B (Reitan, 1992)	76
5.3.4. Escala HADS de Depresión y Ansiedad	76
5.3.5 Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS)	77
5.4. Procedimiento	77

CAPÍTULO 6-RESULTADOS

6.1. Introducción	79
-------------------	----

6.2. Análisis descriptivo	80
6.2. 1 Variables demográficas	80
6.2.2 Variables clínicas	81
6.2.3 Rendimientos en los tests neuropsicológicos	82
6.2.4 Otras variables	83
6.3. Análisis de los objetivos específicos propuestos	84
6.3.1. Objetivo específico 1	84
6.3.1.1 Hipótesis 1	84
6.3.1.2 Hipótesis 2	85
6.3.1.3 Hipótesis 3	86
6.3.1.4 Hipótesis 4	86
6.3.1.5 Posible influencia de variables demográficas	87
6.3.1.5.1 Género	87
6.3.1.5.2 Situación laboral	87
6.3.1.6 Posible influencia de variables clínicas	89
6.3.1.6.1 Fenotipo de EM	90
6.3.1.6.2 EDSS	90
6.3.1.6.3 Años evolución de la enfermedad	91
6.3.1.7 Posible influencia de otras variables clínicas en la condición	
Deterioro Cognitivo	91
6.3.1.7.1 Fatiga	91
6.3.1.7.2 Dolor	92
6.3.1.7.3 Depresión	92
6.3.1.7.4 Ansiedad	93
6.3.2. Objetivo específico 2	93
6.3.2.1. Hipótesis 5	93
6.3.3. Objetivo específico 3	110
6.3.3.1. Hipótesis 6	111

CAPÍTULO 7-DISCUSIÓN

7.1. Introducción: acerca del estudio y la muestra empleada	117
7.2. Análisis de los objetivos propuestos	120
7.2.1 Objetivo 1: Rendimientos cognitivos frente a población normal y a distintas variables asociadas	120
7.2.2 Objetivo 2: Rendimientos cognitivos y niveles séricos de calcidiol	122
7.2.3 Objetivo 3: Rendimientos cognitivos y tabaco	123

CAPÍTULO 8-CONCLUSIONES

8.1. Conclusiones	125
8.2 Limitaciones de este estudio y líneas futuras	126
Indice de tablas	129
Indice de figuras	133
Abreviaturas	135
Referencias bibliográficas	137

Resumen

Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central, de etiología multifactorial. La presente Tesis Doctoral tiene como propósito el estudio de la relación entre dos de las principales variables ambientales asociadas a EM (vitamina D y tabaco) y los rendimientos cognitivos, así como la relación entre éstos y distintas variables clínicas.

Metodología: En el estudio han participado 212 personas, de las que se obtuvieron a su vez dos submuestras, una de fumadores frente a no fumadores (127 personas) y otra con dos subgrupos en función de los niveles séricos de vitamina D (n=83). Se evaluaron rendimientos cognitivos (Batería Breve de Rao, complementada con Trail Making Test, Torre de Londres y pruebas de Fluencia verbal), y se tuvieron en cuenta diversas variables clínicas (años de evolución, fenotipo de EM, nivel de discapacidad), demográficas (género, edad, nivel educativo, estatus laboral) y otras variables (depresión, ansiedad, dolor, fatiga). **Resultados:** Se han obtenido diferencias significativas en rendimientos cognitivos en función de la condición normo-hipovitaminosis, no así en función del hábito tabáquico. Los rendimientos cognitivos se han relacionado con distintas variables de la enfermedad: años de evolución, fenotipo de EM (progresivas frente a remitentes-recurrentes) y niveles de discapacidad evaluados a través de la EDSS, así como con el estatus laboral. **Conclusiones:** Los datos obtenidos son congruentes con parte de la literatura científica que relaciona diversas variables clínicas, así como la condición hipovitaminosis D con peores rendimientos cognitivos. Por el contrario, no se ha podido replicar lo obtenido en otros estudios que evidencian relación entre resultados en las pruebas neuropsicológicas y otras variables clínicas y la condición fumador/no fumador.

Palabras clave:

Esclerosis Múltiple, vitamina D, tabaco, rendimientos cognitivos, hipovitaminosis

Abstract

Introduction: Multiple Sclerosis is an inflammatory and degenerative disease of multifactorial etiology which affects the central nervous system. This dissertation aims to study the relationship between two of the main environmental variables associated with MS (vitamin D and tobacco), cognitive performance and different clinical variables. **Methods:** The study involved 212 people. Two subsamples were obtained, smoker versus non-smoker (127 people) and a second group according to serum vitamin D levels ($n = 83$). Cognitive performance (Rao Brief Battery, complemented by Trail Making Test, Tower of London and verbal fluency tests) was measured, together with several variables: clinical (years of evolution, EM phenotype, level of disability), demographic (gender, age, educational level, work status) and other (depression, anxiety, pain, fatigue). **Results:** There were significant differences in cognitive performance as a function of the normal-hypovitaminosis condition, but not as a result of smoking. Cognitive performance has been linked to different disease variables: years of evolution, phenotype of MS (progressive versus remitting-recurrent) and levels of disability measured through the EDSS, as well as with work status. **Conclusions:** The data obtained support part of the scientific literature that relates several clinical variables, and hypovitaminosis D condition to worse cognitive performance. On the contrary, it has not been possible to replicate the results of previous studies showing a relationship between neuropsychological results, clinical variables and the smoking / non-smoking condition.

Keywords:

Multiple Sclerosis, vitamin D, tobacco, cognitive performance, hypovitaminosis

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de probable origen autoinmune, que se caracteriza por inflamación crónica, pérdida de mielina, gliosis, afectación a nivel axonal y daño neurológico progresivo.

Se trata de una de las enfermedades neurológicas más prevalentes en jóvenes y adultos en Navarra, con más de 600 personas registradas en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Estaríamos hablando, por tanto, de una prevalencia de unos 80/100000 habitantes, una tasa algo mayor de la prevalencia estimada en España (40-60/100000).

La existencia de alteraciones a nivel cognitivo y emocional asociadas a un diagnóstico de EM fue ya descrita por Charcot a finales del siglo XIX (Charcot, 1879). Estas alteraciones se encuentran presentes en un 43% - 70% de los pacientes (Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt, 1991; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Jongen et al., 2012) y, sin embargo, pueden llegar a pasar inadvertidas con cierta frecuencia en la exploración clínica rutinaria debido, entre otros factores, a la presencia de otra sintomatología mucho más evidente (ej. motora), así como a lo complicado que resulta en ocasiones discernir entre afectación emocional y cognitiva (Romero et al., 2015). Tanto la presencia de deterioro cognitivo, como de otros síntomas comúnmente asociados a EM (depresión, fatiga...) se han asociado con una disminución de la calidad de vida global de los pacientes, una afectación de las relaciones sociales, así como de la vida laboral (Glanz et al., 2010; Benedict y Zivadinov, 2011; Visser y Van der Hiele, 2014).

En los últimos años ha surgido una progresiva preocupación por la inclusión del estudio neuropsicológico como parte de la exploración rutinaria, incluso en estadios tempranos de la enfermedad, lo que ha tenido como consecuencia un espectacular aumento en el número de publicaciones (López de Silanes, 2013). Este interés creciente, junto con el incremento del número

de investigaciones, ha permitido un mejor conocimiento de las variables asociadas a los rendimientos cognitivos en EM.

El objetivo de este estudio es analizar los rendimientos cognitivos en pacientes con EM, teniendo en cuenta la posible influencia tanto de variables demográficas y clínicas propias de la enfermedad, como de variables que han sido relacionadas con la EM desde un punto de vista etiológico (consumo de tabaco, niveles de vitamina D).

El presente trabajo se estructura en dos partes principales:

- **Primera Parte:** Marco Teórico, estructurado en tres capítulos, se describe qué es la esclerosis múltiple y sus características en relación a la etiología, epidemiología, fisiopatología, síntomas, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y factores asociados (capítulo 1); la evaluación neuropsicológica en esclerosis múltiple, junto con las características más frecuentes de los rendimientos en personas con un diagnóstico de EM (capítulo 2); y por último, se describe la relación entre vitamina D, tabaco, cognición y esclerosis múltiple (capítulo 3).
- **Segunda Parte:** Estudio Empírico, se compone a su vez de cuatro capítulos que incluyen los Objetivos e Hipótesis (capítulo 4), la Metodología utilizada en esta investigación (capítulo 5), los Resultados (capítulo 6), la Discusión (capítulo 7) y en el último capítulo las Conclusiones en relación a los resultados de esta investigación y a los que han sido obtenidos por otros autores y sugerencias para investigaciones futuras (capítulo 8).

Se presentarán a continuación las Referencias Bibliográficas utilizadas para la realización de este trabajo de Tesis Doctoral, el índice de Tablas, índice de Figuras, y las abreviaturas empleadas.

PRIMERA PARTE

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central, de etiología compleja y multifactorial. Se considera muy probable el origen autoinmune de esta enfermedad y se la ha relacionado con factores de tipo vírico (Epstein-Barr), ambientales y genéticos, entre otros. En los últimos años destacan con fuerza en las investigaciones dos variables de tipo ambiental: los niveles de vitamina D y el consumo de tabaco, que serán objeto de este estudio.

Esta enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, y existen diferencias significativas en prevalencia e incidencia en función de otras variables, como la raza o la distribución geográfica.

A nivel fisiopatológico, la EM se caracteriza por un proceso inflamatorio y de desmielinización axonal, que enlentece la conducción nerviosa y llega incluso a bloquearla. Esta desmielinización y degeneración progresiva provoca que se formen lesiones (placas) en distintas partes del SNC, lo que, a su vez, explica la heterogeneidad de síntomas que caracterizan a esta enfermedad. De este modo, las personas que padecen esclerosis múltiple pueden manifestar una gran variedad de síntomas, incluyéndose entre los más frecuentes el deterioro cognitivo, objeto de este estudio, junto a otros como: dificultades para la visión (ej. diplopía, pérdida de visión) o la marcha (afectación del equilibrio, motora...), espasticidad, fatiga, alteraciones en la sensibilidad, urgencia o incontinencia urinaria, depresión o incluso afectación del habla (ej. disartria) y de la deglución.

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico, resulta esencial realizar una adecuada anamnesis y un diagnóstico diferencial respecto de otras enfermedades, utilizando técnicas como

la resonancia magnética, los potenciales evocados (principalmente visuales) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los últimos criterios diagnósticos propuestos son los de Mc Donald revisados en 2010. Respecto del tratamiento, en la actualidad no existe ningún fármaco que “cure” la enfermedad, aunque se utilizan diversas herramientas terapéuticas, orientadas bien a modificar la evolución de la enfermedad (inmunomoduladores o inmunosupresores), bien a intentar una recuperación de los brotes (ej. corticoides-metilprednisolona) o a paliar los distintos síntomas asociados a éstos (ej. uso de la amantadina para la fatiga). El mejor o peor pronóstico en EM se ha asociado a algunos factores como el género, la edad de inicio, la existencia de baja carga lesional a nivel basal, o el inicio de la enfermedad con síntomas sensoriales.

1.2. CAUSAS

Aunque la etiología en EM no está del todo clara, la evidencia científica enfatiza el papel protagonista que ejerce la autoinmunidad en esta enfermedad (Mc Farland y Martin, 2007). Al igual que ocurre en el caso de otras enfermedades de tipo autoinmune, se propone que la EM surge como producto de la interacción entre la vulnerabilidad genética y diversos factores de tipo ambiental (Jurado, Mataró y Pueyo, 2013).

Según algunos autores, existirían datos suficientes para afirmar que los factores ambientales actúan de forma previa al establecimiento de la esclerosis múltiple a nivel clínico (Ramagopalan et al., 2010). Este autor plantea la existencia de una fase prodrómica de la enfermedad durante la que existiría un margen de actuación para intentar revertir los posibles procesos subyacentes antes del establecimiento clínico de la EM.

1.2.1. Factores genéticos y epigenéticos

A pesar de que la EM no se considera una enfermedad hereditaria, se ha puesto de manifiesto una mayor incidencia de EM, entre 10-25 veces mayor, en familiares de primer grado frente a la de la población general (Ramagopalan et al., 2010). El grado de parentesco guarda relación, asimismo, con el riesgo de contraer la enfermedad (Willer et al., 2010), mediado por otras variables como el origen parental o el sexo (Ebers et al., 2004). En gemelos monocigóticos se ha obtenido una tasa de concordancia del 30% frente a menos del 5% en gemelos dicigóticos (Dyment et al., 2004). Por

otro lado, en este sentido, los hermanastros por parte de madre tienen el doble de riesgo de contraer la enfermedad que por vía paterna, no existiendo diferencias cuando se comparan hermanastros por vía materna frente a hermanos (Ebers et al., 2004). En el caso del sexo, a pesar de que se ha constatado que la enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, las investigaciones genéticas no han logrado aún establecer vínculos con genes asociados al cromosoma X, por lo que cobra fuerza la hipótesis de la esclerosis múltiple asociada a la fisiología diferencial femenina (ej. a nivel hormonal).

En relación a la posible influencia del origen étnico, los estudios epidemiológicos de Kurtzke (Kurtzke et al., 2000) ponen de manifiesto diferencias entre distintos grupos étnicos, con mayor prevalencia en personas de raza blanca frente a otras etnias. Aunque podría haber diferentes factores implicados, muy posiblemente la genética tenga un rol importante en este hecho (Ramagopalan et al., 2010). La denominada “teoría vikinga” fue propuesta en 1995 por Poser, relacionando la distribución territorial de la esclerosis múltiple con las conquistas vikingas (ej. en una región aislada de China que lograron invadir).

Desde el punto de vista genético, a día de hoy no se ha conseguido identificar un único gen responsable en EM, considerándose por tanto probable la influencia poligénica en esta enfermedad. Al considerar que la EM se encuentra fuertemente relacionada con el sistema inmune, se ha hecho especial énfasis en investigar aquellos genes que tienen que ver con la respuesta de nuestro sistema de defensas (Gamazo, 2009). En concreto, la investigación se ha centrado primordialmente en el sistema HLA (Human Leukocyte Antigen- Antígeno Leucocitario Humano), situado en el cromosoma 6. El sistema HLA es el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) que poseemos los humanos, siendo en parte responsable de determinar nuestra respuesta de tipo inmune (Sawcer et al., 2005).

Dentro del HLA, el HLADRB1 se ha asociado de forma consistente con la EM (Ramagopalan, 2009). En el norte de Europa se ha encontrado asociación con los haplotipos HLA-DR2 (HLA-DRB1*15), o bien con HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*040 y HLA-DRB1*1303, dependiendo de la región estudiada (Ramagopalan et al., 2010).

En los últimos años se ha destacado, además, la posible importancia de los mecanismos epigenéticos, que regulan la expresión genética sin alterar la secuencia de ADN y que se pondrían en marcha en función de distintos factores ambientales (Fernández et al., 2014; Iridoy et al., 2015; Aznar et al., 2015).

1.2.2. Factores ambientales

Los factores ambientales que cuentan con más evidencia asociada a la esclerosis múltiple son fundamentalmente tres: virus (especialmente el virus Epstein-Barr), la vitamina D y el consumo de tabaco (Ramagopalan et al., 2010), mientras continúan en estudio otros factores como la posible influencia de la microbiota intestinal y de diversos factores dietéticos (Riccio y Rossano, 2015).

Virus: Al igual que en el caso de otras enfermedades de tipo autoinmune, la EM se ha asociado también al virus Epstein-Barr (Rejdak, 2010), observándose que existen más personas infectadas de este virus entre personas con EM que en la población normal (99% frente a 94%) (Ramagopalan et al, 2010). Además, las personas con una mayor carga viral tendrían más posibilidades de contraer EM que las que tienen una menor carga (Sundstrom et al., 2004). Algunos estudios sugieren, no obstante, que esta asociación EM-Epstein Barr no sería tan fuerte en casos pediátricos de EM (Ramagopalan et al., 2010).

Otros virus que se han relacionado con la esclerosis múltiple son el herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) y el *Chlamydomphila pneumoniae* (Swanborg et al., 2003; Ramos-Cejudo y Oreja-Guevara, 2010).

Vitamina D: La EM fue relacionada con esta vitamina por primera vez a mediados del siglo pasado (Acheson et al., 1960). Desde un punto de vista epidemiológico, se ha observado una mayor incidencia de EM en latitudes alejadas del ecuador en ambos hemisferios. Esta irregularidad en la dispersión geográfica de la enfermedad se ha asociado a la mayor o menor exposición temprana al sol, lo que a su vez condicionaría los niveles de vitamina D. La evidencia posterior señala que, efectivamente, los pacientes con EM tienen concentraciones séricas de vitamina D menores a las de los controles. En este sentido, tanto la exposición a la luz solar como el uso de suplementos de vitamina D se han propuesto como factores protectores del riesgo de EM (Munger et al., 2004).

La asociación entre vitamina D y EM, y su posible relación con la cognición, se expondrá con mayor detalle en el tercer capítulo de este trabajo.

Tabaco: Al igual que en el caso de la vitamina D, también el tabaco se ha asociado repetidamente a la etiología de la EM y a la de otras enfermedades de tipo autoinmune como la artritis reumatoide (Arnson et al., 2010; Costenbader y Karlson, 2006), a través de un posible efecto inmunosupresor y proinflamatorio de éste que, al parecer, guardaría relación con la vía de consumo (fumado) (Arruti M. et al, 2015; Ramanujam et al., 2015).

Al ser también objeto de estudio en esta investigación, el posible vínculo entre consumo de ta-

baco y esclerosis múltiple, se desarrollará de forma pormenorizada, junto al apartado sobre la vitamina D, en el capítulo 3.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

El estudio de la epidemiología de la EM permite determinar la distribución y frecuencia de esta enfermedad a través de las estimaciones de su prevalencia e incidencia. Las comparaciones de incidencia entre distintas regiones permiten, a su vez, el análisis de distintas hipótesis a nivel etiológico, bien sean genéticas o de tipo ambiental (Kingwell et al., 2014), de ahí su importancia.

El número total de personas con EM a nivel mundial se sitúa alrededor de 2,5 millones, encontrándose esta población distribuida de forma irregular, con diferencias importantes entre Norte y Sur que fueron ya descritas por Davenport en 1922 (citado por De Sá, 2010) y definidas en función de la latitud en décadas más recientes por Kurtzke (Kurtzke et al., 2000). No obstante, algunos estudios actuales contradicen los resultados obtenidos por Kurtzke y otros autores con anterioridad, no encontrando ese gradiente norte-sur de prevalencia (Koch-Henriksen y Soelberg-Sorensen, 2010; Kingwell et al., 2013).

En cualquier caso, las variaciones en los estudios de prevalencia podrían atribuirse también a otros motivos (De Sá, 2010) más allá de las posibles variaciones de la incidencia, con dos factores importantes: por un lado, la capacidad diagnóstica de una determinada región/país, donde es necesario destacar el papel que hacia los años 80 supuso la introducción de la resonancia magnética (Poser y Brinar, 2007) y, por otro, la gran diversidad existente en relación a los distintos sistemas sanitarios respecto a accesibilidad y recursos médicos. Además, es necesario tener en cuenta que la prevalencia puede incrementarse al hacerlo la esperanza de vida de las personas con EM, es por ello que con frecuencia se considera a la incidencia un mejor indicador de los posibles cambios en relación a la distribución de la enfermedad (Koch-Henriksen y Soelberg-Sorensen, 2010).

En España no existen aún estudios epidemiológicos que engloben a todo el país, la mayoría de las investigaciones tienen en cuenta una única comunidad autónoma (ej. Canarias, Valencia). En nuestro país no se ha puesto aún en evidencia la existencia de un gradiente norte-sur (De Sá, 2010), y la prevalencia se ha estimado en torno a un 40-60/100.000 (FELEM, 2007; IIER, 2011), lo que implicaría que contamos con unas 30.000/40.000 personas con diagnóstico de esclerosis múltiple.

Por otra parte, los estudios de incidencia apuntan a valores estables en la península a nivel temporal, similares a los descritos en otros países mediterráneos (De Sá, 2010), con una incidencia anual estimada entre 2.2 y 5.3/100000 (Kingwell et al., 2013).

Como se comentaba en la parte introductoria, en Navarra, según el registro de EM del Complejo Hospitalario de Navarra, contamos con más de 600 personas con diagnóstico de esclerosis múltiple encontrándose esta comunidad, por tanto, cercana a una tasa de 80/100.000, lo que se correspondería con una zona de riesgo alto según la clasificación de Kurtzke (Kurtzke et al., 2000), quien habla de regiones de baja (menos de 5/100000 casos), media (5-29/100000) y alta prevalencia (por encima de 30/100000).

La edad más frecuente de aparición de esta enfermedad es entre los 20 y los 50 años, aproximadamente el 70% de los pacientes manifiesta síntomas en este período (Redjak, 2010; Arnett y Rabinowitz, 2010), aunque también puede presentarse antes de los 18 (EM pediátrica), y después de los 50 años (EM tardía). Se estima que entre un 4,5% y un 9% de los casos de EM se corresponden con EM pediátrica (Fernández et al., 2014), con porcentajes similares para la EM tardía (Aly, 2011). El inicio tardío de la enfermedad se ha asociado con una progresión más rápida de la enfermedad.

Al igual que en el caso de otras enfermedades de tipo autoinmune, la EM afecta predominantemente a las mujeres, en una relación de 3 a 1. Se ha observado, además, un aumento de la incidencia de la EM en mujeres en los últimos años, incrementándose de este modo aún más las mencionadas diferencias intergénero, pasándose de una ratio mujer-hombre de 1.4 en el año 1955, a 2.3 en el 2000 (Alonso y Hernan, 2008; Kamm et al, 2014; Kingwell et al., 2013). A pesar de este hecho, la evidencia parece indicar que la enfermedad se asocia a una mayor benignidad en mujeres, quizá a través de la implicación de las hormonas gonadales. A este respecto, se observa (Kalincik et al., 2013) una mayor frecuencia de recaídas en mujeres pero menos graves (sensoriales, visuales) que en el caso de los hombres (piramidales, de tronco y cerebelo). Algunos autores señalan que podría existir mayor afectación en el sexo masculino también a nivel cognitivo (Schoonheim et al., 2012; Savettieri et al., 2004). En relación a estas diferencias inter-género, varios estudios han asociado las hormonas sexuales femeninas a un posible efecto antiinflamatorio y la testosterona con actividad neuroprotectora (Fernández et al., 2014).

1.4. FISIOPATOLOGÍA

La EM ha sido considerada una enfermedad de tipo autoinmune, es decir, en la que existe una amplificación en la respuesta de nuestro sistema de defensa contra el propio organismo. En concreto, el ataque se produce contra la mielina y las células que la generan, de ahí que la EM sea también considerada una enfermedad de tipo desmielinizante. La función de la mielina es aislar las fibras nerviosas facilitando la conducción del impulso nervioso. De este modo, las fibras con mielina precisan de menor energía y transmiten la información mucho más rápido que las amielínicas.

En relación al sistema inmune, los leucocitos o glóbulos blancos son los principales responsables y ejecutores de la respuesta inmunitaria, defendiendo a nuestro organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos. Los linfocitos son un tipo de leucocitos cuyo papel parece ser crucial en la génesis y desarrollo de la EM. Existen tres tipos fundamentales de linfocitos: natural killers, células B y células T, cuyo papel parece clave en esta enfermedad. Aunque tradicionalmente se ha otorgado un rol protagonista a los linfocitos T (CD 4+ Th1 y Th 17), cada día está más clara la función de los otros tipos de células, especialmente las células B (Li et al., 2015).

Así, la hipótesis más aceptada habitualmente es que un antígeno de origen externo y desconocido activaría, tras un período de latencia, las células T (en concreto los linfocitos T CD4+ Th1). Estas células T inactivas se encuentran fuera del SNC y no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) si no son estimuladas. Generalmente, las células T sólo se activan contra patógenos, y cuentan con receptores específicos para un determinado antígeno, que es presentado por una célula presentadora de antígenos. Al ser activadas, las células Th1 estimularían la producción de citocinas (ej. factor de necrosis tumoral alfa- TNF, interleucina- 1-IL1, Interferon- IFN-). Estas citocinas llevarían a expresarse a determinadas moléculas de adhesión y a unirse así a la BHE, favoreciendo de esta manera su permeabilidad y permitiendo la liberación de metaloproteasas (MMPs), lo que a su vez favorecería también que las células T atravesasen la BHE. Una vez dentro del SNC los linfocitos T Th1 reactivados liberarían citocinas proinflamatorias (TNF, IL1, IL6, IL 12, IFN-), que facilitarían a su vez la proliferación de células T y la atracción y activación de macrófagos.

Además de las células CD4+ Th1, también las CD4+Th17 tienen un papel interviniente en la inflamación (Flores-Alvarado, 2015). Así, se ha visto que se encuentran porcentajes elevados de células Th17 en lesiones de EM y cómo su presencia en LCR se incrementa durante los brotes.

Como se comentaba anteriormente, la participación de otros agentes, como las células B, las Natural Killers y los macrófagos cada vez está también más clara (Ramos-Cejudo y Oreja-Guevara, 2010).

Esta hipótesis explicativa de la enfermedad se correspondería con los llamados modelos outside-in, que consideran que las células T autorreactivas se activan fuera del SNC, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), donde provocan una inflamación que causaría un bloqueo de la conducción nerviosa, seguido por la desmielinización y el daño tisular (Kamm et al., 2014). Los modelos inside-out, por el contrario, propondrían el origen del proceso dentro del SNC, donde existiría una axonopatía primaria a partir de la cual se produciría el daño axonal y la posterior desmielinización (en el modelo outside-in la desmielinización antecede al daño axonal). Existe evidencia a favor de ambos modelos, y algunos autores proponen que no serían mutuamente excluyentes, sino que podrían suceder simultáneamente (Tsunoda y Fujinami, 2002; Kamm et al., 2014).

Por otro lado, en función de la evolución de la enfermedad, se encuentran diferencias en el modo de presentación de las lesiones. De esta manera, en las etapas iniciales de la enfermedad predominan las lesiones focales inflamatorias en sustancia blanca, en las que existe una desmielinización y un grado variable de pérdida axonal y gliosis. A nivel macroscópico, las lesiones nuevas muestran contornos irregulares y los bordes definidos (Jurado et al., 2013). Generalmente se presentan en forma ovalada/alargada, y suelen ser de pequeño tamaño, desde un milímetro a varios centímetros (Arnett y Rabinowitz, 2010). Estas lesiones se observan fundamentalmente en la médula (50%), nervios ópticos (25%) y el tronco/cerebelo (20%), así como en la sustancia blanca periventricular, aunque pueden llegar a encontrarse en cualquier parte del SNC (Rejdak, 2010). A nivel microscópico, las placas se componen de células inflamatorias, astrogliosis, edema y fragmentos de mielina destruida. En las fases progresivas de la enfermedad frecuentemente se observa cómo las lesiones preexistentes se expanden de forma lenta y gradual. Estas lesiones antiguas tendrían bajos niveles de inflamación y mostrarían una activación de la microglia en los bordes/gliosis. (Jurado-Luque et al., 2013; Kamm et al., 2014). La destrucción progresiva de sustancia blanca y sustancia gris es una característica en estas fases de la enfermedad (Kamm et al., 2014). En este sentido, se ha superado la visión tradicional que consideraba a la EM una enfermedad que afectaba exclusivamente a la sustancia blanca ya que, desde hace años, se ha constatado la afectación también a nivel de sustancia gris en fases muy tempranas de la enfermedad (Geurts y Barkhof, 2008), evidenciándose distintos grados de atrofia cortical y subcortical y pérdida de volumen cerebral asociada (Grassiot et al., 2009).

Las consecuencias a nivel clínico de cada lesión dependerán, fundamentalmente, de su locali-

zación, de la edad de la persona y del grado de remielinización posterior (Redjak, 2010). La remisión de los síntomas se atribuye tanto a la reducción del edema inflamatorio como a la mayor o menor remielinización (Arnet y Rabinowitz, 2010). En relación a este punto, es necesario señalar que, tras la desmielinización causada durante la respuesta inflamatoria, se pone en marcha un proceso de remielinización gracias a la acción de astrocitos y de las células precursoras de los oligodendrocitos. El proceso de remielinización se va haciendo progresivamente más difícil, superándose en un determinado momento la capacidad de regeneración del SNC y provocándose de esta manera un daño irreversible. Cuando la cantidad de tejido dañado de forma irreversible excede de un determinado umbral, y el sistema no puede compensar dicho daño, se dificulta o incluso se imposibilita la transmisión nerviosa. La pérdida o daño de fibras nerviosas es la principal causa de discapacidad permanente en pacientes con EM (Foote y Blakemore, 2005; Ramos-Cejudo y Oreja-Guevara, 2010). A pesar de esto, es necesario señalar que la remielinización no ocurre tan sólo en las fases iniciales de la enfermedad, sino que también sucede en la fase progresiva de la enfermedad.

1.5. CLASIFICACIÓN

La evolución clínica en EM tiene un alto grado de variabilidad intrasujeto, y esto tiene importantes implicaciones a nivel de diagnóstico, evolución y tratamiento. Por ello, el establecimiento de una clasificación diagnóstica contribuye a una optimización del manejo clínico; por este motivo, en el año 1996 se realiza una encuesta de consenso entre expertos en EM (Lublin y Reingold, 1996), tras la que se plantean los rasgos definitorios de cada una de las formas clínicas:

- **Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR):** Este curso clínico presenta brotes, definidos como “síntomas nuevos o empeoramiento de los previos con duración mayor de 24h”, con una remisión a posteriori de la sintomatología (parcial o total), sin que se evidencie durante el período entre los brotes progresión alguna de la enfermedad.
- **Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP):** Esta forma clínica se caracteriza por un progresivo empeoramiento de los síntomas desde el comienzo, en ausencia de brotes. Suele debutar más tarde en la vida que las formas remitentes recurrentes.
- **Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP):** Se trataría de una forma EMRR inicial

a la que sigue progresión con o sin brotes ocasionales (en este caso, con una menor remisión de la sintomatología respecto de la EMRR).

- **Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR):** Se trataría de una forma clínica más infrecuente que las anteriores. En este caso, al igual que ocurre en EMPP, se produce progresión desde el inicio y, además, se evidencian brotes agudos claros (con o sin remisión completa). La diferencia con la EMRR es que en esta forma sí se observa progresión de la sintomatología entre los brotes.

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación centrada en los conceptos de actividad y progresión (Lublin, 2014; Lublin et al., 2014). De esta manera, se consideran dos tipos fundamentales de enfermedad:

- **Recurrente-remitante:** Se incluye dentro de este espectro, además de a la EMRR, al síndrome clínico aislado (CIS, *clinical isolated syndrome*). No se considera, sin embargo al síndrome radiológico aislado (RIS, *Radiologically isolated syndrome*). Dentro de este apartado, tanto para la EMRR como para el CIS, sería necesario establecer además si existe o no actividad.
- **Progresiva:** Este fenotipo comprendería tanto a la EMSP como a la EMPP. Se consideraría, no obstante, que la EMPP no se diferencia a nivel patológico de la secundaria progresiva. Dentro de esta categoría, se incluyen cuatro posibles subgrupos, en función de si existe o no progresión de la discapacidad, y en función de si se considera que hay o no actividad.

La *progresión de la enfermedad* se establecería a través de los resultados de la evaluación clínica llevada a cabo al menos una vez al año, no habiéndose establecido aún medidas de progresión inequívocas a través de neuroimagen, si bien se plantean ya algunos posibles métodos (ej. tensor de difusión).

Para considerar la *actividad o inactividad* se tendría en cuenta la presencia de nuevos brotes/síntomas clínicos y/o evidencias a nivel radiológico, en resonancia magnética: lesiones captantes de gadolinio, lesiones nuevas o mayores lesiones hiperintensas en T2.

En función de la severidad de los síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad, se propuso hace un par de décadas otra clasificación que ha resultado ser mucho más controvertida (Lublin y Reingold, 1996), y que diferenciaría entre EM benigna y EM maligna.

La EM benigna se define a partir de la ausencia de síntomas de relevancia clínica (EM sin discapacidad o con discapacidad mínima), después de 15 años del inicio de la enfermedad. En este sentido, se ha observado que la proporción de pacientes con esclerosis múltiple considerada benigna se reduce con el tiempo, pasando de una prevalencia del 30% a los quince años de evolución a un 5% después de treinta años (Rejdak et al., 2010). Sin embargo, algunas investigaciones realizadas post-mortem manifiestan que hasta un 20% de los pacientes que muestran evidencia compatible con EM desde el punto de vista fisiopatológico no habían llegado a ser nunca diagnosticados (Rejdak et al, 2010; Engell, 1988).

En cualquier caso, se recomienda un uso cauteloso de esta terminología (Lublin, 2014), ya que el establecimiento de la benignidad o malignidad de la enfermedad se realiza de manera retrospectiva, y existe la posibilidad de empeoramiento significativo incluso después de períodos de más de diez o veinte años de estabilidad aparente a nivel clínico y radiológico.

La EM maligna, por su parte, haría referencia a aquellos cursos clínicos con una evolución rápida, que afecta a diversos sistemas neurológicos y que puede llevar incluso a la muerte en un corto período de tiempo (Lublin y Reingold, 1996).

Por otra parte se considera también la posible presentación en EM de un Síndrome clínico aislado (SCA, CIS- clinically isolated syndrome): Se incluyen aquí a los pacientes que, mostrando síntomas clínicos, no cumplen los criterios revisados de McDonald (2010); o de un Síndrome radiológico aislado (SRA, RIS- radiologically isolated syndrome): Se diagnostica de SRA a personas en las que en resonancia se observan lesiones hiperintensas en T2 que cumplen el criterio de diseminación en espacio, pero sin que exista una expresión clínica asociada de las mismas.

1.6. SÍNTOMAS

La EM puede mostrar una enorme variabilidad de síntomas clínicos. Ninguno de estos síntomas puede, además, considerarse patognomónico de la enfermedad, aunque algunos de los que aquí se mencionan (ej. neuritis óptica) se asocian frecuentemente a EM. Asimismo, a pesar de esta importante heterogeneidad, parece existir cierta tendencia a la repetición de síntomas que afectan a los mismos sistemas (ej. visual) en los distintos brotes de un mismo paciente.

La siguiente clasificación no pretende ser un listado exhaustivo ya que, como se mencionaba

anteriormente, la variabilidad a nivel clínico es inmensa. Se muestran, por tanto, sólo algunos de los síntomas más frecuentemente asociados a EM.

- **Síntomas sensitivos:** Son habituales tanto al inicio como durante el curso de la enfermedad. Dentro de estos síntomas se encuentran parestesias e hipoestesias en extremidades (especialmente en las inferiores), que los pacientes describen como hormigueos, pinchazos, acorchamiento o una menor sensibilidad termoalgésica.
- **Síntomas motores:** Son algo menos frecuentes que los sensitivos, y también suelen producirse tanto al comienzo como durante el transcurso de la EM. Dentro de este grupo encontramos paresias, que afectan también con mayor frecuencia a extremidades inferiores, y que pueden afectar a la marcha (ej. el paciente arrastra pies al caminar), parálisis y/o afectación de los reflejos (hiper/hipo/a-rreflexia).
- **Síntomas visuales:** Son también muy comunes durante el inicio y el curso de la enfermedad, debido a las lesiones que se sitúan frecuentemente en el nervio óptico. Incluyen, entre otros, neuritis óptica (que puede implicar una disminución de la agudeza y alteraciones del campo visual) o dolor ocular.
- **Síntomas del tronco encefálico/pares craneales:** Dentro de este grupo podríamos situar síntomas muy característicos de la EM como la oftalmoplejía internuclear, y también otros como vértigo, nistagmus, diplopía o disfagia.
- **Síntomas cerebelosos:** temblor intencional, disartria, lenguaje escándido, dismetría en extremidades, inestabilidad de la marcha y ataxia.
- **Síntomas esfinterianos:** Raramente se producen en estadios tempranos de la enfermedad. Los pacientes con estos síntomas pueden referir urgencia urinaria, incontinencia o un aumento de la frecuencia urinaria.
- **Fatiga:** Se trata de un síntoma muy común, que afecta hasta al 50-90% de las personas con EM (Bermejo, 2013; Arnett y Strober, 2011) y tiene mucha repercusión en el funcionamiento diario de los pacientes. Suele empeorar con el calor (fenómeno de Unthoff), y es relativamente independiente del ejercicio físico realizado. Algunos autores han diferenciado entre fatiga pri-

maria, asociada a los procesos desmielinización y pérdida axonal y a factores inmunológicos, y fatiga secundaria a otros síntomas que acompañan a la EM: depresión, disminución del nivel de activación y alteraciones del sueño; o bien a efectos secundarios de algunos tratamientos (Arnett y Strober, 2011). Más de la mitad de los pacientes lo describen como uno de sus peores síntomas, y alrededor de un 40% refieren que es el más incapacitante.

- **Dolor y síntomas paroxísticos:** El dolor es un síntoma que los pacientes refieren también con bastante frecuencia, y que afecta de forma significativa a la calidad de vida de estas personas. Se ha asociado una mayor intensidad del dolor con algunas variables como la presencia de síntomas depresivos, grado de discapacidad, el sexo femenino o la edad avanzada (Bermejo et al., 2010). En este apartado se incluirían las neuralgias del trigémino, el signo de Lhermitte (calambre experimentado al flexionar el cuello) y el prurito paroxístico.
- **Trastornos del movimiento:** Aquí se incluyen diversos síndromes, como el de piernas inquietas, con una prevalencia que se sitúa entre el 18-40% según Bermejo (2013) y síntomas menos frecuentes como distonías o balismo.
- **Síntomas sexuales:** Asociada a EM se ha descrito una posible afectación en las distintas fases del ciclo de respuesta sexual humana: disminución del deseo, primaria o secundaria a otros síntomas como fatiga, espasticidad o dolor; en fase de excitación por disfunción eréctil o pérdida de lubricación vaginal; anorgasmia; disminución de la sensibilidad (parestesias) en la zona genital, a lo que habría que añadir la influencia de posibles alteraciones emocionales a nivel ansioso-depresivo en todas las fases.
- **Afectación de la calidad del sueño:** Puede ser de tipo primario o secundario al resto de síntomas (dolor, urgencia urinaria...). Algunos estudios (Lunde et al., 2012) hablan de una prevalencia de hasta el 67%.
- **Epilepsia:** En pacientes con EM existe un riesgo entre tres y seis veces mayor de padecer epilepsia en pacientes con EM (0,9-17%) frente a la población general (0,5-1%). Las crisis pueden ser tanto parciales como generalizadas. No se trata de un síntoma frecuente al inicio de la EM, encontrándose la media de aparición en torno a los seis años tras el diagnóstico (Bermejo, 2013).

- **Síntomas psicopatológicos:** Los más frecuentes son síntomas de tipo ansioso-depresivo, habiéndose asociado fundamentalmente a EM (Bermejo, 2013): tristeza, labilidad, ansiedad, inquietud, apatía, euforia, manía, desinhibición, e incluso sintomatología psicótica (alucinaciones/delirios). La sintomatología depresiva puede aparecer en forma de trastorno adaptativo reactivo al diagnóstico, o bien a medio/largo plazo durante el transcurso de la enfermedad. (Bermejo, 2013; Zorzon et al., 2002; Gamazo, 2009). Los estudios que usan entrevistas clínicas y criterios diagnósticos obtienen menores prevalencias que los que utilizan autoinformes, en cualquier caso, la estimación de prevalencia puntual oscila entre el 15% y el 50%, y la prevalencia vital se encuentra alrededor del 50%. La prevalencia vital de los trastornos de ansiedad se encuentra en torno al 35%, aunque hay pocos estudios que especifiquen los trastornos, el más frecuente parece ser el trastorno generalizado de ansiedad, seguido del trastorno por pánico y del trastorno obsesivo compulsivo (Arnett y Strober, 2011). La esclerosis múltiple parece incrementar el riesgo de padecer cualquier trastorno de tipo psiquiátrico (Marrie et al., 2015).
- **Síntomas cognitivos:** Se han descrito alteraciones a nivel mnésico, atencional, de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, atencional, fluidez verbal... etc.. La prevalencia de estos síntomas en EM varía enormemente de un estudio a otro, existiendo gran cantidad de diferencias a nivel individual. Este tema se abordará con mayor profundidad en el siguiente capítulo.

La escala más utilizada para la valoración de la sintomatología clínica en la EM es la Expanded Disability Status Scale (EDSS) que propuso Kurtzke en 1983. La EDSS pretende valorar de forma cuantitativa siete sistemas funcionales: visual, piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, intestinal-vesical y mental, y se añade una octava categoría para incluir síntomas de otro tipo.

Esta herramienta puntúa en una escala de 0 a 10 el estado clínico del paciente en el momento de la exploración neurológica. La puntuación 0 se correspondería con una exploración neurológica normal en todos los sistemas anteriormente mencionados, al llegar a 6.0 se necesitaría ayuda unilateral para caminar, la puntuación 7-7.5 supondría el uso de silla de ruedas, y así progresivamente se irían reflejando la dificultad para la movilidad y el autocuidado, hasta llegar a 10, que supondría la muerte atribuida a EM. A pesar de que la EDSS es una escala ampliamente utilizada, con frecuencia se le critican varios aspectos, entre lo que se incluye la gran influencia que tiene la deam-

bulación en la puntuación global; la marcada variabilidad interobservador que presenta; la falta de precisión en el extremo inferior de la escala y, además, su carácter ordinal, que provoca limitaciones a la hora del tratamiento estadístico. Se han propuesto otras escalas alternativas, como la Quantitative Examination of Neurologic Function (QENF) de Tourtellotte y colaboradores, o la más conocida Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC, Cutter et al., 1999), que incluye tres pruebas: la prueba de los 25 pies para evaluar funcionalidad en extremidades inferiores, el test de los 9 palitos para las extremidades superiores y el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) para función cognitiva.

1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico, es decir, para poder realizarlo, el especialista en Neurología debe atender principalmente a la sintomatología que refiere y muestra el paciente, así como a la evolución temporal de la misma, siendo fundamental además llevar a cabo un diagnóstico diferencial adecuado. La EM resulta más difícil de diagnosticar en la fase inicial de la enfermedad, cuando no se evidencian síntomas distribuidos en tiempo y espacio, y también cuando el curso de la enfermedad es progresivo sin brotes (Files et al., 2015).

Por todo esto, en primer lugar es necesario realizar una anamnesis exhaustiva, que incluya tanto la información aportada por el paciente como una exploración neurológica completa. Si la información recogida hace sospechar al neurólogo de una enfermedad de tipo desmielinizante éste solicita pruebas complementarias, para intentar confirmar el diagnóstico clínico, excluyendo al mismo tiempo otras causas posibles.

Las principales *pruebas complementarias* utilizadas para el diagnóstico son las siguientes:

- **Resonancia magnética cerebral/médula espinal:** La resonancia magnética (RM) basal es considerada el biomarcador actual que mayor información ofrece a medio y largo plazo, por encima de la evaluación de datos clínicos y de la presencia en líquido cefalorraquídeo (LCR) de bandas oligoclonales (Fernández et al., 2014), habiéndose propuesto como la técnica más sensible para la detección de lesiones de tipo desmielinizante. La resonancia se lleva a cabo con y sin contraste (gadolinio), de forma que las lesiones más recientes o que están provocando

los síntomas (lesiones inflamatorias activas) se realzan con el contraste. Este realce se produce debido a que durante la inflamación, la barrera hematoencefálica se vuelve más permeable y el gadolinio llega al parénquima cerebral afectado. En las lesiones antiguas, al existir menos inflamación, no ocurriría esto. Algo similar ocurre tras el tratamiento con corticoides, debido al efecto antiinflamatorio, se interfiere la captación del contraste. La presencia en una misma imagen de lesiones captantes y no captantes de gadolinio permite, por tanto, establecer la dispersión temporal de las lesiones, además de la dispersión espacial que nos ofrece la imagen de resonancia. Respecto a la localización de las lesiones ésta varía, pero con frecuencia se pueden encontrar en la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical, en el cuerpo calloso, así como a nivel de la parénquima infratentorial. En la médula es frecuente encontrarlas a nivel periférico y afectando a los cordones posteriores.

- **Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR):** El estudio del LCR a través de punción lumbar es útil para apoyo diagnóstico de la EM e imprescindible como parte del diagnóstico diferencial. En pacientes con EM el aspecto del LCR es normal así como el número de células, proteínas y glucosa. Ocasionalmente puede haber celularidad, la mayor parte linfocitos T, pero en número inferior a 50 y ligero aumento de proteínas. Un hallazgo característico es la elevación de Inmunoglobulinas, sobre todo IgG, lo que implica síntesis intratecal. En relación con esta elevación está el hallazgo de bandas aisladas en el análisis electroforético del LCR denominadas bandas oligoclonales (BOC) que son producidas por células plasmáticas. Se detectan BOC en cerca del 95% de pacientes con EM. Las BOC de IgG se consideran un marcador diagnóstico mientras que la identificación de BOC de inmunoglobulinas IgM se asocia a un peor pronóstico.
- **Potenciales evocados:** Los potenciales evocados son potenciales eléctricos que se generan en nuestro sistema nervioso central al estimular un determinado órgano sensorial. Existen diversos tipos, entre los que se encuentran los potenciales somatosensoriales (PESS), los potenciales visuales (PEV), potenciales evocados motores (PEM), potenciales evocados cognitivos (P300) o los potenciales auditivos de tronco cerebral (PEAT). En esclerosis múltiple los más utilizados son los potenciales evocados visuales ya que muchos pacientes muestran síntomas visuales y/o afectación del nervio óptico a lo largo de la evolución de esta enfermedad. . Los PEV posibilitan, por tanto, el análisis de la respuesta del sistema nervioso ante un

estímulo externo visual y nos permiten estimar la velocidad a la que viaja desde que es percibido por el ojo hasta que se procesa a nivel cerebral. La desmielinización del nervio óptico explicaría una velocidad por debajo de lo esperado. Por su parte, los Potenciales evocados cognitivos (P300) intentan determinar de forma objetiva la velocidad de procesamiento de la información a través de la onda P300. Se ha encontrado una velocidad anormal en aproximadamente un 30% de los pacientes con EM.

- **Análisis de sangre:** descarta infecciones y otras enfermedades autoinmunes, siendo de gran ayuda, por tanto, para realizar un diagnóstico diferencial adecuado.
- **Otros métodos de evaluación complementarios** que también están siendo utilizados en EM son: tomografía de coherencia óptica (OCT), tomografía por emisión de positrones (PET), a través del marcador C-umanecilo o el estudio de la acumulación anómala del hierro (Fernández et al., 2014).

Los criterios para el diagnóstico de EM han sufrido una importante evolución desde la triada de síntomas que propuso Charcot a finales del siglo XIX (diplopía, temblor de intención y disartria). Se trata de una evolución que, con frecuencia, ha sido secundaria al desarrollo de nuevas técnicas. De esta manera, tras Charcot, el primer conjunto de criterios diagnósticos formales fue descrito por Schumacher en 1965, incluyendo además la primera definición de “brote”, “diseminación en tiempo” y “diseminación en espacio”. Años más tarde, en 1983, Poser incorpora los hallazgos secundarios a la determinación de bandas oligoclonales (BOC), el aumento de inmunoglobulina G (IgG) en líquido cefalorraquídeo (LCR), y de los potenciales evocados (PE), y propone unos nuevos criterios que fueron utilizados hasta que, en el año 2001, se crean los criterios de Mc Donald, que integran el uso de la resonancia magnética para el diagnóstico y mejoran la definición de los brotes. Los criterios de Mc Donald se revisaron en el año 2005, y nuevamente en el año 2010 (ver figura 1) Para esta última revisión del 2010 se tuvo en consideración tanto la evidencia existente hasta la fecha como el consenso entre expertos, con el objetivo de mejorar sus propiedades de sensibilidad y especificidad diagnóstica (Arrambide y Tintoré; 2012; Kamm et al., 2014). De esta manera, el uso de estos nuevos criterios diagnósticos permite, por ejemplo, el diagnóstico de EM en pacientes con CIS a través del seguimiento con RM (Zipoli et al., 2010).

Ataques clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
Dos o más	Evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o de una lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior	Ninguno
Dos o más	Evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio en espacio demostrada por: una o más lesiones T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM o bien se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC
Uno	Evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por: lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento, o una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contraste en resonancia de seguimiento sin importar el momento, o se espera un segundo ataque clínico
Uno		Diseminación en espacio demostrada por: una o más lesiones T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM, o se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC, y además: Diseminación en tiempo demostrada por lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento o una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento, o se espera un segundo ataque clínico
Ninguno (progresión desde el inicio)		Un año de la progresión de la enfermedad y por lo menos dos de los siguientes criterios: Diseminación en espacio en el cerebro basada en una o más lesiones T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial; diseminación en espacio en la médula espinal basada en dos o más lesiones T2; o bien LCR positivo

Fig 1 Criterios de Mc Donald (2010) para el diagnóstico de EM

1.8. TRATAMIENTO

El tratamiento en EM se sustenta en tres pilares fundamentales:

1.8.1 Tratamiento modificador de la enfermedad

Busca detener o enlentecer la evolución de la enfermedad. Desde el año 1995 se utilizan en nuestro país fármacos para intentar alterar la historia natural de la esclerosis múltiple (Alvarez-Cermeño et al., 2003). Se trata de sustancias inmunosupresoras e inmunomoduladoras que se utilizan con tres

objetivos principales: disminuir el número de brotes o recaídas, que no se produzcan nuevas lesiones (RM) y que no aumente el grado de discapacidad.

En líneas generales, los inmunomoduladores constituyen el tratamiento en primera línea. Logran reducir la frecuencia de los brotes en aproximadamente un 30% y son mejor tolerados a nivel de efectos secundarios que los de segunda línea, que suelen ser sustancias inmunosupresoras.

Dentro de los que son considerados tratamientos de primera línea se encuentran los interferones beta 1-a y 1-b (nombres comerciales: Avonex, Rebif, Betaferon), peginterferón beta 1-a (Plegridy), la teriflunomida (Aubagio), el dimetilfumarato (Tecfidera) y el acetato de glatirámico (Copaxone). En segunda línea terapéutica se encuentran Natalizumab (Tysabri), Fingolimod (Gilenya) y Alemtuzumab (Lemtrada). Éstos consiguen una reducción mayor en la tasa de brotes (hasta casi un 70%), pero existe el riesgo de efectos secundarios más graves (ej. en el caso del Natalizumab existe el riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección grave producida por el virus JC).

Otros fármacos utilizados anteriormente, como la Mitoxantrona (Novantrone) y la azatioprina (Imurel) apenas se utilizan hoy en día.

Además, se mantienen abiertas muchas líneas de investigación prometedoras, con varios fármacos en diversas fases de experimentación previas a su aprobación, como el Ocrelizumab, el Alectinib o el Rituximab.

1.8.2 Tratamiento de los brotes

Los brotes que cursan con síntomas que interfieren significativamente en la vida diaria del paciente, y que generalmente son de tipo motor, visual y/o propioceptivo, suelen tratarse con metilprednisolona intravenosa, administrada en ciclos de varios días. Tras el tratamiento con metilprednisolona se ha observado, además de una frecuente mejoría a nivel clínico, una disminución de la proporción de células presentadoras de antígenos y de los linfocitos autorreactivos T CD8⁺ efectores y se incrementa la proporción de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ reguladores relacionados con la inhibición de la proliferación de los linfocitos efectores de la inflamación. En brotes muy graves que no responden al tratamiento con glucocorticoides se puede utilizar la plasmaféresis (Alvárez et al., 2007).

1.8.3 Tratamiento de los síntomas asociados

Como se mencionaba anteriormente, los pacientes con EM pueden sufrir síntomas muy diversos,

entre los que se incluyen: espasticidad, ansiedad, depresión, fatiga, dolor y un largo etcétera. Muchos de estos síntomas pueden aliviarse mediante distintos fármacos, entre los que se encuentran: amantadina para la fatiga; baclofen, toxina botulínica, tizanidina o cannabinoides para la espasticidad; gabapentina, carbamazepina o pregabalina para el dolor neuropático; fampidrina para la mejora de la marcha; oxibutinina o desmopresina para trastornos urinarios y un largo etcétera, sin que se haya demostrado, hasta la fecha, la eficacia de ningún fármaco para el tratamiento de los síntomas cognitivos (Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut, 2012).

1.9 PRONÓSTICO

En la actualidad resulta difícil predecir tanto la aparición de nuevos brotes como el determinar cuál será el curso de la enfermedad a medio plazo, ya que no existen biomarcadores que puedan predecir de forma fiable el curso de la enfermedad (Lublin, 2014).

En cualquier caso, la mayor o menor probabilidad de un nuevo brote se ha asociado, entre otros, a tres factores:

- **Embarazo:** El riesgo de sufrir un brote suele disminuir durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, para luego incrementarse tras el parto. No obstante, según los estudios, las mujeres multíparas parecen tener una mejor evolución de la enfermedad, en términos generales, que las que no han tenido hijos (Runmarker, 1995).
- **Infecciones:** Alrededor del 33% de los brotes ocurren en las cinco semanas subsiguientes a una infección vírica / bacteriana (Rejdak et al, 2010).
- **Eventos estresantes:** Aunque la evidencia no es del todo clara, algunos estudios han encontrado cierta relación entre situaciones vitales estresantes y actividad de la enfermedad (Mohr et al., 2004).

Por otro lado, en relación al curso de la enfermedad, se han señalado como factores de buen pronóstico el sexo femenino, el inicio de la enfermedad a una edad temprana, la presentación inicial de la enfermedad con síntomas como neuritis óptica o síntomas sensoriales, así como la recuperación completa del primer brote y el distanciamiento temporal entre primer y segundo brote. En re-

sonancia magnética es síntoma de una evolución más benigna la existencia baja carga lesional a nivel basal (Rejdak, 2010, Confavreux et al., 2000).

Entre los factores que se consideran de mal pronóstico se encuentran los siguientes (Jurado et al., 2013): afectación inicial a nivel de tronco cerebral o cerebeloso, presencia de síntomas urinarios o intestinales en primer brote, así como el hecho de que transcurra un intervalo corto de tiempo entre el primer y segundo brote. En neuroimagen se asocian a peor pronóstico tanto la implicación de la fosa posterior como la presencia en la primera resonancia magnética realizada de 10 o más lesiones hiperintensas (T2).

En relación a la supervivencia, los estudios señalan que la EM reduce los años potenciales de vida entre 5-7 años según algunos estudios (Redjak et al, 2010) y entre 6 y 10 según otros (Rodríguez-Antigüedad, 2013). La expectativa media de vida desde el diagnóstico se estima en torno a los 30 años (Arnett y Rabinowitz, 2010), con rangos que oscilan entre los 20 y los 47,5 años; En cualquier caso, la evidencia parece indicar que desde comienzos de este siglo la supervivencia de los pacientes con EM se ha acrecentado de forma significativa con respecto a períodos anteriores (Rodríguez-Antigüedad, 2013).

CAPÍTULO 2

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y RENDIMIENTOS COGNITIVOS EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de que, desde la época de Charcot, se conoce la existencia de síntomas cognitivos asociados a la EM, durante décadas estas manifestaciones de la enfermedad han permanecido en un segundo plano. A lo largo de la mayor parte del siglo pasado, por ejemplo, se enfatizaron más síntomas relacionados con la euforia, en detrimento de los cognitivos (Ardila, 2006). Sin embargo, durante los últimos años, el interés prestado a la cognición en EM se ha incrementado de forma exponencial. Un buen reflejo de este interés creciente es el número de publicaciones científicas que abordan el tema (Jongen et al., 2012; López de Silanes, 2013). A ello ha contribuido tanto el avance de los conocimientos y la creación de herramientas en el área de la Neuropsicología como la progresiva toma de conciencia de la repercusión que la afectación a nivel cognitivo puede tener tanto en el funcionamiento cotidiano como en la calidad de vida en general (Jongen et al., 2012).

El principal objetivo de la evaluación neuropsicológica es identificar las posibles consecuencias a nivel de conducta, emoción y cognición que pueden asociarse a una determinada enfermedad neurológica, en este caso la EM, a través del análisis de los déficit cognitivos, de los procesos conservados y del desenvolvimiento de la persona en su día a día (Blázquez-Alisente, González-Rodríguez y Paúl-Lapedriza, 2008). Se considera, por tanto, que los posibles cambios a nivel cognitivo secundarios a determinada causa orgánica no ocurren de forma aislada en una determinada persona, sino que es necesario integrarlos dentro de la realidad variable de cada individuo.

La evaluación y posterior análisis de los resultados implica, por tanto, un proceso complejo, de-

sarrollado a lo largo de varias fases sucesivas. En primer lugar, es necesario determinar los objetivos de la evaluación y una serie de características relevantes de las personas a evaluar. En función de estos dos aspectos y del tiempo disponible, se seleccionan las pruebas a administrar, intentando escoger aquellas con mejores propiedades psicométricas. Por último, se aplican, corrigen e interpretan emitiendo un informe final (Jurado y Pueyo, 2012).

En relación a los objetivos, es indispensable diferenciar entre un propósito clínico y uno de investigación. En el primer caso, las evaluaciones pueden tener un mayor grado de flexibilidad, de manera que, según algunos estudios, tan sólo el 10% de los neuropsicólogos clínicos administran siempre la misma batería de pruebas, escogiendo la mayor parte de ellos -un 75%- una batería central con tests complementarios aplicados en función de las características del sujeto (Sweet, Nelson y Molberg, 2006).

Asimismo, antes de la evaluación se realiza una entrevista en la que, por un lado, se informa a la persona del propósito de la exploración y se obtiene su consentimiento para ello y, por otro, se recogen diversos datos relevantes en relación, por ejemplo al nivel educativo, al estatus laboral del paciente o al grado de autonomía respecto de diversas actividades en la actualidad (Lezak et al., 2004). En relación a la enfermedad, además del diagnóstico, en este caso esclerosis múltiple, nos interesa conocer el tiempo de evolución y curso de la misma, así como los posibles déficits asociados, por ejemplo, a nivel motor, sensorial, presencia de dolor, fatiga, síntomas afectivos, epilepsia u otras enfermedades y/o trastornos relevantes.... También es importante preguntar acerca de la medicación que utiliza o si existe un posible uso o abuso de distintas sustancias, que pudieran influenciar de forma significativa los resultados de la exploración.

Debido a que el rendimiento cognitivo previo al diagnóstico de los pacientes no siempre está disponible, frecuentemente se compara lo obtenido en las pruebas neuropsicológicas con datos normativos, teniendo en cuenta por lo general la edad y el nivel educativo como variables demográficas a controlar. Se considera que existe un déficit cuando se evidencian diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos y los esperados en una determinada función cognitiva. Sin embargo, a día de hoy no hay acuerdo en el criterio en la cuantificación de esta diferencia. Así, algunos investigadores proponen considerar déficit cognitivo si el rendimiento conseguido se aleja una desviación estándar (Sd) de la media del grupo control, otros sugieren que debería considerarse a partir de dos o más desviaciones típicas y, autores como Lezak (Lezak, 2004) proponen un criterio aún más estricto y sugieren que sería necesario obtener puntuaciones significativamente inferiores

en dos o más tests para poder determinar el déficit en un determinado dominio cognitivo (Jurado et al., 2013). Con frecuencia se utiliza el criterio más estricto (Labiano-Fontcuberta et al., 2015) pero, a día de hoy, persisten las diferencias entre investigaciones. En este sentido, por ejemplo, Moccia et al., (2015) consideran deterioro cognitivo (DC) con puntuaciones por debajo de 2Sd respecto de la media en tres o más tests, Jonkman et al. (2015) utilizan valores por debajo del percentil 5 en dos o más pruebas, e incluso Achiron y Barak (2003) llegan a considerar una puntuación anormal el rendimiento por debajo de una desviación típica respecto del grupo normativo (obteniendo como resultado que el 94% de los pacientes con EM probable tenían, al menos, una puntuación anormal en alguna de las pruebas).

2.2. PRESENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se ha constatado la posible presencia de deterioro cognitivo en todas las etapas y formas de la enfermedad, incluidas las consideradas EM benignas (Amato et al., 2010; Langdon, 2011), los síndromes radiológicos y clínicos aislados (Labiano-Fontcuberta et al., 2015).

En líneas generales, la frecuencia de la presencia de este deterioro cognitivo se ha establecido en un 40 - 65% de los pacientes con un diagnóstico de EM, en función del estudio (Jongen et al., 2012; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Sepulcre et al., 2006; Amato et al., 2010). En formas tempranas de EMRR, la incidencia observada de síntomas cognitivos se encuentra en torno al 30% (Visser y Van der Hiele, 2014). En el caso de los estudios que evalúan pacientes con un síndrome radiológico aislado (RIS), éstos señalan DC entre aproximadamente un 20% y un 30% (Labiano-Fontcuberta et al., 2015; Lebrun et al., 2010) de los pacientes, siendo este porcentaje similar al observado por algunos autores (Labiano-Fontcuberta et al., 2015; Potagas et al., 2008) en el caso de personas con síndromes clínicos aislados (CIS).

Las discrepancias existentes entre los distintos estudios en datos de prevalencia pueden deberse tanto al tipo de muestra utilizada (ambulatoria vs institucionalizada) o a las características de ésta (por ejemplo, inclusión de formas progresivas o de formas RR exclusivamente) (Amato et al., 2010), como a las ya mencionadas diferentes formas de definir el deterioro.

En la última década, los rendimientos cognitivos obtenidos por pacientes con un diagnóstico de EM se han asociado a diversos factores relacionados con la evolución de la enfermedad.

En primer lugar, la presencia de alteraciones a nivel cognitivo en personas con un diagnóstico de síndrome clínico aislado (en inglés, *Clinically Isolated Syndrome- CIS*) se ha asociado a un mayor riesgo de conversión a EM. Así, en un estudio realizado por Zipoli et al. (2010) se observa cómo el 88% de los pacientes con CIS que obtuvieron rendimientos por debajo de lo esperado en tres o más tests progresaron a EM frente al 40% de personas sin DC que lo hicieron. Además, el tiempo de conversión también fue más rápido en el caso de los pacientes con DC, seis meses de media, frente a los tres años que se demoraron los pacientes del grupo preservado a nivel cognitivo. De esta manera Zipoli y cols. concluyen que, en pacientes con síndromes clínicos aislados, la presencia de DC, junto con la existencia de diseminación espacial en la RM basal, resulta un buen predictor de la conversión a EM.

Por otro lado, Portaccio et al., (2009) proponen utilizar como factor predictivo de la progresión, en el caso de EM con un curso benigno, el número de tests con bajo rendimiento, consiguiendo esta variable, junto con las variables género (masculino) y lesiones ponderadas en T1, predecir hasta un 82% la evolución.

Asimismo, en un reciente trabajo longitudinal retrospectivo a 10 años de Moccia et al., (2015), se ha relacionado la consecución de mejores puntuaciones en la prueba SDMT con una menor probabilidad de alcanzar una puntuación en la escala EDSS ≥ 4 . Además, se ha evidenciado una mayor posibilidad de alcanzar esta EDSS en pacientes con DC (definido como rendimientos por debajo de 2Sd en al menos tres tests). Añadido a este hecho, se observó una menor tasa de conversión a la forma secundaria progresiva de la enfermedad en pacientes con buenos rendimientos en tareas relacionadas con velocidad de procesamiento de la información y memoria verbal (en tests SDMT y SRT-D), mientras que la presencia de DC se asoció también con una mayor probabilidad de progresión a EMSP. Sin embargo, la relación entre función cognitiva y riesgo de brotes, más asociado a aspectos inflamatorios, fue mucho menos pronunciada.

De alguna manera, por tanto, los estudios realizados sugieren interacciones en varios sentidos entre los rendimientos cognitivos, la evolución de la enfermedad y distintos marcadores de inflamación y neurodegeneración. Por ejemplo, el grado de atrofia cerebral ha sido asociado tanto con el paso a una forma progresiva secundaria de la enfermedad, como con el aumento de la discapacidad física y con los rendimientos cognitivos (Moccia et al., 2015).

Por otro lado, en EM la presencia de alteraciones a nivel cognitivo ha sido propuesta como el *predictor más importante del estatus laboral* (Morrow et al., 2010; Cores et al., 2014). Asimismo,

en pacientes con formas iniciales de EMRR se ha visto que el declive en los resultados de la exploración neuropsicológica es un buen predictor de un empeoramiento a nivel laboral (Visser y Van der Hiele, 2014). Las áreas cognitivas más frecuentemente asociadas a aspectos laborales de la vida de los pacientes con EM han sido: velocidad de procesamiento, memoria episódica y funciones ejecutivas en general (Cores et al., 2014), mientras que las pruebas que se han relacionado con el estatus laboral son Symbol Digit Modality Test, Paced Auditory Serial Addition Test, y pruebas de fluidez verbal (Honarmand et al., 2011).

Los rendimientos cognitivos en el SDMT y el SPART también se ha relacionado con otras actividades como la conducción (Marcotte et al., 2005; Schultheis et al., 2010). Del mismo modo, se ha evidenciado relación entre cognición en EM y actividades instrumentales de la vida diaria (Goverover et al., 2007), así como con la adherencia al tratamiento modificador de la enfermedad, asociada a problemas de memoria (Bruce, Hancock, Arnett y Lynch, 2010).

Por otro lado, el DC puede hacer que los pacientes eviten progresivamente las relaciones sociales, sobre todo las grupales (con mayor demanda a nivel cognitivo), de forma que se incremente el aislamiento y disminuya la red de apoyo informal, lo que, además, podría situar a la persona en una situación de vulnerabilidad frente a, por ejemplo, trastornos del estado de ánimo.

Se considera, por tanto, que el DC repercute de manera significativa en el funcionamiento diario, afectando al área laboral, social y familiar (Feinstein et al., 2012). De esta manera, se ha relacionado la calidad de vida con la discapacidad funcional, la fatiga, el dolor, la depresión, el deterioro cognitivo y con el tratamiento modificador de la enfermedad (Sistiaga et al., 2014). A pesar de esto, la evidencia sobre la relación entre deterioro cognitivo y calidad de vida en EM es contradictoria (Baumstarck et al., 2011; Glanz, Healy, Rintell, Jaffin, Bakshi y Weiner, 2010).

En cualquier caso, resulta necesario tener en cuenta que los pacientes, por la edad en la que se inician los síntomas, se encuentran en una etapa de pleno desarrollo a nivel educacional, laboral y social, lo que supone una situación de vulnerabilidad añadida.

2.3. RELACIÓN ENTRE RENDIMIENTO COGNITIVO Y VARIABLES CLÍNICAS

La variable clínica relacionada de forma más consistente con la función cognitiva en EM es la forma en que se manifiesta de la enfermedad. El deterioro cognitivo parece ser más frecuente y

más severo en pacientes con formas progresivas de EM frente a formas recurrentes remitentes y CIS (Sistiaga et al., 2014; Huijbregts et al., 2004; Langdon, 2011; Andreu-Catalá et al., 2008). Por ejemplo, Andreu-Catalá et al. (2008) encuentran que el 78,5% de los pacientes con formas secundarias progresivas evaluados obtiene puntuaciones alteradas en dos o más de las pruebas aplicadas (82% obtienen Potagas et al., 2008), con prevalencias similares, de un 73%, en otros autores en formas progresivas primarias (Rodrigues et al., 2011). Se han encontrado diferencias entre ambos fenotipos en memoria, atención sostenida y velocidad de procesamiento de la información (Rodrigues et al., 2011). En cualquier caso, en referencia a las formas secundariamente progresivas no podemos olvidar que, con frecuencia, el paso de una forma RR a una SP se relaciona con los años de evolución (Andreu-Catalá et al., 2008; Huijbregts et al., 2004).

En un estudio realizado por Sistiaga y colaboradores recientemente (Sistiaga et al., 2014) se observan peores rendimientos en las formas secundarias progresivas en: claves de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III); menor capacidad de aprendizaje, mayor nivel de interferencia retroactiva y peor recuerdo a largo plazo con claves en el Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC); menor fluencia verbal semántica; peores rendimientos en el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) y en las dos formas del Trail Making Test (TMT).

Por otro lado, algunos estudios refieren como la presencia de afecto pseudobulbar sería más frecuente en las formas PR, habiéndose relacionado este síntoma con mayores grados de discapacidad, deterioro cognitivo, más tiempo de evolución de la enfermedad y mayor comorbilidad médica (Jurado et al., 2013).

En cualquier caso, no existe consenso en relación a un posible patrón cognitivo diferencial entre distintos fenotipos de la enfermedad. Una limitación importante es que, con frecuencia, los estudios incluyen muestras muy pequeñas en los subgrupos de formas progresivas, lo que limita de forma significativa la potencia de las pruebas estadísticas a la hora de encontrar diferencias entre los grupos.

A pesar de que falta evidencia al respecto, ya que los ensayos clínicos tradicionales con frecuencia no han incluido los rendimientos cognitivos como variable de estudio, los datos disponibles hasta la fecha sugieren que cuanto más efectivo sea un tratamiento modificador de la enfermedad en la reducción de brotes y la progresión de la discapacidad, más probable será su efecto beneficioso a nivel cognitivo (Jongen et al., 2012).

Los diferentes estudios longitudinales realizados señalan que, una vez que el DC está establecido, éste tiende a persistir en el tiempo. A pesar de una importante variabilidad interpaciente, fre-

cuentemente se ha evidenciado, tras un período de estabilidad inicial durante los tres/cuatro primeros años de evolución de la enfermedad (Arnett y Strober, 2011), una tendencia al empeoramiento de los rendimientos cognitivos con el tiempo (Visser y Van der Hiele, 2014; Langdon, 2011; Amato et al., 2010). En un estudio realizado por esta última autora en el año 2001 (Amato et al., 2001) se evalúa a 50 personas con un diagnóstico reciente de EM, de los que el 88% eran EMRR, siendo la duración media de la enfermedad: 1.5 años y EDSS media: 1.8). Se compara a estos pacientes con 70 controles sanos en una primera evaluación de base, siendo evaluados de nuevo a los cuatro y a los diez años. Tras la primera evaluación (basal) se manifestaron ya diferencias significativas entre controles y pacientes en memoria verbal (recuperación) y razonamiento abstracto. Después de cuatro años, estas diferencias seguían existiendo y, además, se evidenciaron discrepancias en tareas de fluencia y comprensión verbal. A los diez años se observaron, asimismo, déficits en memoria a corto plazo verbal y memoria espacial. El porcentaje de pacientes con preservación cognitiva en este estudio pasó del 74% en la evaluación inicial al 51% a los 4 años, y al 44% a los 10 años.

En cualquier caso, Amato et al. (2010) ponen de manifiesto la dificultad para comparar los resultados de su estudio con otras investigaciones de tipo longitudinal realizadas, ya que en éstas, además de una importante heterogeneidad en relación a características clínicas, herramientas y definición del deterioro cognitivo, suelen utilizarse muestras pequeñas, el tiempo de seguimiento es breve y el número de abandonos elevado.

La mayor parte de estudios realizados han encontrado relaciones modestas entre las puntuaciones en EDSS y el DC (Arnett y Rabinowitz, 2010). En este sentido, Lynch, Parmenter y Denney (2005) encontraron, además de la razonable relación entre EDSS y los años de evolución de la enfermedad, una correlación moderada entre las puntuaciones en esta escala que evalúa discapacidad física, y los rendimientos cognitivos, en torno a 0.45. Sepulcre y cols. (2006), por su parte, obtienen también correlaciones entre 0.40 y 0.60, siendo la relación entre el test SDMT y la EDSS la más elevada. Por otro lado, Amato (2001), en su estudio longitudinal a 10 años, observa que, conforme avanza la enfermedad, tienden a converger la afectación física y la cognitiva.

2.4. RELACIÓN ENTRE DETERIORO COGNITIVO Y OTRAS VARIABLES

Como se comentaba en el primer capítulo, el género masculino ha sido asociado con una evolución más negativa de la enfermedad. Algunos estudios sugieren (Savettieri et al., 2004), además, que los varones con EM tendrían más alteraciones a nivel cognitivo y que, en el caso de los hombres, el deterioro cognitivo se asociaría a distintas variables clínicas y demográficas, como los años de evolución de la enfermedad, la puntuación EDSS, un nivel bajo de educación y la presencia del alelo APO-E4; mientras que en mujeres no se encontró relación alguna con estas variables (n=503). También Schoonheim y colaboradores (Schoonheim et al., 2012) plantean más frecuencia y mayor severidad de las alteraciones cognitivas en hombres, encontrando además que la atrofia talámica fue la variable de mayor valor predictivo del funcionamiento cognitivo en el caso de los hombres. Frente a esto en un metaanálisis realizado por Prakash y cols. en el año 2008 de evidenciaron peores resultados cuando la muestra estaba formada sólo por mujeres frente a muestras mixtas (Prakash et al., 2008). Es necesario señalar que Prakash consideró sólo formas RR de la enfermedad en su análisis, frente a los estudios de Savettieri, que incluyen una buena representación de todos los fenotipos en EM (n=503, de los que más de 100 eran formas progresivas).

A pesar de que la literatura científica ha encontrado en repetidas ocasiones relación entre funcionamiento cognitivo y síntomas afectivos en diversos síndromes neurológicos, la relación entre estas dos variables en EM no es del todo clara (Chiaravallotti y DeLuca, 2008). Autores como Arnett y Rabinowitz (2010) defienden la existencia de una relación indudable entre depresión y dificultades en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información y funcionamiento ejecutivo, señalando que la no evidencia de esta relación se debería a deficiencias metodológicas como un tamaño muestral insuficiente, el uso de análisis correlacionales o de pruebas neuropsicológicas que no suelen verse afectadas por el estado de ánimo (Demaree, Gaudino y DeLuca, 2003; Arnett y Strober, 2011). Así, Demaree y colaboradores (2003) proponen una mayor afectación de los síntomas depresivos en tareas que requieren mayor manipulación de información o "esfuerzo cognitivo" (ej. tarea Dígitos inversos) frente a otras (ej. Dígitos directos). De la misma manera, parece que los rendimientos de personas con niveles moderados/bajos de depresión es muy variable, de forma que la relación entre afectación cognitiva y depresión medida a través de estudios correlacionales no sería capaz de detectar estas diferencias, mientras que estudios que han utilizado grupos de valores extremos obtienen resultados favorables a la existencia de relación entre ambas variables.

Por otro lado, algunos autores han señalado el posible rol de la apatía en los rendimientos cognitivos (Demaree et al., 2003), así como la relación entre este síntoma y la presencia de intrusiones en la prueba de memoria episódica verbal SRT (Figved et al., 2008).

Otros autores, sin embargo (Grech et al., 2015; Patti et al., 2009), no han encontrado relación entre depresión y rendimientos cognitivos.

En relación a la influencia de la ansiedad en la cognición en EM, existen diversas líneas de investigación con resultados discordantes.

Por un lado, autores como Stenager, Knudsen y Jensen (1994) hallaron relación entre los índices ansiedad-rasgo y ansiedad-estado (evaluados con el inventario “State Trait Anxiety Inventory”-STAI) con medidas de flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento de la información (Trail Making Test).

Posteriormente, otros investigadores (Julian y Arnett, 2009; Goretti et al., 2014) han relacionado ansiedad-estado con funcionamiento ejecutivo y con los rendimientos en el test SDMT, considerando a este índice ansiedad-estado un factor explicativo del funcionamiento cognitivo independiente de la depresión. Una posible explicación es el hecho de que la ansiedad-estado pueda ocupar, en forma de cognición ansiógena de tipo subvocal, parte del sistema ejecutivo central (componentes del bucle articulatorio de la memoria de trabajo) afectando de esta forma a los rendimientos cognitivos.

Un tercer grupo de investigaciones (Karadayi, Arisoy, Alturedde, Boztas y Sercan, 2014; Grech, Kiropoulos, Kirby, Butler, Paine y Hester, 2015), sin embargo, no han conseguido hallar asociación entre los rendimientos cognitivos en sujetos con EM y las distintas medidas de ansiedad.

No queda, por tanto, del todo claro la existencia o no de relación entre ambos aspectos, siendo necesaria más investigación al respecto.

La fatiga y la depresión se encuentran íntimamente relacionadas en esclerosis múltiple, pudiendo mostrar ambas diversos síntomas en común y presentarse de forma simultánea en muchos pacientes. En este sentido, como se comentaba en el capítulo anterior, podemos diferenciar entre fatiga primaria, que ha sido asociada con procesos fundamentales de la enfermedad como la desmielinización y la pérdida axonal, y fatiga secundaria a otros factores como la existencia de trastorno del sueño, efectos secundarios de la medicación o la presencia de depresión (Arnett y Strober, 2011). Quizá por esta intrincada relación, al igual que en el caso de la sintomatología afectiva, el vínculo entre fatiga y rendimientos cognitivos tampoco está del todo claro.

Arnett (2013) describe en su libro dos tipos de estudios, por un lado los que inducen, de diversas formas, la fatiga e intentan diferenciar entre el antes y el después en los rendimientos cognitivos (que no han tenido demasiado éxito al encontrar esta asociación), y por otro lado, los estudios correlacionales, que, en algunos casos, sí han encontrado relación, fundamentalmente entre el grado de fatiga referido y dos dominios cognitivos: la velocidad de procesamiento de la información y el control atencional (Andreasen y Spliid, 2010; Bruce, Bruce y Arnett, 2010). A favor de esta posible vinculación, las investigaciones con neuroimagen estructural acerca del correlato fisiológico de la fatiga señalan la posible relación entre ésta y los ganglios basales, lóbulos frontales y parietales (Calabrese et al., 2010), que a su vez se han asociado también con control atencional y velocidad de procesamiento de la información.

Por otro lado, algunos estudios realizados con resonancia funcional han mostrado cómo, pese a mostrar en algunos casos el mismo rendimiento en las tareas cognitivas, los pacientes con fatiga muestran mayor activación cerebral y “reclutan” regiones adicionales del cerebro en comparación con los controles para completar las tareas (Tartaglia, Narayanan y Arnold, 2008).

En la línea de lo planteado en relación a la enfermedad de Alzheimer (Stern, 2012), también en esclerosis múltiple se ha estudiado el posible efecto protector tanto de la reserva cerebral como de la reserva cognitiva en cuanto a la capacidad de nuestro organismo de resistir el daño causado antes de mostrar síntomas cognitivos.

La reserva cerebral, determinada fundamentalmente de forma genética, se asocia con el tamaño máximo del cerebro a lo largo de la vida (MLBV, del inglés Maximal Lifetime Brain Volume), suele objetivarse a través del volumen intracraneal (Sumowski et al., 2013), y se ha relacionado con la eficiencia cognitiva.

La reserva cognitiva, por el contrario, tendría que ver con el enriquecimiento intelectual a lo largo de la vida, y se objetiva, bien a través de los años de formación, bien a través de las actividades de ocio en las que ha participado (lectura de libros, revistas, tocar un instrumento musical, participar en distintos hobbies...). La eficiencia cognitiva (evaluada con PASAT3 y SDMT) se ha relacionado con las actividades de ocio, mientras que la memoria (evaluada con el SRT y el SPART) se asoció tanto con la educación formal recibida como con las actividades de ocio (Sumowski et al., 2013). De esta manera, según algunos autores, el enriquecimiento a nivel intelectual podría ejercer un factor protector contra la ineficiencia cognitiva y la memoria durante unos 4.5/5 años (Sumowski et al., 2014; Benedict et al., 2010). En este sentido, relacionado con la mayor capacidad de eficiencia

cognitiva, los pacientes con un mayor enriquecimiento intelectual parecen hacer más uso de la red neuronal por defecto (default network), y precisar un menor reclutamiento de áreas prefrontales, frente a pacientes con menos reserva cognitiva, que necesitarían utilizar un número mayor de recursos para igualar los rendimientos. Además, estas diferencias no se han observado en pacientes sanos, por lo que la reserva cognitiva parece relacionarse con la capacidad del cerebro de reorganizarse ante el daño (Sumowski, Wylie, DeLuca y Chiaravalloti, 2010).

Además, parece que ambas, reserva cerebral y cognitiva, parecen proteger contra la ineficiencia cognitiva de manera independiente (Sumowski et al., 2013).

Entre las dificultades que generalmente se incluyen dentro de la evaluación cognitiva en EM se encuentra la discordancia hallada entre las valoraciones subjetivas de los pacientes con EM acerca de su funcionamiento a nivel cognitivo y los rendimientos obtenidos durante la evaluación. En este sentido, algunos estudios señalan que las quejas que refieren los familiares informantes correlacionarían más con los resultados de la exploración neuropsicológica que las quejas subjetivas planteadas por los propios pacientes (Benedict et al., 2003), con lo que la presencia en consulta de un informante significativo sería beneficiosa de cara a predecir de forma más acertada la existencia o no de alteraciones a nivel cognitivo en un determinado paciente (Romero et al., 2015).

En cualquier caso, esta discordancia podría estar mediada, según algunos autores, por síntomas afectivos o neuropsiquiátricos, así como por los estilos de afrontamiento individuales (Visser y Van der Hiele, 2014).

De este modo, en un estudio realizado en el año 2012 se encontró que el 70% de los pacientes realizaba una buena estimación de su funcionamiento a nivel ejecutivo, mientras que el resto o bien sobreestimaba (15%) o bien infraestimaba (15%) su rendimiento. Los pacientes que infraestimaban su ejecución tenían mayores niveles de ansiedad, depresión y distrés psicológico, y un estilo de afrontamiento más centrado en las emociones. Los pacientes que sobreestimaban su funcionamiento tenían EDSS más elevadas, aunque las diferencias no fueron significativas (Van der Hiele, Spliethoff, Ruimschotel, Middelkoop y Visser, 2012). Estos autores plantean que, en cualquier caso, las quejas subjetivas a nivel ejecutivo mostradas por el paciente deben ser siempre tenidas en consideración. En presencia de estas quejas sugieren primero descartar la existencia de síntomas ansioso-depresivos, si no hay síntomas de relevancia clínica en este sentido, es probable que la queja subjetiva del paciente se corresponda con su funcionamiento diario y con los rendimientos en pruebas neuropsicológicas. De la misma manera, recomiendan cierta “desconfianza” ante la falta de quejas de pacientes

en estadios avanzados de la enfermedad y con presencia de alteraciones a nivel conductual. No obstante, concluyen, la evaluación neuropsicológica nos proporcionará la respuesta definitiva.

2.5. COGNICIÓN EN EM

La EM ha sido relacionada con frecuencia con rendimientos cognitivos de tipo frontosubcortical, si bien el patrón que se obtiene durante la exploración neuropsicológica no es necesariamente uniforme. En este sentido, es necesario señalar que existe una importante variabilidad interindividual que se debe, parcialmente, a la cantidad y localización de las lesiones mostradas por cada individuo. Por otro lado, es necesario señalar que cada vez resulta más controvertido el uso del término “demencia subcortical” asociado al deterioro cognitivo en EM, habiéndose propuesto ya desde hace años otros términos como “síndrome de desconexión” (Calabrese y Penner, 2007) o “síndrome fronto-subcortical” (Roca et al., 2008).

No obstante, a pesar de esta variabilidad, se han descrito algunos dominios cognitivos en los que con frecuencia se obtienen rendimientos significativamente inferiores a los de la población general: velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, atención, fluidez verbal (fonológica y semántica), habilidades visuoperceptivas, procesos de adquisición y consolidación de la información; memoria y funcionamiento ejecutivo en general (Jongen et al., 2012).

La atención es una función que resulta complicado definir, por un lado, al tratarse de un sistema complejo compuesto de varios subprocesos específicos y, por otro, al resultar difícil desvincularla de otros procesos, como el funcionamiento ejecutivo o la memoria. En este sentido, algunos autores niegan incluso la existencia de la atención como un proceso independiente. Más allá de estas dificultades conceptuales, atendiendo a una definición clásica como la de Luria, podríamos considerar a la atención como *“el proceso selectivo de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento de un control permanente sobre ellos”* (Ríos-Lago, Periañez y Rodríguez-Sánchez, 2011).

Dentro de los distintos componentes de la atención que fueron propuestos por Sohlberg y Mateer, son los que implican una mayor complejidad los que suelen estar más afectados en EM (atención selectiva, sostenida, alternante y dividida), siendo poco frecuente la afectación a nivel de alerta y atención focalizada. (Amato et al., 2010).

De esta manera, según señalan algunos autores, entre un 20 y un 50% de los pacientes tendrán dificultades a nivel atencional (Arnett y Strober, 2011). Algunos ejemplos de quejas subjetivas que las personas con EM refieren con más frecuencia en consulta tienen que ver con dificultades para seguir una conversación o un programa de televisión, para mantenerse realizando una tarea en el trabajo, para retomar una determinada actividad tras una interrupción o, en general, para mantener el foco en un determinado estímulo cuando existen otros estímulos competidores.

En la línea de lo comentado anteriormente, también en EM las alteraciones a nivel atencional se han relacionado con dificultades tanto a nivel de memoria de trabajo como de velocidad de procesamiento de la información (Jurado et al., 2013). De la misma manera, en relación a los tests utilizados, la mayor parte de pruebas que evalúan componentes de la atención tiene que ver también con velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo (ej. SDMT, PASAT).

La eficiencia en el procesamiento de la información en EM hace referencia tanto a la memoria de trabajo -mantener y manipular información por un período breve de tiempo- como a la velocidad de procesamiento -rapidez con la que pueden llevarse a cabo una serie determinada de operaciones cognitivas- (Chiaravalloti y DeLuca, 2008). Ambas se encuentran afectadas en EM e interaccionan entre sí, si bien algunos autores opinan que es más frecuente encontrar afectada la velocidad de procesamiento de la información, especialmente en pacientes con una forma secundaria progresiva (Jurado et al., 2013).

Muchos procesos cognitivos fundamentales, como pueden ser la atención o la memoria, necesitan de una buena velocidad de procesamiento de la información para funcionar apropiadamente. En este sentido, por ejemplo, Duque et al. (2012) proponen en su batería de evaluación de EM no limitar el tiempo entre estímulos en el PASAT para poder discriminar así las dificultades asociadas a velocidad de procesamiento de las debidas a otros procesos. Del mismo modo, el disponer de una mayor cantidad de tiempo en otras tareas, por ejemplo, a la hora de aprender un material nuevo, mejoraría los rendimientos obtenido por los pacientes.

El enlentecimiento en el procesamiento de la información, aparte de ser la alteración cognitiva más frecuente en EM, parece ser además uno de los primeros síntomas cognitivos. Al igual que en el caso de la atención, la afectación de la velocidad de procesamiento puede también afectar a la capacidad de seguir una determinada conversación, relacionándose asimismo con la dificultad para la “multitarea” y con la percepción de tener el pensamiento “enlentecido”. Dentro de las pruebas utilizadas para evaluar velocidad de procesamiento están el SDMT (evaluaría velocidad de proce-

samiento visual) y el PASAT (auditiva). Al comparar la ejecución entre pacientes con EM y sujetos control se han evidenciado mayores tamaños del efecto con el SDMT, lo que algunos autores (Arnett y Strober, 2011) plantean puede deberse a la influencia de problemas a nivel visual.

Los pacientes con EM manifiestan también con frecuencia alteraciones en *memoria de trabajo*, con peores rendimientos en memoria de trabajo verbal que visuoespacial. En relación a la evaluación, algunos autores plantean el posible uso de tareas como Letras y Números o Dígitos Inversos, para evaluar memoria de trabajo de forma relativamente aislada de la velocidad de procesamiento (Arnett y Rabinowitz, 2011).

En EM las alteraciones se dan principalmente a nivel de memoria explícita (declarativa), es decir, tienen que ver con el recuerdo y recuperación deliberados acerca de nuestras experiencias personales y de nuestro conocimiento del mundo; existiendo generalmente preservación de la memoria implícita (no declarativa), en la que las experiencias anteriores facilitan la ejecución de una tarea, sin que haya una percepción consciente de ello.

De acuerdo con la clasificación tradicional de Tulving, esta memoria explícita o declarativa se subdividiría a su vez en memoria episódica y semántica. La memoria episódica tiene que ver con los recuerdos personales asociados a un tiempo y espacio concretos, mientras que la memoria semántica hace referencia a los conocimientos generales que poseemos sobre el mundo, independientemente de espacio y tiempo (en Noreña y Maestú, 2011). Dentro de la memoria declarativa, sería esta *memoria episódica* la más afectada en pacientes con EM, siendo más infrecuente la alteración a nivel semántico (Amato et al., 2010). De esta manera, las quejas en consulta se relacionan con el olvido de conversaciones mantenidas, de algunas citas, o de temas laborales, por ejemplo (Arnett y Strober, 2011).

Las dificultades mnésicas se han encontrado en un 40-65% de los pacientes, siendo, por tanto, la memoria una de las funciones cognitivas alteradas con mayor frecuencia. Las revisiones realizadas sobre memoria en EM señalan que alrededor del 30% de los pacientes tendrían problemas severos de memoria, otro 30% moderados, y el otro 40% tendría dificultades muy leves o no tendría ninguna (Arnet y Strober, 2011; Rao, 2004).

Algunos estudios (Rao, 2004) sugieren que la dificultad podría estar en la incapacidad de los pacientes para recuperar información del almacén a largo plazo, mientras que otros (Chiaravalloti y Deluca, 2008) señalan que el origen del problema se encuentra en las dificultades para el aprendizaje inicial de la información, es decir, los pacientes necesitarían de un mayor número de repeti-

ciones para adquirir la información, pero serían normales tanto el recuerdo como el reconocimiento. En este sentido, algunos estudios señalan que si se concede al paciente más tiempo para el procesamiento y codificación de la información mejoran de forma significativa los resultados (Arnett y Strober, 2011; Arnett y Rabinowitz, 2010).

Esa mayor dificultad para la adquisición de nueva información se asociaría, según Chiaravalloti y Deluca (2008) a la disfunción ejecutiva, los déficits sensoriales, el enlentecimiento en el procesamiento de la información y la mayor susceptibilidad a la interferencia que puede existir en pacientes con EM. En cualquier caso, esté afectado el proceso de codificación o el de recuperación de la información, parece que el mantenimiento de la misma estaría preservado. En otras palabras, el porcentaje de retención generalmente es comparable al de la población general, encontrándose la dificultad bien en los procesos iniciales (adquisición), bien en el proceso final (recuperación). Así, frecuentemente se observa que no existe demasiada diferencia entre la cantidad de información que se recupera en “recuerdo inmediato” y “recuerdo diferido”, no existiendo diferencias en este sentido entre pacientes con EM y controles (en recuerdo inmediato existiría una menor recuperación).

En relación a la evaluación, con frecuencia se incluyen tests que incluyen tanto información auditivo-verbal (ejemplo SRT, California Verbal Learning Test) como visuo-espacial (por ejemplo, el SPART).

Las *funciones ejecutivas* se describen como las habilidades necesarias para llevar a cabo una conducta creativa, eficaz y aceptada socialmente, y comprenden un conjunto de procesos, entre los que se encuentran la anticipación, la planificación, la elección de objetivos o la autorregulación (Lezak; Sholberg, citados por Tirapu, 2012).

Los pacientes con EM con frecuencia se quejan en consulta de dificultades para organizarse y llevar a cabo las actividades del día a día, para encontrar la palabra adecuada o para resolver problemas, también pueden referir en ocasiones problemas de memoria secundarios a una mala organización del material a aprender.

Según Arnett y Strober (2011), entre un 15 y un 25% de los pacientes mostrarían dificultades ejecutivas, y entre el 20-25% en tareas de fluencia verbal (Rao, 1991). No obstante, de nuevo en la línea de la interdependencia entre los distintos procesos cognitivos, es importante tener en cuenta que la fluencia verbal puede verse afectada también por un enlentecimiento en la VPI.

Es necesario señalar que las alteraciones disejecutivas son menos frecuentes que los déficits en

memoria y en eficiencia en el procesamiento de la información y, además, debemos tener en cuenta la posible influencia de los síntomas afectivos en las alteraciones disecutivas de los pacientes con EM (Jurado et al., 2013).

La inmensa mayoría de los estudios realizados señalan que tanto el lenguaje como la inteligencia se encuentran, por lo general, preservadas en EM. No obstante, algunos autores han evidenciado un ligero declive en el cociente intelectual (CI) manipulativo frente a la preservación del CI verbal (Amato et al., 2010), mientras que otros plantean que aproximadamente el 20% de los pacientes presentan alteración del CI (Arnett y Rabinowitz, 2010). Asimismo, como se explicará más adelante, cuando la enfermedad comienza en la infancia se ha visto una mayor afectación a nivel de lenguaje y también de CI (Amato et al., 2010).

Las habilidades verbales básicas (expresión y comprensión) suelen estar preservadas (Jurado et al., 2013), salvo dificultades ocasionales para la denominación (Arnett y Rabinowitz, 2010). Si existen problemas de comprensión verbal éstos parecen relacionarse más con dificultades en velocidad de procesamiento de la información o con memoria de trabajo. En este sentido, la existencia de problemas para la comprensión o expresión del discurso se ha asociado más con formas progresivas de larga evolución (Arnett y Strober, 2011). La dificultad a nivel verbal más prevalente son los bajos rendimientos en tareas de fluencia verbal, que suelen relacionarse más con el funcionamiento ejecutivo (Arnett y Strober, 2011), y son infrecuentes las afasias.

A pesar de que alteraciones visuales como la neuritis óptica pueden ejercer una influencia negativa sobre el procesamiento perceptivo se han evidenciado déficits perceptivos al margen de la existencia de afectación visual primaria hasta en un 25% de los pacientes (Jurado et al., 2013).

Según Arnett y Strober (2011) las principales alteraciones descritas a este nivel tienen que ver con el reconocimiento de caras y emparejamiento de ángulos (angle matching).

Ya que la población infanto-juvenil no es objeto de este estudio, solamente se describirán superficialmente las características diferenciales de los rendimientos cognitivos asociados a un diagnóstico de EM en niños y jóvenes. Es necesario recordar que entre aproximadamente un 3 y un 10% de los pacientes inician la enfermedad antes de los 16-18 años. En este contexto, se ha observado una frecuencia más alta de deterioro y un agravamiento cognitivo más rápido en población pediátrica, observándose en estudios longitudinales que hasta un 74% de los pacientes había empeorado respecto del nivel basal al cabo de dos años (Jongen, 2012; Amato et al., 2010).

Es importante tener en cuenta, además, las posibles consecuencias añadidas que supone el hecho

de que los procesos desmielinizantes se produzcan en un sistema nervioso que se encuentra en pleno proceso madurativo y de aprendizaje, a nivel formal e informal.

Las principales áreas afectadas en EM pediátrica tienen que ver principalmente con atención compleja, lenguaje (aquí se incluirían fluencia verbal, denominación y lenguaje receptivo), funcionamiento ejecutivo, habilidades relacionadas con lo visuoespacial, razonamiento abstracto y memoria (Jongen et al., 2012; Ghezzi et al., 2010). Esto supone una diferencia importante con la EM adulta donde, como ya hemos visto, tanto el lenguaje como el razonamiento abstracto se encuentran, generalmente, preservados.

Desde los años 80 del pasado siglo, tanto la llegada y generalización de la resonancia magnética como el uso creciente de la exploración neuropsicológica como parte de la práctica clínica habitual, han permitido un mayor conocimiento de posibles vías clínico-patológicas asociadas al funcionamiento cognitivo (Amato et al., 2010). A pesar de que ya en 1868 Charcot (citado por Rocca et al., 2015) señaló la posible relación entre sustancia gris (SG) y deterioro cognitivo, durante décadas la atención se ha centrado en el papel de la sustancia blanca (SB). La investigación de los últimos años ha dado la razón a este autor, destacando la importancia tanto de la sustancia gris, como de la sustancia blanca de apariencia normal.

Los estudios realizados a nivel estructural se han centrado principalmente en intentar determinar la relación entre rendimientos cognitivos y, o bien la carga lesional (número de placas identificadas en resonancia) o bien el grado de atrofia (global o de una determinada región cerebral) (Pepping et al., 2013; Arnett y Rabinowitz, 2010).

En relación a la carga lesional, se han evidenciado correlaciones moderadas entre el volumen total de lesiones mostradas en RM en T1 y T2 (Jurado et al., 2013; Rovaris y Filippi, 2000). Las mayores correlaciones se han observado entre dificultades ejecutivas y volumen de lesiones frontales en T2; entre áreas parieto-occipitales y déficits en aprendizaje verbal y en aprendizajes visuales de integración (Pepping et al., 2013; Jongen et al., 2012).

Las lesiones en las fibras en U se han relacionado con dificultades a nivel de control ejecutivo y memoria, y la fosa posterior con memoria (Filippi y Rocca, 2010).

La atrofia en EM se considera principalmente causada tanto por la pérdida axonal como por la reducción del diámetro de los axones, secundarios a la desmielinización, y ha sido hallada incluso en formas iniciales de la enfermedad (Sánchez, Nieto y Barroso, 2010). En este sentido, algunos autores (Benedict et al., 2004; Schoonheim et al., 2012) señalan el mayor papel explicativo de la

atrofia en relación al rendimiento cognitivo frente al de la carga lesional. Plantean que, en concreto, la dilatación del tercer ventrículo explicaría más deterioro cognitivo que el resto de indicadores de atrofia cerebral (Benedict et al., 2004). Los dominios cognitivos que más se han relacionado con la atrofia son velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y atención; aunque también los bajos rendimientos en tareas de memoria, tanto verbal como visual, se han relacionado con atrofia y volumen cortical, estando más asociada la pérdida de volumen de SG con el deterioro de memoria verbal que la de SB (Sánchez et al., 2010; Roca et al., 2015).

Por otro lado, en relación al género, algunos autores señalan una mayor relación en hombres entre rendimientos cognitivos y atrofia talámica (Schoonheim et al., 2012; Fisher y Benedict, 2012). Para Schoonheim y colaboradores, a pesar de que el volumen de las lesiones encontrado fue similar entre hombres y mujeres, en los hombres existiría una mayor relación con la atrofia, lo que plantea la duda de si el cerebro masculino es más sensible a la degeneración secundaria al daño lesional, a la vez que también se plantea la posible influencia de un efector protector de origen estrogénico. No obstante, de cara a establecer diferencias intergénero, es necesario tener en cuenta que el cerebro de sujetos sanos ya presenta diferencias entre ambos sexos.

En relación a la existencia o no de *conciencia sobre el deterioro cognitivo*, algunos autores (Van der Hiele et al., 2012) proponen una asociación entre la atrofia mostrada a nivel de córtex prefrontal y una inadecuada estimación, por encima de lo real, de los rendimientos a nivel cognitivo.

En los últimos años se ha producido un incremento significativo en el número de estudios que intentan relacionar los resultados obtenidos por los pacientes con EM en las diferentes pruebas neuropsicológicas con las imágenes obtenidas por resonancia.

En este sentido, se ha evidenciado una relación positiva entre los rendimientos en las pruebas PASAT y SDMT (atención, memoria de trabajo y VPI) y el volumen de parénquima cerebral (Vollmer et al., 2015). Además, existiría una relación negativa entre los resultados en la prueba SDMT y la dilatación ventricular. Asimismo, algunos autores han encontrado que los rendimientos en el SDMT se han relacionado tanto con hipointensidades en T2 putamen y pálido (Batista et al., 2012) mientras que en el PASAT, éstas se han vinculado con putamen y tálamo.

En relación con la neuroplasticidad cerebral, los estudios con resonancia magnética funcional (RMf) han mostrado, tanto en relación con síntomas motores como cognitivos, estrategias de activación cortical compensatoria en pacientes con EM que difieren en función de la evolución de la enfermedad. Así, en pacientes en estadios iniciales la reorganización funcional a nivel cerebral

puede contribuir a la existencia de rendimientos normales a nivel cognitivo a pesar del daño causado por la enfermedad, mientras que en pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad esta capacidad de reorganización claudicaría (Rocca et al., 2015; Fernández et al., 2014).

2.6. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EM

En primer lugar es necesario señalar que, como se comentaba anteriormente, si bien a lo largo de los distintos estudios se ha confirmado repetidamente la presencia de DC en un 40-65% de los pacientes, la demencia manifiesta es muy poco frecuente en EM, situándose entre un 5-10% de los pacientes, siendo lo más habitual la presencia un déficit sutil que presenta, además, mucha intervariabilidad entre los pacientes (Arnett y Forn, 2007; Jurado et al, 2013), aspecto éste que dificulta su detección. Todo ello sugiere que se necesita un protocolo con cierta demanda cognitiva, bien a nivel de esfuerzo o de velocidad, que sea capaz de detectar pequeños cambios y que además evite los “efectos suelo y techo” (Jongen et al., 2012).

En relación con esta dificultad, ya en un estudio realizado en 1980 se puso de manifiesto (Peyser et al., 1980) que, aproximadamente, la mitad de los pacientes aparentemente intactos a nivel cognitivo en la consulta rutinaria de neurología realmente mostraban alteraciones tras la evaluación neuropsicológica. Las herramientas habituales de cribado como el Mini Mental State Examination (MMSE) han demostrado ser herramientas de poca utilidad en la detección del deterioro cognitivo en EM (Beatty y Goodkin, 1990). Romero y colaboradores, en un estudio más reciente (Romero et al., 2015) obtiene resultados que apuntan a la falta de sensibilidad en la identificación del DC en una consulta neurológica rutinaria, siendo los resultados obtenidos por los neurólogos similares a los que podrían obtenerse de forma aleatoria. Entre los factores explicativos que propone Romero, ya revisados en este trabajo, se encuentra los posibles déficits en metacognición mostrados por los pacientes, una posible falta de insight y el que con frecuencia las quejas subjetivas se asocian a otros síntomas como la depresión y la fatiga.

Teniendo en cuenta estos factores, los investigadores han ido proponiendo distintas herramientas para intentar optimizar la evaluación neuropsicológica de las personas con un diagnóstico de esclerosis múltiple. Jongen et al. (2012) sugiere que, dada la lenta progresión del deterioro, una evaluación anual sería suficiente y recomienda la creación de formas paralelas de una misma prueba

intentando optimizar las propiedades psicométricas. En el siguiente apartado se enumeran algunas de las baterías y pruebas más utilizadas en este ámbito.

2.7. PRUEBAS MÁS FRECUENTEMENTE UTILIZADAS

- **Brief Repeatable Battery of Neuro psychological Tests (BRBN):** Es la prueba más ampliamente utilizada en EM. Fue creada por Rao en el año 1990 en colaboración con el grupo de estudio de la National Multiple Sclerosis Society, y desde entonces ha sido traducida a numerosos idiomas. En varios países, incluido España, se dispone además de baremos normativos y de formas paralelas que permiten una evaluación repetida minimizando el efecto de la práctica. Presenta unos valores de sensibilidad estimados del 71% y de especificidad del 94% (Jongen et al., 2012). Al ser la batería utilizada en esta prueba, se describirá con más detalle en la segunda parte de este trabajo.
 - **Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS):** Se trata de una ampliación de la batería clásica de Rao BRNB, que fue creada en el año 2001 por el consorcio de centros de EM en Estados Unidos, en la que se sustituye el test de memoria visuoespacial 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SPART) por el Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR) y, en memoria auditivo-verbal, el Selective Reminding Test (SRT) por el California Verbal Learning Test-II (CVLT-II). Se añade además el Delis Kaplan Executive Functioning system sorting test (D-KEFS) para evaluar función ejecutiva y el test de orientación de líneas (en inglés JLO-Judgement of line orientation test) para evaluar función espacial. Para la selección de los instrumentos que comprende esta batería, se tuvieron en cuenta, además de las propiedades psicométricas de las diferentes pruebas, las posibles dificultades de los pacientes con EM a nivel de agudeza visual, orofacial y enlentecimiento motor (Jongen et al., 2012). Como posibles inconvenientes está el hecho de que la aplicación de esta batería supone aproximadamente unos 90 minutos, el doble que la BRNB de Rao, y además no se dispone de traducción ni baremos en castellano.
- Además de las pruebas cognitivas de esta batería, los autores sugieren el uso de varias pruebas complementarias. En primer lugar, una prueba para determinar la capacidad premórbida, como

la National Adult Reading Test (NART: Nelson, 1980), de reconocimiento de palabras (en español sería equivalente al Test de Acentuación de Palabras), además de una prueba de agudeza visual, proponen la Rosenbaum Pocket Vision Screener, una para evaluar posibles dificultades a nivel grafomotor (9-Hole Peg Test) y una última prueba para evaluar la velocidad oral (Maximum Repetition Rate of Syllables and Multisyllabic Combinations, MRRSMC) en el que se le pide a la persona que repita los fonemas “pa”, “ta” o “ka” tan rápido como pueda durante unos seis segundos. Esta última prueba es importante porque la velocidad puede afectar a las pruebas de fluencia verbal semántica y fonológica, al pasar y al SDMT oral.

Al comparar las dos baterías (BRNB y MACFIMS) ambas muestran una sensibilidad similar, siendo el subtest SDMT en las dos baterías la prueba más sensible (Arnett y Strober, 2011).

- **Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS):** Es una versión reducida de la MACFIMS (Langdon et al., 2012), que incluye el SDMT, además de (opcionalmente) el California Verbal Learning Test- II (CVLT II), y el Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R).
- **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC):** intenta evaluar tanto aspectos cognitivos como motores. Se compone del PASAT-3 y de dos pruebas adicionales para valorar extremidades superiores e inferiores: Nine-Hole Peg Test (9-HPT) y Prueba de los 25 pies (tiempo que tarda en recorrer esa distancia). Proporciona una puntuación total que se calcula a partir de la fórmula $MFC = (Z \text{ brazos} + Z \text{ pies} + Z \text{ PASAT}) / 3$ (Alvarez-Cermeño et al., 2007).
- **Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC): (Calabrese, Kalbe y Kessler, 2004).** Se compone de cinco subtests cognitivos (incluyendo pruebas de memoria verbal a corto y largo plazo y de fluidez verbal), y tres medidas de fatiga. Sólo necesita de unos 10 minutos para su aplicación. No dispone de traducción ni baremación en lengua castellana.
- **Batería breve de Portaccio:** Se trata de una versión abreviada de la batería BRNB de Rao, que incluye SRT, PASAT 3 y SDMT. De acuerdo con los autores, la especificidad y sensibilidad de estas pruebas se sitúa en el 94% y 84% (Portaccio et al., 2009).
- **Batería Neuropsicológica Breve (BNB):** Se trata de una propuesta española (Duque et al., 2012) en la que se incluye una prueba de memoria episódica verbal, el SDMT, varias tareas

de fluidez verbal y una versión adaptada de la prueba PASAT en la que se permite al paciente más tiempo para realizar los cálculos. No se evalúa la memoria visuo-espacial. Requiere de un tiempo menor de aplicación que la aplicación de la BRNB de Rao, y hay una propuesta reciente de baremo con población española, teniendo en cuenta edad y nivel educativo (Duque et al., 2017).

- **Audio Recorded Cognitive Screen (ARCS):** Se administran tests de memoria verbal episódica, fluencia verbal, denominación, construcción visuoespacial y función ejecutiva, a través de un dispositivo de audio a los pacientes (Lechner-Scott et al., 2010). Estos realizan las tareas por escrito sin necesidad de supervisión externa. Esta prueba muestra niveles de especificidad similares al PASAT (71%) para la detección del DC y una mayor sensibilidad (86%). Supone 5 min para el clínico.
 - **Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis (Basso et al., 1996):** Incluye pruebas de memoria, fluencia verbal, test de ritmo de Seashore, grafestesia y esterognosia. Requiere de unos 20 minutos para su aplicación.
 - **Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI):** Se trata de una batería que incluye una prueba de memoria verbal episódica (lista de 10 palabras), la escala Shipley institute of living scale (SILS), que evalúa vocabulario y abstracción verbal; y el Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Se aplica en unos 25 minutos y tiene buenas propiedades de sensibilidad y especificidad (Beatty, Wilbanks, Hames, Blanco y Goodkin, 1995).
 - **Multiple Sclerosis Performance Test (MSPT):** Hace uso de las nuevas tecnologías, y proporciona, además de información acerca de la velocidad de procesamiento de la información, con un test similar al SDMT pero informatizado, datos sobre la velocidad de la marcha, equilibrio, destreza manual (versión informatizada del 9HPT) y la función visual (prueba de agudeza visual). Ha sido desarrollada recientemente por Rudick y colaboradores (2014).
- Ante la escasez de tiempo en las consultas rutinarias de neurología, se han propuesto principalmente el uso de dos “single-test”. Inicialmente se propuso el PASAT, pero hoy se desaconseja su uso en exclusiva tanto por la dificultad que entraña, que puede desanimar a los pacientes, como por el efecto de la práctica observado. En la actualidad se ha sugerido que el uso del SDMT puede estar indicado como herramienta de despistaje al mostrar, por si sola,

un alto valor predictivo del deterioro cognitivo. Para las formas progresivas se ha propuesto el uso de pruebas de fluencia verbal como único test para el despistaje (Jongen et al., 2012). SDMT: Algunos autores proponen a este test como prueba de rastreo por sus propiedades de especificidad y sensibilidad y por mostrar una correlación mayor que otras pruebas con la queja subjetiva del paciente (Sepulcre et al., 2006; Benedict y Walton, 2012).

Además, se ha utilizado el Faces Symbol Test (FST), que evalúa atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información. Es similar al SDMT, pero en lugar de números utiliza 9 caras diferentes que los pacientes, y se calcula el tiempo final que tarda en contestar el test en lugar de dar un tiempo definido. Se considera una prueba libre de influencia cultural, con buenas propiedades psicométricas. Incluye, no obstante, un componente motor que puede introducir confusión (al igual que el subtest Claves del WAIS) (Baysal et al., 2014). En el contexto de la evaluación de EM, otras pruebas utilizadas con frecuencia de forma complementaria son el test Stroop y el Trail Making Test.

- **Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ):** Incluye información subjetiva del paciente y de un informador cercano a éste. Los resultados de este cuestionario no se relacionan demasiado con los rendimientos obtenidos en la exploración, a pesar de que los resultados mejoran si se pregunta a informadores significativos/cercanos al paciente (Jongen et al., 2012). Fue desarrollado en el año 2003 por Benedict, y consiste en 15 ítems sobre funcionamiento cotidiano, tiene buenas propiedades de sensibilidad y especificidad, aunque, en la línea de lo ya comentado, los autores de la escala recomiendan sobre todo el uso de la parte del informante.

Por último comentar que los estudios realizados en relación al abordaje farmacológico de la disfunción cognitiva en EM comprenden el estudio de diversas sustancias, entre las que se incluyen estimulantes (metilfenidato, L-anfetamina, modafinilo), inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina) o la memantina (un antagonista del N-metil D-aspartato-NMDA). Los resultados de estas investigaciones resultan contradictorios, por lo que, hasta el momento, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en EM (Santos, Pinheiro y Barros, 2015).

El objetivar la existencia de alteraciones a nivel cognitivo permite, más allá de la investigación y de la toma de decisiones a nivel clínico, el establecimiento de un plan de acción para optimizar los recursos existentes y minimizar las consecuencias de la disfunción cognitiva en la persona. En

este sentido, es necesario tener en cuenta a la persona con EM como un “todo”, en el que se consideren tanto las alteraciones cognitivas como otros factores relevantes a nivel de personalidad, estilos de afrontamiento o fortalezas personales.

La rehabilitación cognitiva tiene varios propósitos, entre los que se incluye, en primer lugar, el reducir el deterioro cognitivo, además de intentar crear estrategias compensatorias que minimicen el impacto de estas alteraciones cognitivas, y de aumentar la conciencia de esas alteraciones y sus consecuencias, tanto en el paciente como en sus familiares (Pepping et al., 2013). En función de estos objetivos se han propuesto también distintas aproximaciones. En primer lugar se han utilizado estrategias compensatorias que, al igual que la muleta o el andador en el área motora, no persiguen la modificación del déficit, sino reducir su repercusión en el funcionamiento cotidiano. En este grupo entraría el entrenamiento en el uso de agendas, el aprendizaje de estrategias de planificación y organización del tiempo, el seleccionar los mejores momentos del día para realizar determinadas tareas con mayor demanda a nivel cognitivo.... etc... Por otro lado, existen también métodos que buscan la mejora del síntoma, basadas en teorías sobre plasticidad cerebral. La evidencia científica acerca de la utilidad de estos programas es insuficiente, debido en parte a deficiencias metodológicas que impiden la comparación entre los grupos (Chiaravallotti y DeLuca, 2008). Tampoco los estudios acerca de fármacos que han intentado la mejora de los rendimientos cognitivos son determinantes, siendo necesaria una mayor investigación al respecto, aún cuando existen posibles candidatos que han demostrado su eficacia en otras enfermedades neurológicas, como el donepezilo, la memantina o el metilfenidato (Julian, 2011).

La evaluación con fines rehabilitadores debe ser extensiva e incluir aspectos de rasgos de personalidad, afrontamiento de los problemas y una entrevista tanto con paciente como con familiares/personas cercanas a él. Es necesario determinar qué consecuencias tiene el deterioro a nivel funcional en la vida diaria de esa persona, para de esta manera trazar una estrategia de acción que se adecue a esa realidad individual. Debe tener en cuenta, además, la posible influencia y fluctuaciones en las evaluaciones en función de la presencia o no de ciertos síntomas, como parestesias, fatiga o sensibilidad al calor.

A pesar del escaso número de publicaciones, y de las limitaciones metodológicas mostradas por algunos estudios que intentan determinar la eficacia de los tratamientos rehabilitadores, lo cierto es que parece la rehabilitación cognitiva podría ser beneficiosa, principalmente para alteraciones a nivel ejecutivo (Pepping et al., 2013; Chiaravallotti y DeLuca, 2008). A nivel com-

pensatorio, algunas de las recomendaciones propuestas para personas con EM y sus familiares son las siguientes.

- Uso de entornos con el mínimo número de distractores posible, especialmente si se busca el aprendizaje de nueva información (ej. uso de tapones para los oídos, buscar ambientes con un número de personas reducido y sin demasiado desorden/estímulos visuales presentes).
- Entrenamiento en el uso y manejo de agendas para el aprendizaje y recuerdo de nueva información relevante
- Fragmentar el material a aprender en unidades más pequeñas, para favorecer los procesos de adquisición, consolidación y recuperación posterior.
- Uso de múltiples modalidades (ej. visual, auditivo, por escrito...) para hacer llegar la información a la persona.
- Intentar ralentizar la información que nos llega mediante el uso de preguntas clarificadoras o la toma de apuntes y notas.
- Realizar un plan por escrito de las tareas que deben llevarse a cabo durante el día, Este plan debe ser realista y tener en cuenta la posible interferencia de otros síntomas como la fatiga. Además, debe intentar minimizar el número de veces donde se exige cambiar el foco atencional (por ejemplo, dedicar uno o dos momentos al día a revisar emails sería mejor que el uso de alertas continuas) e identificar aquellas tareas que forman parte de la “rutina” de la persona, intentando favorecer el uso de rutinas, enfatizando más la secuenciación/orden de las tareas que el ajustarlas a un determinado tiempo, ya que es necesario tener en cuenta la posible influencia de síntomas como fatiga o dificultades motoras. Se recomienda, así, asignar a cada tarea entre el doble y el triple del tiempo estimado inicialmente para compensar de esta manera la interferencia de estos síntomas.

CAPÍTULO 3

VITAMINA D Y TABACO

3.1 VITAMINA D

3.1.1 Introducción

La vitamina D, también llamada calciferol o antirraquítica, es una vitamina anómala, ya que debe activarse dentro del organismo. Por sus especiales propiedades, podría incluso llegar a considerarse más una hormona que una vitamina.

Para la mayoría de las personas, los niveles de vitamina D se obtienen mayoritariamente (90%) a través de la exposición al sol, con una pequeña parte, en torno al 10% que se obtendría a través de la dieta (Holick y Chen, 2008). Está presente en pescados azules (salmón, sardinas, atún), y en los huevos, aunque también se añade vitamina D de forma artificial para complementar otros alimentos, como yogures, leche o cereales.

Como se comentaba anteriormente, la vitamina D debe ser activada para que pueda ejercer sus efectos. El proceso de activación de esta vitamina comienza cuando los rayos ultravioleta en la piel provocan que el 7-dihidrocolesterol realice una conversión fotoquímica en previtamina D₃ (colecalciferol) que, más tarde, se isomeriza en previtamina D₃. La previtamina D₃ precisa de dos reacciones de hidroxilación, primero en el hígado (25 hidroxilasa forma la 25-hidroxivitamina D₃ o calcidiol) y más tarde a nivel renal (a través de la 1 α -hidroxilasa se transforma en 1,25-dihidroxivitamina D₃, también llamada calcitriol). Este último proceso está regulado, además, por las hormonas de la paratiroides y por los niveles de calcio y fósforo en sangre. Aunque se considera al calcitriol el metabolito activo de la vitamina D₃, los niveles de concentración de vitamina D en sangre se consideran a partir de la 25-hidroxivitamina D₃ o calcidiol (Pozuelo-Moyano et al., 2013).

En los últimos años, se ha visto cómo los efectos de la vitamina D van mucho más allá de la

mera regulación homeostática de calcio-fósforo que contribuye al crecimiento y mantenimiento del sistema óseo, ya que su acción se extiende a otros órganos como intestino, riñón o la glándula paratiroides. El calcitriol ejerce también una actividad moduladora a nivel del sistema inmune. La mayoría de células que forman parte de nuestro sistema de defensa cuentan con receptores de vitamina D. De esta manera, el calcitriol contribuiría a mejorar la inmunidad innata y a inhibir el desarrollo de la autoinmunidad, reduciendo la proliferación de linfocitos activados y modulando la síntesis de IgG de las células B, la generación y la activación de natural killers, así como la expresión de varias citocinas inflamatorias (Pozuelo-Moyano et al., 2013). Por otro lado, la vitamina D3 participa también del proceso de diferenciación celular de las células inmunes, estimulándola e inhibiendo la proliferación, modulando así la respuesta inmunitaria (García del Carrizo, Arroyo-González y Rodríguez-Antigüedad, 2011). De esta forma, se ha asociado la vitamina D con diversas enfermedades, incluidas las autoinmunes (artritis reumatoide, diabetes tipo I...), las cardiovasculares o el cáncer. (Pozuelo-Moyano et al., 2013; Stroud, 2008).

Parece, por tanto, necesario, establecer cuáles podrían ser unos niveles adecuados de vitamina D en el organismo, teniendo en cuenta su gran multifuncionalidad e implicaciones. No existe, sin embargo, un acuerdo generalizado en la determinación de la deficiencia y la insuficiencia de esta vitamina, ni siquiera en relación al mantenimiento óseo; de manera que algunos autores (Van Der Schaft et. al, 2013; Pearce y Cheetham, 2010) hablan de insuficiencia con niveles plasmáticos de calcidiol entre 10 y 20ng/ml (25-50nmol/L) y de deficiencia cuando éstos se encuentran por debajo de 10ng/ml (25nmol/L), mientras que otros (Holick, M.F. y Chen, T.C., 2008) proponen el límite para la deficiencia en 20ng/ml (50nmol/L), la insuficiencia con valores entre 21 y 29ng/ml (51-74nmol/L), asumiendo que cantidades por encima de 30ng/ml (75nmol/L) serían, por tanto, adecuadas. (1ng/mL= 2.496 nmol/L).

Más allá de la controversia en relación a estos límites, se han propuesto algunos factores que predisponen a la hipovitaminosis, entre los que se encuentran los síndromes que afectan al funcionamiento hepático o renal; el poseer una piel oscura; el uso de determinados fármacos como anti-convulsionantes, o antirretrovirales y, sobre todo, la presencia de una baja exposición a la luz solar, o el hecho de exponerse con una alta protección (ej. cubriendo el cuerpo y rostro por completo). El género y la edad también guardan relación, habiéndose encontrado niveles de calcidiol más bajos en mujeres que en hombres, y siendo menos eficiente la síntesis de vitamina D cuanto más mayores somos (García del Carrizo et al., 2011).

Para llegar al nivel óptimo previamente referido (30ng/ml) serían necesarias aproximadamente unas 2000 UI/día. Una dieta equilibrada normal aporta entre 40-400UI/día, mientras que la exposición directa al sol en verano durante 30 minutos (cara/tronco y brazos) aportaría unas 10000 UI/día.

Por último, es necesario considerar que la población general (sana) experimenta importantes cambios estacionales, de manera que en verano se evidencian incrementos de los niveles de calcidiol aproximadamente de $\frac{1}{3}$ por encima del valor obtenido en los meses de invierno. Asimismo, hay que tener en cuenta que la vida media del calcidiol en sangre se estima entre 20-60 días (Anasatsiou, Yannakoulia y Scarmeas, 2014, García del Carrizo et al., 2011).

3.1.2 Vitamina D y Esclerosis Múltiple

Como se comentaba en el primer capítulo, la EM ha sido relacionada con la vitamina D ya desde mediados del pasado siglo XX (Acheson et al., 1960), a raíz de los estudios epidemiológicos que han evidenciado diferencias en la incidencia de esta enfermedad en función de la latitud, lo que se ha relacionado tanto con la vitamina D como con la exposición al sol o la melatonina (Lucas et al., 2011).

En modelos experimentales de EM (Encefalomiелitis Autoimmune Experimental- EAE) se ha observado un efecto preventivo y curativo de la 1,25(OH)D, asociado a la presencia concomitante de calcio y al género femenino (García del Carrizo et al., 2011).

En humanos se ha relacionado la EM con la exposición materna a radiación ultravioleta durante las primeras doce semanas de gestación (Staples et al, 2010), existiendo en el hemisferio norte un mayor número de pacientes con EM nacidos en Mayo y un descenso en el número de personas con EM nacidas en Noviembre, siendo estos picos inversos en el hemisferio sur. En nuestro país, en un estudio reciente (Villar-Quiles, Matías-Guiu, Ortega, González-Suárez, Oreja-Guevara y Matías-Guiu, 2016) en el que se tuvo en cuenta el mes de nacimiento de 1335 pacientes con EM se observó también un mayor número de nacimiento en los meses de verano que de invierno, sugestivo de una posible influencia de la exposición prenatal al sol.

También en relación con esta idea de la exposición temprana, se han observado diferencias en el riesgo de EM (Ramagopalan et al, 2010; García Carrizo et al., 2011) entre las personas que emigran antes de la adolescencia y las que lo hacen después, adquiriendo en función de la edad bien el riesgo del país de acogida, si llegan al nuevo emplazamiento antes de los 15 años, o manteniendo el nivel de riesgo del país de origen, si se emigra después de esa edad.

Niveles deficitarios de vitamina D, por tanto, podrían afectar en diversa forma en función del ciclo vital en el que se encuentre la persona. De esta manera, en el período prenatal, durante el que se produce un rápido crecimiento del SN, podría verse alterada la expresión de genes a nivel mitocondrial; durante la infancia/adolescencia, sin embargo, la hipovitaminosis D podría afectar a la expresión del HLA-DRB1*15 en el tiempo en que se produce el desarrollo tímico, provocándose así un mayor riesgo de autoinmunidad; mientras que en la edad adulta podría afectarse la regulación de la proliferación de las células T (Becklund et al., 2010 citado por García-Carrizo et al., 2011).

En un estudio estadounidense, se analizó a través de certificados de defunción la posible influencia de la exposición solar en EM, tanto debido al tipo de trabajo como al lugar de residencia (se incluyen 24 estados diferentes con distintas latitudes), de donde se desprende un posible efecto protector de esta exposición a la luz del sol (odds ratio= 0.53, CI,0.48-0.57), que los autores sugieren podría estar mediada bien por la vitamina D, bien por la melatonina, o directamente por un efecto inmunológico directo asociado a la exposición solar (Freedman, Dosemeci y Alavanja, 2000).

Por otro lado, algunos estudios observacionales han constatado niveles séricos de vitamina D más elevados en controles sanos que en personas con EMRR, especialmente durante los meses de verano, con niveles más bajos de calcidiol durante los brotes frente a períodos de remisión (Soilu-Hänninen et al., 2005). También se han encontrado concentraciones menores de calcidiol en formas progresivas en comparación con EMRR (Muris et al., 2015). Asimismo, niveles más bajos de 25(OH)D se han asociado con mayores puntuaciones de EDSS (Shahbeigi et al., 2013).

En un estudio retrospectivo realizado en 2014 con personas con diagnóstico de síndromes clínicos aislados, los niveles séricos de calcidiol por debajo de Pc10/Pc 25 predijeron un mayor riesgo de conversión a EM (Martinelli et al., 2014). Además, en pacientes con EMRR niveles más elevados de vitamina D se asociaron con mayor probabilidad de permanecer libres de brotes (Smolders et al., 2008; Ascherio et al., 2014), mientras que niveles por debajo de 50nmol/L se han relacionado con riesgo dos veces mayor de recurrencias que los niveles por encima de 100nmol/L (Runia et al., 2014).

Mowry y cols. (2012) analizaron RM de más de 400 personas a lo largo de cinco años, concluyendo a través de su análisis que cada 10ng/ml más de calcidiol se asociaba a un 15% menos de riesgo de observar lesiones en T2 y (32% menos si se consideraban lesiones captantes de gadolinio).

Más allá de la posible influencia de la vitamina D, otros investigadores enfatizan también la importancia de otros factores como la grasa corporal (Worstman et al., 2000), el género o la edad. La

latitud podría relacionarse también con la probabilidad de verse infectado por el virus Epstein-Barr, otro de los factores asociados etiológicamente a la EM (Decard et al., 2012).

En conclusión, mientras que los estudios observacionales parecen mostrar una asociación evidente entre los niveles de vitamina D y el riesgo de EM, los datos son menos concluyentes en estudios de tipo experimental, de manera que no está claro que el aumentar a través de suplementos vitamínicos el calcidiol se traduzca en una mejora en las distintas variables asociadas a la EM (Pozuelo-Moyano y Benito-León, 2013; Alharbi, 2015).

3.1.3 Vitamina D y Cognición

La relación entre la vitamina D y la cognición se ha establecido a través de posibles mecanismos de acción de ésta.

Por un lado, debemos señalar que dentro del SNC se han encontrado tanto *receptores de la vitamina D* (VDR -del inglés *Vitamin D Receptor*) como *1- Hidroxilasa* (la enzima responsable de la síntesis de la forma activa de esta vitamina (1,25(OH)₂D₃). Este hallazgo se ha producido tanto en roedores como en humanos, incluyéndose esta presencia en regiones tan fuertemente relacionadas con la cognición como el hipocampo, el córtex prefrontal o el cerebelo (Eyles, Smith, Kinobe, Hewison y Mc Grath, 2005; Anastasiou et al., 2014).

Además, la vitamina D parece funcionar como un *factor neurotrófico*, regulando al alza diversos factores de crecimiento dentro del SNC, entre los que se incluyen el denominado Factor de Crecimiento Nervioso (NGF- del inglés Nerve Growth Factor), las neurotrofinas NT-3 y NT-4, así como el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF- del inglés Glial Derived Neurotrophic Factor) (Brown, Bianco, Mc Grath y Eyles, 2003).

Asimismo, la vitamina D podría proteger de la *degeneración inducida por la inflamación* a través de diversos mecanismos, entre los que se encuentran la inhibición de la producción de algunas citocinas proinflamatorias (Factor de Necrosis Tumoral Alfa, TNF- α ; Interleucina-6, IL-6) y del óxido nítrico que se ha observado in vitro (Lefebvre d'Hellencourt et al., 2003, citado en Anastasiou et al., 2014). Otros estudios, por su parte, han relacionado también la vitamina D con la supresión de la transcripción del precursor de la proteína β -amiloide y con la prevención de la degeneración axonal inducida por ésta (Annweiler, Brugg, Peyrin Bartha y Beauchet, 2014). De forma adicional, la vitamina D parece tener un rol protector en la neuro-degeneración inducida por glucocorticoides (Obradovic, Gronemeyer, Lutz y Rein, 2006).

Por otro lado, algunos estudios de neuroimagen han obtenido correlaciones negativas entre la concentración sérica de 25(OH) D y el volumen de los ventrículos laterales, con diferencias de hasta un 28% en personas con hipovitaminosis D frente a sujetos con niveles normales de vitamina D (Annweiler, Annweiler Montero-Odasso, Bartha y Beauchet, 2014)

La influencia de la vitamina D en la cognición parece ser, además, especialmente importante en estadios evolutivos tempranos. De esta forma, algunos estudios con ratas (Feron et al., 2005) muestran diferencias significativas a nivel de desarrollo cerebral (aumento de ventrículos laterales, proliferación celular incrementada, reducción del grosor cortical) en ratas neonatas de madres con deficiencia de vitamina D3 (1,25-dihidroxitamina D3) frente a controles. Los animales también mostraban una expresión reducida del factor de crecimiento nervioso y del factor neurotrófico derivado de la glia. Estos efectos se mantuvieron estables 10 semanas después en las crías de rata a pesar de ser sometidos a una dieta normalizada. En la misma línea, un estudio anterior (Eyles, Brown, Mackay-Sim, McGrath y Feron, 2003) también concluye que la deficiencia gestacional de vitamina D3 podría tener efectos importantes a nivel del desarrollo cerebral, incluyendo cambios en volumen, forma, proliferación celular y en la expresión del factor de crecimiento.

En los últimos años, algunos estudios longitudinales han asociado niveles séricos de 25-hidroxitamina D por debajo de 20ng/ml (50nmol/L) con una mayor probabilidad de deterioro cognitivo, así como con un mayor riesgo de demencia, incluida la debida a la enfermedad de Alzheimer, a través de diversos mecanismos neurodegenerativos y vasculares (Littlejohns et al., 2014).

En relación a los rendimientos cognitivos, en una revisión reciente acerca de cognición y vitamina D en población general (Van der Schaft, 2013) el 72% - 18 de 25- de los estudios analizados asociaban peores resultados en una o más funciones cognitivas o una mayor frecuencia de demencia en sujetos con niveles bajos de vitamina D, teniendo en cuenta la mayoría de ellos edad, educación, IMC (Worstman et al., 2000) y género. Cuando estos autores limitaron los artículos específicamente a los que tenían en cuenta el efecto de la educación, la proporción de artículos que obtuvo diferencias significativas entre personas con normo e hipovitaminosis pasa del 72% al 87%.

La mayor parte de los artículos (Van der Schaft et al., 2013) que estudian la relación entre cognición y vitamina D, lo hacen a partir de los niveles en sangre de 25-hidroxitamina D 25OHD, considerándolos como una variable continua en sólo el 36% de los casos. Asimismo, ninguno de los estudios revisados por estos autores mostró la existencia de una correlación inversa entre vitamina D y cognición.

Maddock y cols (2014) obtienen una relación curvilínea en recuerdo inmediato de una lista de palabras, en la que niveles muy bajos de calcidiol (por debajo de 25nmol/L), así como valores por encima de 75nmol/L obtendrían peores resultados.

Por otro lado, los escasos trabajos existentes que intentan determinar la utilidad de la administración de vitamina D para mejorar los rendimientos cognitivos arrojan resultados contradictorios. Algunos estudios afirman que sólo se beneficiarían las personas con niveles bajos de vitamina D, hasta alcanzar niveles óptimos. Además, autores como Lin y cols (2013) advierten que el uso de suplementos que combinen vitamina D con carbonato de Calcio podría contrarrestar el posible efecto de la vitamina D.

Finalmente, es necesario señalar que la interpretación y replicación se ve dificultada ya que los diversos estudios utilizan distintas dosis, han usado distintos puntos de corte para definir la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D y las mediciones se han hecho tras diversos periodos de suplementación.

3.1.4 Vitamina D, Cognición y Esclerosis Múltiple

A pesar de que la vitamina D ha sido asociada a la EM desde hace más de cincuenta años (Acheson et al., 1960), en la actual revisión tan sólo se ha encontrado un estudio que verse sobre la posible influencia de los niveles de Calcidiol sobre los rendimientos cognitivos en humanos. Se trata de un trabajo que fue presentado inicialmente en el congreso ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) a finales de 2015 (Darwish et al., 2015), y que ha sido recientemente publicado (Darwish et al., 2017), en el que se comparan los rendimientos cognitivos antes y después de la administración de vitamina D y en el que se obtienen rendimientos basales significativamente más bajos en el test SDMT y en el test breve de memoria visuoespacial en diferido (BVMT, del inglés Brief VisuoSpatial Memory Test), y se pone de manifiesto la existencia de una correlación positiva y significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D en el caso de este último test.

Por otro lado, en un estudio (Tarbali et al., 2016) se somete a ratas adultas a un proceso de desmielinización inducida por toxinas en la región CA1 del hipocampo, para después analizar el efecto de la administración de vitamina D en la conducta de estos animales, evidenciándose mejoras en la memoria espacial (laberintos) de los animales previamente lesionados que recibieron vitamina D más tarde.

3.2 TABACO

3.2.1 Introducción

La Organización Mundial de la Salud considera el consumo de tabaco como la principal causa de muerte evitable en el mundo, estando dicho consumo asociado a la presencia de enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diversos tipos de cáncer, principalmente el pulmonar. Se ha calculado que el fumar reduce en una media de diez años la expectativa de vida de una persona.

Más allá de los ya conocidos efectos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio se ha constatado la toxicidad a nivel cerebral de muchos de los componentes del tabaco (Swan y Lessov-Schlaggar, 2007).

En este sentido, cada vez existe mayor evidencia que considera al hábito tabáquico como un factor de riesgo asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA), al contrario de lo que se señalaba anteriormente en estudios previos que señalaban al tabaco como factor protector sin tener en cuenta la relación con la edad de la EA (existe mayor riesgo de desarrollar la enfermedad cuanto mayor es la persona) y la reducción de la expectativa de vida global de los fumadores respecto de los no fumadores (Durazzo, Mattson y Weiner, 2014).

Del mismo modo, también se ha relacionado al tabaco con otras enfermedades de tipo autoinmune (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide...).

En relación a la EM, como se señalaba con anterioridad en el primer capítulo, el tabaco ha sido también considerado como uno de los principales factores etiológicos de tipo ambiental, junto con el déficit de vitamina D y el virus Epstein Barr. Este punto se desarrolla con mayor profundidad en el siguiente apartado.

3.2.2 Tabaco y Esclerosis Múltiple

La relación entre el tabaco y la EM se lleva estudiando desde hace ya casi cinco décadas (Antonovsky et al., 1968). La mayor parte de los trabajos (Arruti et al., 2015; Salzer et al., 2013) relacionan el consumo de esta sustancia con un mayor riesgo de EM, con una odds ratio entre 1,3 y 1,5 para fumadores frente a no fumadores, siendo este riesgo mayor en los hombres y existiendo un efecto dosis-dependiente, en el que a mayor consumo de tabaco habría un mayor riesgo (García del Carrizo et al., 2011)

A pesar de que, en muchos estudios, los términos prácticamente se equiparan, es necesario diferenciar entre tabaco y nicotina. La nicotina es tan sólo uno de los más de cuatro mil componentes que se han encontrado en el humo del tabaco. Como más adelante veremos, en líneas generales, el tabaco y, en concreto, la conducta de fumar tabaco, se muestra en la investigación como algo más pernicioso que la nicotina administrada de forma aislada. En base a las investigaciones realizadas, la nicotina sería la principal responsable de los efectos psicofarmacológicos y los más inmediatos del tabaco (aumento de la presión sanguínea, aceleración de la tasa cardíaca, efectos gastrointestinales...), ejerciendo asimismo un importante rol en el establecimiento y mantenimiento de la dependencia. Otros componentes como el alquitrán o el monóxido de carbono se asociarían a enfermedades cardiovasculares/pulmonares, derivadas del consumo continuado de esta droga (Redolat-Iborra, Carrasco-Pozo y Simón-Pérez, 1994).

Resulta, por tanto, complicado establecer los mecanismos mediante los cuales el tabaco afecta a la predisposición a padecer EM. Entre los mencionados miles de componentes del tabaco se han señalado a diversas sustancias como “sospechosas”, destacándose a varias: la cianida como posible sustancia neurotóxica desmielinizante; el óxido nítrico (NO) por ser (en modelos animales) un radical libre asociado con daño axonal, y por alterar la permeabilidad de la BHE, lo que podría alterar la entrada de las células T; la acroleína, que ha sido asociada con inmunosupresión y neurodegeneración y el tiocianato, a quien se ha relacionado con toxicidad sobre el nervio óptico.

En el caso de la nicotina, a pesar de que esta sustancia ejerce una importante acción sobre la barrera hematoencefálica, no está claro que su rol sea determinante en el aumento del riesgo de EM (Arruti M. et al., 2015), incluso algunos estudios sugieren cierto efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de esta sustancia (Hedstrom et al, 2013).

Por otro lado, a pesar de este consenso respecto al aumento del riesgo de EM en personas fumadoras, existen muchas sombras aún en relación a otras variables clínicas vinculadas a la enfermedad. De este modo, no está clara la asociación entre el hábito tabáquico y el número de brotes (D’Hooghe, Nagels, Bissay y De Keyser, 2010), al igual que tampoco lo está la relación entre el consumo de esta sustancia y la progresión de la enfermedad (Arruti et al., 2015; Manoucherinia et al., 2013; Handel et al., 2011; Pittas et al., 2009). Algunos estudios han relacionado la conducta de fumar tanto con exacerbaciones de la sintomatología motora tras el consumo como con diferencias en la recuperación de la función visual, así como con una menor calidad de vida (Arruti et al., 2015), mientras que otros han asociado además al tabaco con una mayor probabilidad de

desarrollar formas “malignas” de EM y con un período más corto en la conversión de síndrome clínico aislado a EM (Gholipur et al., 2011; García del Carrizo et al., 2011; Di Pauli et al., 2008), así como mayores puntuaciones en la escala de discapacidad Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Zivadinov et al., 2009), asociándose el inicio temprano del hábito tabáquico (antes de los quince años) con un mayor grado de discapacidad a igual tiempo de evolución de la enfermedad (García del Carrizo et al., 2011).

En un estudio publicado por la revista *Brain* en el año 2013 en el que analizan datos clínicos de 895 pacientes, se evidencia un mayor riesgo en fumadores que en exfumadores de alcanzar puntuaciones de 4 y 6 en la escala EDSS de discapacidad. Los fumadores que habían cesado el consumo tenían un menor riesgo de alcanzar esas puntuaciones, independientemente de si el cese se producía antes o después del diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas entre exfumadores y no fumadores en relación a la EDSS. De esta manera, los autores del estudio apuestan por una asociación entre el consumo regular del tabaco y una mayor progresión de la enfermedad y mayores niveles de discapacidad, mientras que el cese del consumo se asociaría a una progresión más lenta de la misma (Manoucherinia et al., 2013).

En relación con la neuroimagen mostrada por los pacientes fumadores frente a los no fumadores, se ha propuesto (Zivadinov et al., 2009) una correlación entre el tabaco y el número de lesiones activas; el volumen de las lesiones en T1 y T2, y la reducción de la fracción de parénquima cerebral, así como con cambios en el volumen a nivel ventricular. En el estudio realizado por Mowry et al (2012), previamente citado en el apartado anterior sobre vitamina D, también se asoció el hecho de ser fumador con mayor riesgo de nuevas lesiones en T2.

Asimismo, de cara al tratamiento, el consumo de tabaco podría también influir en la respuesta de los pacientes a algunos fármacos utilizados en EM, como el interferon- β y el natalizumab (Hedstrom et al., 2013; 2014).

Por otro lado, el consumo de tabaco se ha asociado también a otros factores fuertemente relacionados con la EM desde el punto de vista etiológico, como son la hipovitaminosis D (Mulligan et al., 2014), el virus Epstein-Barr (Salzer et al., 2014) o los niveles de hormonas esteroideas (Soldin et al., 2011). En este complejo entramado queda, además, pendiente determinar el posible rol del tabaco como factor epigenético en EM (Arruti et al., 2015; García del Carrizo et al., 2011).

3.2.3 Tabaco y Cognición

La nicotina actúa en nuestro sistema nervioso como agonista colinérgico, y ejerce su acción moduladora de la función cognitiva a través de los receptores colinérgicos-nicotínicos que se encuentran en áreas como la corteza prefrontal, la formación amígdala-hipocampo o el núcleo accumbens. Estas vías colinérgicas han sido relacionadas con memoria y procesamiento de la información (Rubboli et al., 1994, Paterson y Nordberg, 2000).

Los receptores colinérgico-nicotínicos se componen de dos tipos de sub-unidades: alfa (α 2-10) y beta (β 2-4) (Newhouse, Potter y Singh, 2004). Los receptores α 4 y 7, así como el β 2, hallados en el hipocampo ventral y la amígdala basolateral, se han asociado con el funcionamiento de la denominada memoria de trabajo (Levin, McClernon y Rezvani, 2006).

Desde que inhalamos el humo del cigarrillo, la nicotina tarda unos 10 segundos en alcanzar nuestro cerebro, siendo además uno de los pocos agonistas colinérgicos que son capaces de atravesar la BHE con facilidad. Tras alcanzar el cerebro permanece allí unos 15-20 minutos (vida media estimada en sujetos fumadores) hasta que se distribuye a otros tejidos corporales. El incremento de los niveles de nicotina en plasma afecta a las concentraciones de noradrenalina, vasopresina, beta-endorfina, acetilcolina y cortisol, alterando asimismo la transmisión gabaérgica en el hipocampo, incluso, a dosis altas, puede llegar a afectar a los niveles de hormona del crecimiento y de prolactina.

En relación a la cognición, la literatura científica sugiere un efecto diferencial en función de la administración aguda de nicotina frente a la que se realiza a largo plazo, con resultados controvertidos.

Por un lado, diversos estudios sugieren el rol “potenciador” a nivel cognitivo cuando la nicotina se administra de forma aguda (intranasal), afectando favorablemente a la atención simple (alerta, orientación) memoria episódica y memoria de trabajo (Myers, Taylor, Salmeron, Waters y Heisman, 2013; Heishman, Kleykamp y Singleton, 2010; Swan y Lessov-Schlaggar, 2007; Mendrek et al., 2006). Este efecto a nivel atencional es el que mejor se ha documentado, pudiendo estar los efectos beneficiosos sobre el aprendizaje y la memoria “contaminados” por esta mejoría a nivel atencional (Newhouse, Potter y Singh, 2004). De este modo, la administración aguda de nicotina provocaría una reducción de la actividad cerebral global, la activación de áreas prefrontales, tálamo y sistemas visuales, y una mayor concentración dopaminérgica en el núcleo accumbens/estriado ventral; mientras que la exposición crónica a esta sustancia conduciría a una menor actividad de la monoaminoxidasa (MAO) A y B en ganglios basales, así como una menor disponibilidad de los receptores nicotínicos α 4 β 2 en tálamo y putamen (Swan y Lessov-Schlaggar, 2007).

Una crítica frecuente a muchos de estos estudios es que, con frecuencia, comparan los rendimientos cognitivos de personas fumadoras en período de abstinencia frente a los rendimientos de estas mismas personas fumando tras dicho período, confundándose así los posibles efectos del tabaco sobre la cognición con los provenientes de la resolución del período de abstinencia (Lborra, Pozo y Perez, 1994). Así, se ha observado una disminución en los rendimientos obtenidos en tareas relacionadas con el mantenimiento/actualización del sistema ejecutivo central (paradigma N-back) asociados a un período de abstinencia mayor a 12h en personas con una dependencia tabáquica moderada (15-40 cigarrillos/día) (Mendrek et al., 2006).

Desde el ámbito más ligado a la Epidemiología se ha evidenciado asociación entre el tabaquismo y un mayor riesgo de demencia (vascular, enfermedad de Alzheimer), así como con algunos cambios a nivel cerebral (atrofia, infartos silentes e hiperintensidades de la sustancia blanca); también se ha relacionado al hábito tabáquico con una mayor velocidad en la progresión del declive cognitivo en áreas como el funcionamiento ejecutivo o la memoria auditivo-verbal sin que, una vez más, se conozcan completamente los procesos subyacentes (Swan y Lessov-Schlaggar, 2007; Durazzo, Mattsson y Weiner, 2014). En este sentido, se han propuestos diversos mecanismos a través de los que el tabaco causaría este daño, entre los que se encuentran el estrés oxidativo, la inflamación y los procesos ateroscleróticos (Swan y Lessov-Schlaggar, 2007). En esta misma línea, en población anciana, el fumar de forma continuada se ha relacionado con un mayor riesgo de déficits cognitivos, mayor progresión del deterioro existente y un aumento del riesgo de demencia, posiblemente a través de mecanismos relacionados con lo cardiovascular (Chamberlein et al, 2012).

En un metanálisis reciente, los autores (North, Palmer, Lewis et al., 2015) concluyen que los análisis observacionales muestran peores rendimientos tanto físicos como cognitivos en personas que son o han sido fumadoras (Aleman et al., 2005). En este estudio se evidencian diferencias en los resultados alcanzados en diversas pruebas (en tareas de velocidad de búsqueda visual; de inteligencia fluida, Test AH4 de Heim; y de inteligencia cristalizada, Mill Hill de Raven) entre fumadores y no fumadores, sin que se observe significación estadística, sin embargo, en las diferencias en tareas de fluencia verbal (semántica o fonológica). Los estudios apuntan sobre todo a mayores déficits en memoria verbal y velocidad de procesamiento de la información, mediados estos efectos por la edad y el genotipo de la alipoproteína E (APOE) (Swan y Lessov-Schlaggar, 2007).

En relación a la exposición temprana, dentro del campo experimental, se han evidenciado cam-

bios permanentes a nivel hipocampal en ratas expuestas a nicotina durante su “adolescencia” (Trauth, McCook, Seidler y Slotkin, 2000).

También en este sentido, asociado a la posible neurotoxicidad de la exposición temprana a nicotina, en niños, existe cierta evidencia de que el uso de nicotina “medicinal” puede provocar alteraciones en el neurodesarrollo, de forma añadida a la ya conocida constatación de la importante transcendencia del mantenimiento del hábito tabáquico en madres durante el embarazo (unos 200 g. menos de peso al nacer en promedio, menores rendimientos en la niñez en funciones relacionadas con memoria visuoespacial y verbal y memoria de trabajo (Jacobsen et al., 2005). Además, en otro estudio del mismo año (Yolton et al., 2005) en el que se comparaban niños expuestos y no expuestos al humo del tabaco (n= 5683) se vió una relación inversa entre los niveles de cotinina y los rendimientos en lectura, matemáticas y razonamiento visuoespacial (no para memoria de trabajo), incluso en niveles muy bajos.

Del mismo modo, se han evidenciado también diferencias entre adolescentes (14 a 18 años) fumadores y no fumadores en memoria de trabajo y memoria verbal, siendo mayores las diferencias cuanto antes se iniciase la conducta de fumar (Jacobsen et al., 2005).

Asimismo, un estudio epidemiológico realizado con más de 20000 militares varones israelíes de 18 años concluye que las personas fumadoras obtienen peores rendimientos cognitivos en comparación con los que nunca han fumado y, añaden, además, diferencias en inteligencia comparando hermanos que comenzaron a fumar entre los 18 y los 21 años versus hermanos no fumadores (Weiser, Zarka, Werbeloff, Kravitz y Lublin, 2010).

Chamberlein et al. (2012) realizaron también un estudio con jóvenes de 18 a 29 años, en el que obtienen mejores rendimientos en no fumadores en tareas relacionadas con atención sostenida, memoria visuo-espacial y planificación, y evidenciando cierta correlación entre la cantidad de tabaco fumado y la (peor) ejecución en tareas relacionadas con atención sostenida y memoria de trabajo visual.

En relación a los efectos de la exposición indirecta, algunos autores (Chen, Hu, Orton, Li-Chen y Wei, 2013) plantean que el ser fumador pasivo constituiría también un factor de riesgo importante para el deterioro cognitivo en personas mayores.

En definitiva, las distintas investigaciones publicadas sobre el tema arrojan conclusiones diferentes. En cualquier caso, es necesario señalar que los resultados diferenciales de los diversos estudios podrían estar modulados por diferencias en el diseño de los mismos, en relación a variables

de tipo farmacológico (dosis administrada, vía de administración, uso de tabaco o nicotina, período de abstinencia), interpersonales (ej. género, variables de personalidad, posibles déficit cognitivos previos-ej. en el caso de que los sujetos a estudio sean personas con un diagnóstico de esquizofrenia) y relativas al tipo y número de tarea/s utilizada/s y su dificultad. (Jasinska, Zorick, Brody y Stein, 2014; Newhouse, Potter y Singh, 2004).

3.2.4 Tabaco, Cognición y Esclerosis Múltiple

En la revisión realizada apenas se han encontrado investigaciones que incluyan el estudio de la relación entre tabaco, cognición y esclerosis múltiple.

Por un lado, se pone de manifiesto una elevada presencia de fumadores en un estudio retrospectivo (Staff, Lucchinetti y Keegan, 2009) en el que se analizaron pacientes con afectación cognitiva grave (afectación severa de actividades instrumentales) en ausencia en aquel momento de otros síntomas neurológicos, partiendo de una muestra inicial de 549 pacientes que cumplieran con las condiciones diagnóstico de EM y deterioro cognitivo. Se observa que un 67% tenía historia de consumo de tabaco mientras que, según estos autores, en población estadounidense fumaría sólo un 19% de la población general. Además, el 93% de estas personas consumían tabaco en el tiempo en el que se diagnostica la enfermedad. Se concluye una posible sobrerrepresentación del tabaquismo en pacientes con estas características y proponiendo el consumo de tabaco como un posible factor de riesgo modificable.

Por otro lado, más recientemente, Özcan y cols (2014) comparan, al igual que en el presente estudio, dos grupos, por un lado pacientes con EM considerados grandes fumadores (por encima de 10 pack years) y, por otro, personas con este mismo diagnóstico pero no fumadoras. A pesar de que se observa cierta tendencia en los datos, no se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos considerando los tests de forma aislada. Sin embargo, sí se observa significación al comparar en las dos condiciones la existencia de deterioro cognitivo (definida como puntuaciones por debajo de Pc5 en al menos dos de las pruebas), de manera que un 60% de los pacientes fumadores estudiados podían ser asignados a la condición deterioro cognitivo, frente a un 29% de los no fumadores.

SEGUNDA PARTE

ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 4

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.1. Objetivo general

Estudiar las características de los rendimientos cognitivos de los pacientes con EM y determinar el papel que en éstos desempeñan dos grandes factores ambientales asociados a EM: los niveles basales de Calcidiol y el consumo elevado de tabaco.

4.1.2. Objetivos específicos

- **Objetivo específico 1:** Estudiar las características de los rendimientos cognitivos en pacientes con EM (Complejo Hospitalario de Navarra-Pamplona), teniendo en cuenta la posible influencia de variables demográficas y clínicas propias de la enfermedad.
- **Objetivo específico 2:** Determinar el papel que desempeñan los niveles de Calcidiol sobre los rendimientos cognitivos en personas con un diagnóstico de EM.
- **Objetivo específico 3:** Determinar el papel que desempeña el consumo elevado de tabaco sobre los rendimientos cognitivos obtenidos en pacientes con EM.

4.2 HIPÓTESIS

4.2.1 Hipótesis relacionadas con el objetivo específico 1

- **Hipótesis 1:** Los pacientes con EM obtendrán puntuaciones significativamente inferiores a

lo esperable en flexibilidad cognitiva, resolución de problemas, planificación, control de impulsos, inhibición y razonamiento abstracto, en relación a su grupo normativo.

- **Hipótesis 2:** Los pacientes con diagnóstico de EM obtendrán puntuaciones significativamente por debajo de lo esperado en función del grupo de referencia (edad/nivel educativo) en atención, concentración, velocidad perceptiva, grafomotora y organización perceptiva.
- **Hipótesis 3:** Los pacientes con diagnóstico de EM obtendrán puntuaciones significativamente por debajo de lo esperado en los diferentes componentes del área mnésica evaluados.
- **Hipótesis 4:** Las personas con EM obtendrán rendimientos significativamente inferiores a lo esperado por edad y nivel educativo en tareas de fluencia verbal, fonológica y semántica.

4.2.2 Hipótesis relacionadas con el objetivo específico 2

- **Hipótesis 5:** Niveles basales de hipovitaminosis D (Calcidiol) se relacionarán con un peor rendimiento a nivel cognitivo.

4.2.3 Hipótesis relacionadas con el objetivo específico 3

- **Hipótesis 6:** Los pacientes con un diagnóstico de EM considerados “grandes fumadores” (más de 10 paquetes-año) obtendrán peores rendimientos cognitivos que aquellos que no fuman y nunca lo han hecho.

CAPÍTULO 5

METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño realizado es de tipo observacional transversal.

5.2 PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

5.2.1. Población de estudio

Personas con un diagnóstico de EM, atendidas en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Complejo Hospitalario de Navarra (Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea).

5.2.2. Muestra y criterios de inclusión/exclusión

La muestra total está formada por 212 sujetos, con edades comprendidas entre los 17 y los 79 años de edad, que accedieron de forma voluntaria a formar parte de este estudio a través de la firma de un consentimiento informado.

- ***Criterio de inclusión:*** Haber sido diagnosticado de EM por los neurólogos de la unidad de Esclerosis Múltiple del Complejo Hospitalario de Navarra.
- ***Criterios de exclusión:*** Encontrarse en fase de brote (debe haber transcurrido al menos tres meses desde el último brote); alteración neurológica/médica añadida de posible relevancia a nivel cognitivo; lengua materna distinta al castellano y/o evidenciarse consumo de tóxicos en el momento de la evaluación.

Por no ajustarse a estos criterios fueron excluidos un total de 22 sujetos.

5.2.2.1 Submuestra comparación niveles séricos de Calcidiol (normovitaminosis D frente a hipovitaminosis D).

- **Criterio de inclusión:** Analítica de sangre reciente, realizada en los laboratorios del Complejo Hospitalario de Navarra, en la que consten niveles séricos de Calcidiol.
- **Criterios de exclusión:** Se descartan aquellos pacientes que toman algún tipo de suplemento vitamínico que incluya la vitamina D o tengan prescripción de éste, las personas en las que consta una hipovitaminosis D previa y aquellas con analíticas de sangre que se alejan tres o más meses de la fecha de evaluación.

De esta manera, se obtiene una muestra final de 83 personas.

Por otro lado, se ha considerado como punto de corte para determinar la presencia de normo/hipovitaminosis 20ng/ml, el propuesto por el Instituto de Medicina (IOM, Institute of Medicine) en el año 2011 (Ross et al., 2011), que es también el criterio utilizado en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

En base a esto, un total de 31 personas fueron asignadas a la condición Hipovitaminosis (menores o iguales que 20ng/ml), mientras que 52 se asignaron a Normovitaminosis (por encima de 20ng/ml).

5.2.2.2 Submuestra comparación grandes fumadores/no fumadores.

Se preguntó a todos los pacientes de la muestra inicial acerca de hábitos tóxicos, incluyendo el tabaco. Para establecer una adecuada comparación se consideraron dos grupos.

El primer grupo, “no fumadores”, lo conformaban las personas que no fumaban en el momento de la evaluación y que nunca habían fumado. Para el segundo grupo, “fumadores” se seleccionó a las personas fumadoras con 10 o más “paquetes-año” (“*pack-year*”), definido éste como la cantidad de paquetes fumados al día multiplicado por el número de años durante los que se ha fumado esa cantidad, lo que en definitiva sería el número de años que el sujeto ha pasado fumando un paquete diario. La fórmula para calcular el número de “*pack-year*” es la siguiente: se multiplica el número de cigarros que fuma al día la persona por el número de años que lleva fumando y se divide el resultado entre 20 cigarrillos (contenido habitual de un paquete de cigarros).

De esta forma, se excluyen 85 pacientes que no pertenecen a ninguna de las dos condiciones,

quedando constituida la submuestra por 127 personas, de las que 46 se consideraron “fumadoras” y 81 fueron consideradas como “no fumadoras”.

5.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

5.3.1 Batería Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, BRB-N

Fue creada en el año 1990 por Rao, en colaboración con el grupo de estudio de la National Multiple Sclerosis Society. Es la prueba más ampliamente utilizada en EM, principalmente en investigación, y ha sido traducida y adaptada a numerosos idiomas. En varios países, entre los que se incluye España, se dispone también de baremos normativos (Sepulcre et al., 2006) y de formas paralelas que permiten una evaluación repetida minimizando el efecto de la práctica. Esta batería ha sido considerada un buen gold standar para la evaluación en EM (Morrow et al., 2010).

En este estudio se ha utilizado la versión A de la batería en español. Los valores de sensibilidad y especificidad estimados son del 71% y el 94% respectivamente. Está compuesta por las siguientes pruebas:

– Selective Reminding Test (SRT)

Se trata de una prueba que intenta evaluar memoria episódica verbal a través del aprendizaje de una lista de palabras a lo largo de seis ensayos. En el primer ensayo se leen las doce palabras al sujeto, una cada dos segundos, tras lo que se le pide que intente evocar el mayor número de ellas posible, sin importar el orden. En el segundo ensayo, y sucesivos, el evaluador tan sólo lee en voz alta las palabras que no se han evocado. Es posible finalizar la prueba antes del sexto ensayo si la persona recuerda las doce palabras en dos ensayos consecutivos. Tras la administración de otras tres pruebas de esta batería (15 minutos después) se vuelve a pedir al sujeto la recuperación de estas palabras. Esta prueba permite obtener tres índices: uno relacionado con el almacén a largo plazo (SRT-S- del inglés “Long Term Storage”), otro con la consolidación de ese aprendizaje (SRT-R- del inglés “Long Term Retrieval”) y un tercero relacionado con el recuerdo diferido (SRT-D- del inglés “Delayed Recall”). La puntuación en los dos primeros índices puede variar entre 0 y 72, mientras que en el recuerdo diferido pueden obtenerse entre 0 y 12 puntos (uno por palabra recuperada).

– **10/36 Spatial Recall Test (SPART)**

Evalúa la capacidad de aprendizaje y memoria a largo plazo visuoespacial. Para ello se utilizan dos tableros de 6x6 casillas, uno de los cuales tiene situados 10 puntos redondos en color negro formando un patrón determinado. Se muestra ese tablero al sujeto durante diez segundos y, a continuación, se retira para colocar delante de la persona evaluada el segundo tablero, en blanco. Se le entregan diez fichas negras, de forma, color y forma similares a las mostradas y se insta a la persona a colocarlas formando el mismo patrón mostrado. Se repite el procedimiento a lo largo de tres ensayos y, quince minutos más tarde, se realiza un nuevo ensayo de recuerdo en diferido. Se suman las fichas colocadas en la posición correcta a lo largo de los tres ensayos de aprendizaje (índice denominado SPART) y en el de recuerdo diferido (SPART-D). La puntuación que puede obtenerse en esta prueba va de 0 puntos, si el sujeto no consigue colocar en su lugar ninguna ficha a lo largo de los tres ensayos, a 30 puntos, si es capaz de reproducir la posición exacta de las diez fichas en los tres ensayos.

– **Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1973)**

Es un test destinado a la detección de posibles disfunciones cerebrales en niños y adultos, que mide velocidad de procesamiento de la información visual, velocidad grafomotora y atención. Puede realizarse de forma escrita u oral. Consiste en convertir símbolos con formas geométricas en números, en función de una clave preestablecida que se muestra al sujeto durante toda la prueba en la parte superior de la hoja de la prueba. Inicialmente se realizan junto con la persona evaluada los tres primeros ítems de ejemplo, después el sujeto completa el resto de ejemplos, mientras el evaluador comprueba que se ha comprendido de forma adecuada la instrucción, corrigiendo si fuera necesario. Tras realizar los ejemplos, se procede a la aplicación de la prueba, durante 90 segundos. La puntuación total la conforman el número de aciertos en total menos el número de errores, hasta un máximo de 110. Es una prueba que cuenta con buenos resultados de sensibilidad (0.91) y especificidad (0.60) por sí sola en la evaluación de los rendimientos cognitivos en EM (Schependom et al., 2014).

– **Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3)**

Fue desarrollada inicialmente por Gronwall y Wrigton en el año 1974, y desde entonces se ha usado ampliamente en la evaluación de distintas afecciones neurológicas. Los resultados se

relacionan principalmente con memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información auditiva, así como con habilidad para el cálculo y flexibilidad cognitiva (Vanotti, 2008). La persona evaluada debe sumar en voz alta dígitos del uno al nueve que se muestran de forma oral, de forma que la adición se produce entre los últimos dos números que el sujeto oye (se sumarían la segunda cifra y la primera, la tercera con la segunda, la cuarta con la tercera...). En la versión utilizada en este estudio los dígitos se presentan al evaluado a razón de un número cada tres segundos (PASAT-3). La puntuación total es el número de sumas realizadas de forma correcta a lo largo de tres minutos. En pacientes con EMRR, esta prueba consigue una sensibilidad del 74% y una especificidad del 65% (Rosti, Hämäläinen, Koivisto y Hokkanen, 2007), habiéndose asociado a la baja especificidad tanto la ansiedad de ejecución como la habilidad matemática.

– Word List Generation (WLG)

Evalúa fluencia verbal, memoria semántica, atención y funcionamiento ejecutivo. La persona evaluada debe evocar el mayor número de palabras pertenecientes a una categoría dada (frutas y hortalizas) durante 90 segundos. La puntuación la constituye el número total de palabras, excluyendo categorías supraordinadas (ej. “frutos secos”) y subordinadas (ej. especies de tomate).

5.3.2 Pruebas complementarias de fluencia verbal

Además de la de “Frutas y Hortalizas de la batería BRB-N, se han añadido otras tres subpruebas, propuestas por Duque y colaboradores (2012) en su batería de evaluación de EM: “Animales” para fluencia verbal semántica; “*Palabras que comienzan con P*” y “*Palabras que no contengan la E*” para evaluar fluencia verbal fonológica, con consigna directa e indirecta. En los tres casos se conceden sesenta segundos al sujeto para la evocación. Al igual que en el caso anterior, se excluyen para “animales” las palabras que pertenecen a categorías supraordinadas (ej. “pájaros”, “peces”) y subordinadas (ej. “pastor alemán”, “labrador”). En las pruebas de fluencia verbal fonológica no se admiten nombres propios, ni los derivados de una palabra ya evocada (ej. decir “pintor”, “pintura”, “pintar”... contaría como un único acierto).

5.3.3 Trail Making Test A y B (Reitan, 1992)

Se trata de una prueba propuesta para evaluar diversos componentes de la atención, velocidad de procesamiento de la información y flexibilidad cognitiva. Consta de dos partes, en la primera (TMT-A) se pide a la persona que evaluamos que vaya ordenando veinticinco números distribuidos de forma aleatoria en una hoja, de menor a mayor, trazando una línea (del número 1 al 2, de ahí al 3, desde el 3 al 4...), y que lo haga de la forma más rápida posible, intentando no equivocarse y no levantar el lápiz del papel. En la segunda parte de la prueba (TMT-B), se incluyen letras además de números, y se le indica al sujeto que debe ir alternando en el trazo número y letra, los números de menor a mayor y las letras en orden alfabético (del 1 se trazaría una línea a la letra A, de ahí se iría al 2, de allí a la B, al 3... etc...). En ambas partes se registra el tiempo que invierte la persona hasta llegar al último ítem y se le da la consigna de intentar realizar la tarea en el menor tiempo posible, intentando no equivocarse. La puntuación de la prueba la constituyen el número de segundos empleados hasta la finalización de ambas tareas, por separado (TMT-A y TMT-B).

5.3.4. Torre de Londres (Culbertson y Zillmer, 2005)

Evalúa principalmente funcionamiento ejecutivo: resolución de problemas, planificación control de la inhibición, flexibilidad cognitiva y razonamiento abstracto. Guarda cierta similitud con la Torre de Hanoi, pero en este caso se utilizan dos soportes iguales de madera (uno para el examinador y otro para la persona evaluada), con tres palitos de distinto tamaño insertados de forma equidistante en ellos, de manera que permitan introducir una, dos o tres cuentas de colores (azul, rojo y verde). La tarea consiste en reproducir los modelos colocados por el examinador de manera que los dos soportes queden con las cuentas situadas de igual forma, intentando llegar a esa posición en el menor número de movimientos posible.

Además, hay dos reglas fundamentales: no se pueden mover dos cuentas de forma simultánea (hay que moverlas de una en una) y no pueden colocar en un palito más cuentas de las que éste tolera (una, dos y tres respectivamente). Para este estudio se han tenido en cuenta tanto el número total de movimientos como el tiempo total invertido, medido en segundos, a lo largo de los ítems del test, en los diez ítems de dificultad creciente presentados (límite 120 segundos y 20 movimientos por ítem).

5.3.5. Escala HADS de Depresión y Ansiedad (Zigmond y Snaid, 1983; adaptada Bulbena y Barrios, Tejero, 1986)

Es una herramienta compuesta por 14 ítems, y que permite detectar sintomatología ansioso-depresiva de relevancia clínica en un medio hospitalario no psiquiátrico. Se ha escogido este instrumento ya que excluye síntomas somáticos (pérdida de apetito, insomnio, fatiga...) que pueden solaparse con síntomas en EM. Consta de dos subescalas (ansiedad y depresión) de 7 ítems cada una, que se presentan de forma intercalada. El formato de respuesta es el de una escala tipo Likert, que va de 0 a 3, en el que los pacientes tienen que describir cómo se han sentido durante la última semana. La subescala de depresión está muy centrada en el concepto de anhedonia. Para cada una de las subescalas, ansiedad y depresión, se considera una puntuación normal de 0 a 7, de 8 a 10 dudoso y por encima de 10 como indicativo de la existencia de dificultades de relevancia clínica.

5.3.6 Escala Expanded Disability Status Scale (EDSS):

Aplicada por el neurólogo referente antes de derivar al paciente a la evaluación neuropsicológica.

5.4 PROCEDIMIENTO

Los sujetos que componen la muestra fueron derivados por los especialistas del servicio de Neurología del Complejo Hospitalario de Navarra, en su mayoría provenientes de la Unidad de Esclerosis Múltiple de este mismo servicio. De esta manera, los neurólogos derivaron a los pacientes y éstos fueron citados a través de los administrativos del control de Neurología. Las evaluaciones se realizaban, tras la derivación, con la mayor brevedad posible, generalmente en un plazo inferior a una-dos semanas tras la consulta con Neurología.

Previamente se llevaba a cabo una revisión de la historia clínica informatizada del Servicio Navarro de Salud para intentar recoger la mayor parte de los datos clínicos posibles (última puntuación en la escala EDSS, fenotipo de la enfermedad, brotes recientes...).

La información que permitió aplicar los criterios de exclusión “presencia de brotes/enfermedades médicas de relevancia” se obtuvo, a través de la entrevista, y de la historia clínica del paciente.

Antes de la evaluación se explicaba a los pacientes el motivo de la misma, la posibilidad de participar en el estudio, se entregaba una hoja de información sobre éste y, si mostraban conformidad,

se procedía a la firma de la hoja de consentimiento informado (aprobado por el comité de ética del Complejo Hospitalario de Navarra).

Todos los pacientes fueron evaluados por la misma persona (la autora de este trabajo) y en condiciones ambientales similares, realizándose siempre las pruebas en uno de los despachos del centro de especialidades Príncipe de Viana de Pamplona, con frecuencia en la consulta de Neuropsicología (305) de este edificio.

Cada entrevista/evaluación tuvo una duración de entre 60-90 minutos, proporcionándose al final de la misma los resultados de la evaluación al paciente. Asimismo, con posterioridad, se redactaba un informe con las conclusiones, que pasaba a formar parte de la historia clínica informatizada de cada paciente, incluyéndose en éste datos complementarios: aspectos cualitativos de la ejecución, resultados de pruebas adicionales (aplicadas tras el protocolo) o de entrevistas con informantes de relevancia para el paciente; con ello se intentó, al margen de esta investigación, dotar también de significado clínico a la evaluación, sin perjuicio de los datos obtenidos en el presente estudio.

Los datos de los pacientes que firmaron el consentimiento informado fueron incluidos progresivamente en una matriz de datos, a través del programa Excel, que luego se exportó al SPSS versión 20.0 para su posterior análisis estadístico.

El ajuste a la normalidad de las distintas variables a estudio se determinó a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y de la inspección visual de la gráfica de distribución. Para comprobar la condición de homocedasticidad se utilizó la prueba de Levene.

Para determinar las relaciones entre variables se utilizaron diversas pruebas en función de las características de las mismas: Chi-cuadrado para variables categóricas, y en el caso de variables cuantitativas bien la prueba t de Student ante distribuciones normales de las variables, bien U de Mann-Whitney o test Kruskal-Wallis en caso contrario.

Se utilizaron, además, análisis de la covarianza en los casos en los que fue necesario controlar la posible influencia de variables añadidas. Asimismo, se utilizaron coeficientes de correlación para comprobar la existencia de posibles relaciones lineales entre las variables a estudio. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valores p inferiores a .05.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS

6.1 INTRODUCCIÓN

La muestra inicial estaba formada por 234 pacientes, de los que se excluyen 22 por no cumplir los criterios de inclusión. Los pacientes fueron evaluados durante los meses de Febrero (2014) a Marzo (2015).

En base a los objetivos expuestos en el plan de investigación, se describirán inicialmente las características de la muestra, comparando después los rendimientos obtenidos durante la evaluación con los baremos disponibles en función de las pruebas: el manual de Culbertson y colaboradores para el test Torre de Londres (2005), los baremos propuestos por Periañez et al. para el Trail Making Test (2007), la propuesta de Duque y colaboradores para las pruebas complementarias de fluencia verbal (2012) y los baremos propuestos en el artículo de Sepulcre y colaboradores (2006) para las subpruebas que componen la batería BRB de Rao.

Más tarde se analizarán los resultados en función de las distintas variables, demográficas y clínicas.

De cara al segundo objetivo propuesto, se han seleccionado dos submuestras, dentro de los pacientes que cuentan con análisis realizado reciente (en relación a la fecha de la evaluación neuropsicológica) de los niveles séricos de Calcidiol, para proceder después a la comparación entre los rendimientos cognitivos de las personas con hipo- y normovitaminosis D. Se excluyen personas que se encontraban en tratamiento con suplemento de vitamina D y personas en las que se detectó una hipovitaminosis previa a la normovitaminosis actual. Se tiene en cuenta además la influencia de otras variables demográficas y clínicas en los resultados obtenidos.

Por último, para el tercer objetivo, se selecciona otra submuestra en la que se han comparado pacientes grandes fumadores (más de 10 “pack-year”) frente a los que no fuman y nunca lo han

hecho. Al igual que en el objetivo anterior, también aquí se consideran variables demográficas y clínicas.

6.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

6.2.1 Variables demográficas

De los 212 sujetos incluidos, 148 eran mujeres (69.81% del total) y 64 (30.19%) eran varones (Fig. 2). La edad media de los participantes fue de 46.54 años (desviación típica: 11.68), con un rango de edad comprendido entre los 17 y los 79 años.

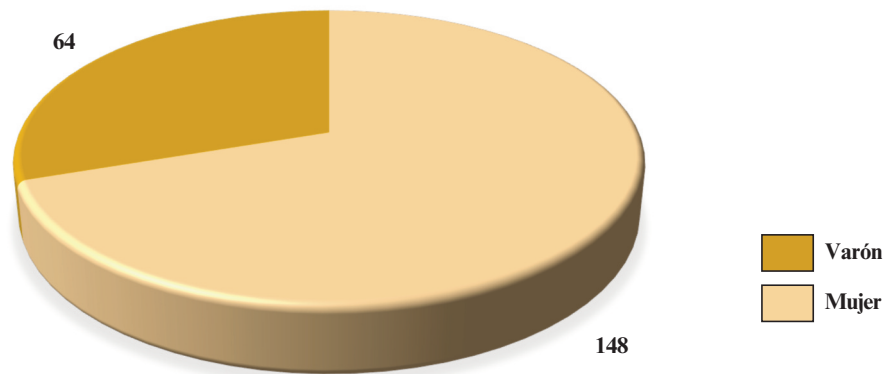


Fig 2 Distribución por género de la muestra

En relación a la situación laboral (Fig. 3), se declararon activos el 48.6% (103) de las personas, mientras que el 51.4% restante (109) no se encontraba trabajando; en el momento de la evaluación, 21 de estas personas tenían 65 o más años

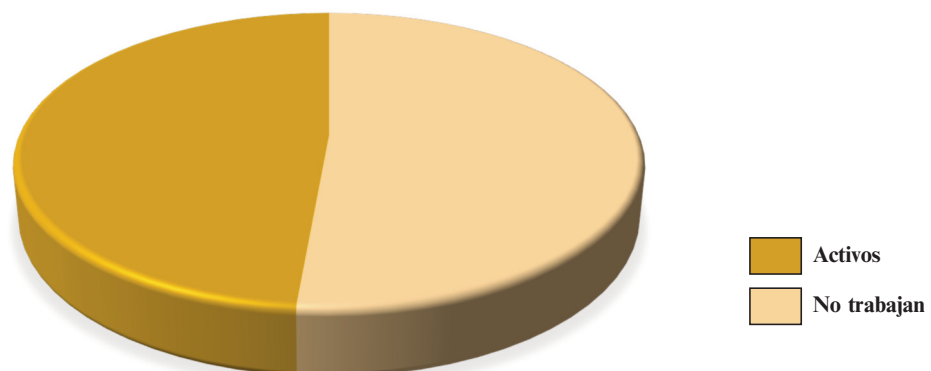


Fig 3 Situación laboral en el momento de la evaluación

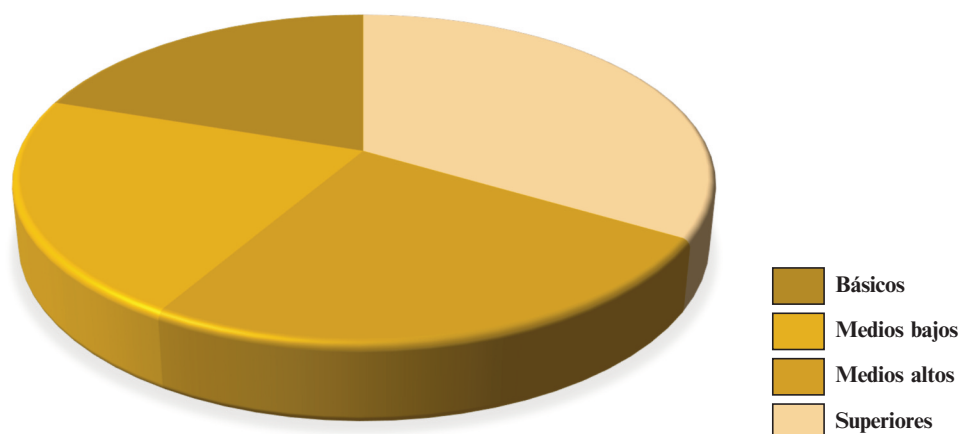


Fig 4 Nivel educativo de la muestra estudiada

Respecto del nivel educativo de la muestra (Fig.3), el grupo más numeroso lo conforman los sujetos con estudios superiores (más de 17 años de educación formal), 71 personas, algo más de un tercio del total de la muestra (33.49%); le siguen por frecuencia el grupo de personas con estudios medios altos (13 a 16 años de formación), 53 personas (25%), seguidos de las que han cursado estudios medios bajos (9-12 años), 46 personas (21.7%); siendo el subgrupo menos numeroso el de estudios básicos (menos de 9 años), con 42 personas (19.81%). En la tabla 1 se muestra la distribución en base a edad y nivel educativo, conforme a lo propuesto por Sepulcre et al. (2006)

Tabla 1. Distribución de los sujetos por edad y nivel educativo

Educación	< 35 años	35-49	> 49	Total
Nivel Básico (≤ 8 años)	2	10	30	42
Nivel medio-bajo (9-12 años)	9	23	14	46
Nivel medio-alto (13-16)	12	22	19	53
Nivel superior (≥ 17)	12	40	19	71
Total	36	86	90	212

6.2.2 Variables clínicas

Utilizando la última clasificación propuesta por Lublin (2014), 164 de los pacientes (77.4%) se englobarían dentro de formas remitentes-recurrentes, mientras que los 48 pacientes restantes (22.6%) tendrían formas progresivas de la enfermedad (Fig. 4).

La media de años de evolución de la enfermedad en la muestra estudiada desde el diagnóstico hasta la fecha de la evaluación es de 11.50 años (desviación típica: 8.160; rango: 1-46; mediana: 9.00).

En relación a los niveles de discapacidad, determinados previamente por los neurólogos de referencia a través de la escala EDSS (0-10), la puntuación media es de 2.38 (desviación típica: 2.32; rango: 0-8; mediana: 1.50). La figura 5 muestra la distribución de la muestra respecto de la EDSS agrupada en intervalos.

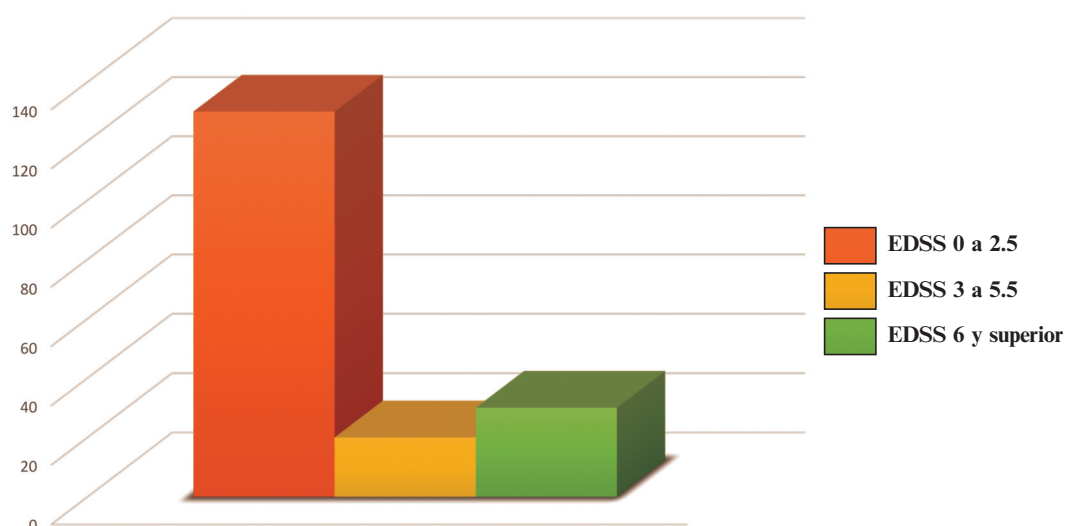


Fig 5 Distribución de los sujetos de la muestra en relación a la EDSS agrupada

6.2.3 Rendimientos en los tests neuropsicológicos

En la siguiente tabla (Tabla 2) podemos ver los resultados obtenidos en las distintas pruebas por los pacientes que componen la muestra total.

Tabla 2 .Resultados evaluación neuropsicológica de la muestra total

Test	N	I.C 95%		Media	D.T.	Rango	Mediana
		Lím. inf.	Lím sup.				
SRTS	212	45.19	48.88	47.03	13.644	0/71	49.50
SRTR	212	36.96	40.94	38.95	14.704	0/71	41.00
SRTD	212	8.75	9.41	9.08	2.416	1/12	10.00
SPART	212	19.75	21.24	20.50	5.499	5/30	20.00
SPARTD	212	7.11	7.72	7.42	2.262	0/10	7.00
SDMT	206	41.75	45.69	43.72	14.342	5/75	46.00
PASAT	186	44.63	48.03	46.34	11,831	11/60	49.00

Frutas y verd	212	24.47	26.13	25.30	6,144	8/42	26.00
Animales	212	21.51	23.23	22.37	6.353	5/39	22.00
P	212	15.84	17.45	16.65	5.942	0/33	17.00
NoE	212	12.19	13.46	12.83	4.697	1/26	14.00
TMTA	201	39.46	47.25	43.35	27.992	16/229	36.00
TMTB	188	79.73	95.44	87.59	54.562	34/480	70.50
TOLSEG	183	227.34	252.27	239.80	85.471	73/558	224.00
TOLMOV	183	30.14	42.40	36.27	42.029	0/530	30.00

Utilizando los baremos propuestos por Sepulcre et al. (2006) para población española en la muestra evaluada, obtenemos los siguientes resultados (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de la muestra respecto de los baremos propuestos por Sepulcre et al. en la batería BRB-N (Rao) para población española (frecuencia y porcentaje)

	Frecuencia (Porcentaje)
Rendimientos en dos o más pruebas por debajo de 1 desviación estándar	111 personas (52.36%)
Rendimientos en dos o más pruebas por debajo de 1.5 DS	68 personas (32.08%)
Rendimientos en dos o más pruebas por debajo de 2 DS	36 personas (16.98%)

6.2.4 Otras variables

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos por los pacientes en la escala HAD y las estimaciones subjetivas realizadas sobre dolor y fatiga en el momento de la evaluación.

Tabla 4. Resultados de la muestra en otras variables asociadas: Depresión, ansiedad, fatiga y dolor

Test	N	I.C 95%		Media	D.T.	Rango (IR)	Mediana
		Lím. inf.	Lím sup.				
HAD Depresión	212	3.42	4.26	3.84	3.127	0/14	3.00
HAD Ansiedad	212	6.00	7.03	6.51	3.815	0/14	6.00
Fatiga referida	212	3.16	3.90	3.53	2.710	0/9	3.00
Dolor referido	212	1.33	2.06	1.69	2.695	0/10	0.00

En relación a la escala HAD, un total de 29 pacientes (13.68%) obtienen puntuaciones en la subescala Depresión superiores al punto de corte propuesto (7), mientras que 82 pacientes (38.68%) puntúan por encima del mismo en la subescala Ansiedad.

Por otro lado, 83 de los 212 pacientes de la muestra (39.15%) refirieron niveles de fatiga en el momento de la evaluación igual o por encima de cinco puntos (sobre 10), 36 pacientes (16.96%) calificaron su dolor por encima de esa puntuación.

6.3. ANÁLISIS DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS PROPUESTOS

6.3.1 Objetivo específico 1

Estudiar las características de los rendimientos cognitivos en pacientes con EM (Complejo Hospitalario de Navarra en Pamplona), teniendo en cuenta la posible influencia de variables demográficas y clínicas propias de la enfermedad.

En relación con este objetivo se proponen las distintas hipótesis:

6.3.1.1 Hipótesis 1

Los pacientes con EM obtendrán puntuaciones significativamente inferiores a lo esperable en flexibilidad cognitiva, resolución de problemas, planificación, control de impulsos, inhibición y razonamiento abstracto, en relación a su grupo normativo.

Tabla 5. Torre de Londres *

Variable	Núm. total de movimientos realizados % personas (Frecuencia)	Núm. total de segundos invertidos % personas (Frecuencia)
Por debajo de Pc 25	36.65 % (70)	30.37% (58)
Por debajo de Pc 10	28.80% (55)	20.42% (39)
Por debajo de Pc 5	21.99% (42)	12.57% (24)

*Baremos utilizados: Tower of London Technical Manual (Culbertson et al., 2005). *No aplicado a 21 personas*

Tabla 6. Trail Making Test parte B-TMT-B*

Variable	Número total de segundos % personas (Frecuencia)
Por debajo de Pc 25	65.43% (123)
Por debajo de Pc 10	42.02% (79)
Por debajo de Pc 5	33.51% (63)

*Baremos utilizados: Periañez et al. (2007). * No fue aplicable a 24 personas*

6.3.1.2 Hipótesis 2

Los pacientes con diagnóstico de EM obtendrán puntuaciones significativamente por debajo de lo esperado en función del grupo de referencia (edad/nivel educativo) en atención, concentración, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, velocidad perceptiva, grafomotora y organización perceptiva.

Tabla 7. Trail Making Test parte A- TMT-A*

Variable	Número total de segundos % personas (Frecuencia)
Por debajo de Pc 25	63.18% (127)
Por debajo de Pc 10	46.27% (93)
Por debajo de Pc 5	28.36% (57)

*Baremos utilizados: Periañez et al. (2007). * No fue aplicable a 11 personas*

Tabla 8. Symbol Digit Modalities Test- SDMT*

Variable	Número total de aciertos % personas (Frecuencia)
Por debajo de 1 Desviación estándar	28.98% (60)
Por debajo de 1.5 Desviaciones estándar	19.32% (40)
Por debajo de 2 Desviaciones estándar	13.04% (27)

*Baremos utilizados: Sepulcre et al. (2006). * No fue aplicable a 5 sujetos*

Tabla 9. Paced Auditory Serial Addition Test- PASAT*

Variable	Número total de aciertos % personas (Frecuencia)
Por debajo de 1 Desviación estándar	38.17% (71)
Por debajo de 1.5 Desviaciones estándar	27.41% (51)
Por debajo de 2 Desviaciones estándar	19.89% (37)

*Baremos utilizados: Sepulcre et al. (2006). * No fue aplicable a 26 sujetos*

6.3.1.3 Hipótesis 3

Los pacientes con diagnóstico de EM obtendrán puntuaciones significativamente por debajo de lo esperado en los diferentes componentes del área mnésica evaluados.

Tabla 10. Selective Reminding Test- SRT

	SRT- S % personas (Frecuencia)	SRT-R % personas (Frecuencia)	SRT-D % personas (Frecuencia)
Por debajo de 1. Desviación estándar	27.83% (59)	24.06% (51)	28.30% (60)
Por debajo de 1.5. Desviación estándar	18.87% (40)	11.79% (25)	17.45% (37)
Por debajo de 2. Desviación estándar	12.74% (27)	7.07% (15)	9.91% (21)

Baremos utilizados: Sepulcre et al. (2006)

Tabla 11. 10/36 Spatial Recall Test- SPART

	SPART % personas (Frecuencia)	SPART- D % personas (Frecuencia)
Por debajo de 1 Desviación estándar	23.58% (50)	26.89% (57)
Por debajo de 1.5 Desviaciones estándar	12.74% (27)	14.62% (31)
Por debajo de 2 Desviaciones estándar	7.07% (15)	8.49% (18)

Baremos utilizados: Sepulcre et al. (2006)

6.3.1.4 Hipótesis 4

Las personas con EM obtendrán rendimientos significativamente inferiores a lo esperado por edad y nivel educativo en tareas de fluencia verbal, fonológica y semántica.

Tabla 12. Fluencia verbal semántica- Número de palabras - Frutas y verduras

	% personas (Frecuencia)
Por debajo de 1 Desviación estándar	27.35% (58)
Por debajo de 1.5 Desviaciones estándar	13.21% (28)
Por debajo de 2 Desviaciones estándar	8.96% (19)

Baremos utilizados: Sepulcre et al. (2006)

Tabla 13. Pruebas fluencia verbal complementarias. Número de palabras

	Semántica Animales % personas (Frec.)	Fonológica- Palabras con P % personas(Frec.)	Fonológica- Palabras sin E % personas (Frec.)
Por debajo de Pc 25	27.83% (59)	24.06% (51)	28.30% (60)
Por debajo de Pc 5	18.87% (40)	11.79% (25)	17.45% (37)

Baremos utilizados: Duque et al. (2012)

6.3.1.5 Posible influencia de variables demográficas

No se incluye en este apartado el análisis de la edad ni del nivel educativo porque ya son considerados a la hora de determinar la presencia o no de la condición de deterioro cognitivo en relación a los baremos de Sepulcre et al. (2006). Como se comentaba anteriormente, se ha asignado la condición “deterioro cognitivo” a las personas evaluadas que obtuvieron rendimientos por debajo de 1,5 desviaciones estándar en dos o más subtests.

6.3.1.5.1 Género:

No existen diferencias significativas en relación al género y a la presencia o no de deterioro cognitivo en la muestra global.

Tabla 14. Relación entre género y presencia de deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin Deterioro Cognitivo	Con Deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Género	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	Femenino	69.81% (148)	70.27% (104)	29.73% (44)	1.77	.183 ^{NS}
	Masculino	30.19% (64)	60.94% (39)	39.06% (25)		

N.S. = No significativo al 5% ($p < .050$)

6.3.1.5.2 Situación laboral:

En relación a la situación a nivel laboral, el porcentaje de personas sin DC que se encontraban en activo (76%) es significativamente mayor que el porcentaje de personas con DC que trabajaban en el momento de la evaluación (41.28%) (Tabla 15). Un total de 21 personas tenían 65 o más años. La situación laboral se relacionó, asimismo, con otras variables clínicas: fenotipo de la enfermedad, niveles de discapacidad (EDSS) y años de evolución desde el diagnóstico.

Dentro de las personas con formas progresivas de la enfermedad, más de un 83% no trabajaban en el momento de la evaluación, frente al 42% de personas que se encontraban sin trabajar en el caso de formas recurrentes-remitentes (Tabla 16).

Por otro lado, casi un 65% de las personas con niveles leves de discapacidad (EDSS: 0-2.5) se encontraban en activo en el momento de la evaluación, frente a un 26% en el caso de discapacidad moderada (EDSS: 3-5.5) y un 11% en el caso de las personas con EDSS de 6 y superiores (Tabla

17). La puntuación media en la escala EDSS de las personas que no trabajaban era de 1.22 (Sd: 1.54), frente a 3.49 (Sd: 2.40) de las personas que sí lo hacían.

Por último, la media de años de evolución de la enfermedad en personas en activo era de 8.94 (Sd: 6.27) , frente a los 13.93 años de media de evolución (Sd: 8.99) de las personas que no trabajaban (Tabla 18).

Tabla 15. Relación entre situación laboral y presencia de deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin Deterioro Cognitivo	Con Deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Situación laboral	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	Trabaja	48.58% (103)	76.70% (79)	23.30% (24)	7.80	.005 **
	No trabaja	51.42% (109)	58.72% (64)	41.28% (45)		

** = *Altamente significativo* ($p < .01$)

Tabla 16. Relación entre situación laboral y fenotipo de EM

N válido	Muestra total		Trabaja	No trabaja	Test Chi-Cuadrado	
	EDSS	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	<i>Recurrente-remitente</i>	77.36% (164)	57.92% (95)	42.07% (69)	25.31	.000 **
	<i>Progresiva</i>	22.64% (48)	16.67% (8)	83.33% (40)		

** = *Altamente significativo* ($p < .01$)

Tabla 17. Relación entre situación laboral y EDSS (categorizada)

N válido	Muestra total		Trabaja	No trabaja	Test Chi-Cuadrado	
	Fenotipo EM	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
205	<i>Discapacidad leve</i> (EDSS 0-2,5)	66.34% (136)	64.70% (88)	32.29% (48)	42.61	.000 **
	<i>Discapacidad moderada</i> (EDSS: 3-5,5)	15.12% (31)	26% (8)	74% (23)		
	<i>Discapacidad severa</i> (EDSS ≥ 6)	18.54% (38)	11%(4)	89% (34)		

** = *Altamente significativo* ($p < .01$)

Tabla 18. Relación entre EDSS (considerada como cuantitativa continua) y situación laboral

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW:	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Trabaja	1.22	0.91	1.52	1.54	(0/7.5)	1.00 (1.50)	2342	.000**
No trabaja	3.49	3.02	3.96	2.40	(0/8)	3.50 (4.75)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

Tabla 19. Relación años de evolución de la enfermedad y situación laboral

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW:	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Trabaja	8.94	7.72	10.17	6.27	(1/28)	7.00 (9)	3658.5	.000**
No trabaja	13.93	12.22	15.63	8.99	(2/46)	13.00 (12)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

6.3.1.6 Posible influencia de variables clínicas

Tanto el fenotipo de EM (recurrente-remitente versus progresiva), como los niveles de discapacidad evaluados a través de la escala EDSS y los años de evolución se relacionaron con la presencia o no de DC en la muestra evaluada.

En el primer caso, un 75% de las personas con formas recurrentes-remitentes de la enfermedad no cumplían criterios para ser asignados a la condición DC, frente al 42% en el caso de formas progresivas (Tabla 20).

En las Tablas 21 y 22 se muestra la relación entre EDSS categorizada/no y la condición DC, con resultados significativos en ambos casos.

En cuanto a los años de evolución (Tabla 23), la presencia de DC se asocia en la muestra a un mayor número de años de evolución, siendo la media 14.62 (Sd: 10.17) en el grupo con DC frente a 10.00 (Sd: 6.51)

6.3.1.6.1 Fenotipo de EM

Tabla 20. Relación entre fenotipo de EM y presencia de deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Fenotipo EM	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	Recurrente-remitente	77.36% (164)	75.00% (123)	25.00% (41)	18.80	.000 **
	Progresiva	22.64% (48)	41.67% (20)	58.33% (28)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

6.3.1.6.2 EDSS

Tabla 21. Relación entre el nivel de discapacidad (EDSS) categorizada y la presencia de deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Fenotipo EM	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
205	Discapacidad leve (EDSS 0-2.5)	66.34% (136)	77.94% (106)	22.06% (30)	21.23	.000 **
	Discapacidad moderada (EDSS: 3-5.5)	15.12% (31)	41.94% (13)	58.06% (18)		
	Discapacidad severa (EDSS ≥ 6)	18.54% (38)	50.00% (19)	50.00% (19)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

Tabla 22. Relación entre EDSS y la presencia de la condición deterioro cognitivo

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Deterioro cognitivo	3.36	2.76	9.96	2.45	(0/8)	3.00 (2.50)	3066.5	.000**
No deterioro cognitivo	1.91	1.55	2.26	2.11	(0/8)	1.00 (2.50)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

6.3.1.6.3 Años evolución de la enfermedad

Tabla 23. Relación años de evolución de la enfermedad y deterioro cognitivo (DC)

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Det. cognitivo	14.62	12.18	17.07	10.17	(1/46)	13.00 (16)	3698.5	.003**
No det. cognitivo	10.00	8.92	11.08	6.51	(1/28)	9.00 (10)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

6.3.1.7 Posible influencia de otras variables clínicas en la condición Deterioro Cognitivo

No se ha podido demostrar relación entre la presencia de la condición DC y los niveles subjetivos referidos de fatiga (Tablas 24 y 25), dolor (Tablas 26 y 27), o las puntuaciones de la escala HAD (Tablas 28 a 31), si bien en el caso de la subescala Depresión el p valor obtenido roza la significación estadística ($p = .053$).

6.3.1.7.1 Fatiga

Tabla 24. Relación entre fatiga y deterioro cognitivo (DC)

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Det. cognitivo	3.40	2.77	4.03	2.62	(0/8)	3 (5)	4730	.623 ^{NS}
No det. cognitivo	3.59	3.14	4.05	2.76	(0/9)	4 (5)		

NS = No significativo ($p > .050$)

Tabla 25. Relación entre fatiga (CATEGORIZADA) y deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Fatiga (categorías)	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	F. leve (<5)	60.85% (129)	65.89% (85)	34 11% (44)	0.366 (1)	.545 ^{NS}
	F. moderada-severa (≥ 5)	39.15% (83)	69.88% (58)	30.12% (25)		

NS = No significativo ($p > .050$)

6.3.1.7.2 Dolor

Tabla 26. Relación entre dolor y deterioro cognitivo (DC)

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Det. cognitivo	1.79	1.10	2.48	2.86	(0/10)	0 (3)	4886.5	.897 ^{NS}
No det. cognitivo	1.64	1.21	2.08	2.62	(0/10)	0 (3)		

NS = No significativo ($p > .050$)

Tabla 27. Relación entre dolor (CATEGORIZADA) y presencia de la condición Deterioro cognitivo (DC)

N válido	Muestra total		Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Dolor (categorías)	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	Dolor leve (<5)	83.02% (176)	68.75% (121)	31.25% (55)	0.794 (1)	.373 ^{NS}
	Dolor moderado-severo (≥5)	16.98% (36)	61.11% (22)	38.89% (14)		

NS = No significativo ($p > .050$)

6.3.1.7.3 Depresión

Tabla 28. Relación entre depresión (HAD) y deterioro cognitivo (DC)

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Det. cognitivo	4.60	3.74	5.47	3.58	(0/14)	3 (6)	4066	.053 ^{NS}
No det. cognitivo	3.50	3.04	3.97	2.83	(0/14)	3.5 (5)		

NS = No significativo ($p > .050$)

Tabla 29. Relación entre Depresión (CATEGORIZADA) y presencia de Deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Depresión (categorías)	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	HAD-D (<7)	86.32% (183)	69.95% (128)	30.05% (55)	3.786	.052 ^{NS}
	HAD-D (≥7)	13.68% (29)	51.72% (15)	48.28% (14)		

NS = No significativo ($p > .050$)

6.3.1.7.4 Ansiedad

Tabla 30. Relación entre ansiedad (HAD) y deterioro cognitivo (DC)

	Media	I.C. 95%		D.S.	Rango (min/máx)	Mediana (IR)	Test UMW	p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.					
Det. cognitivo	6.64	5.64	7.63	4.14	(0/17)	6 (5)	4874.5	.887 ^{NS}
No det. cognitivo	6.45	5.85	7.06	3.66	(0/17)	6 (5)		

NS = No significativo ($p > .050$)

Tabla 31. Relación entre Ansiedad (CATEGORIZADA) y presencia de Deterioro cognitivo

N válido	Muestra total		Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
	Ansiedad (categorías)	% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
212	HAD-A (<7)	61.32% (130)	68.46% (89)	31.54% (41)	0.156 (1)	.693 ^{NS}
	HAD-A (≥7)	38.68% (82)	65.85% (54)	34.15% (28)		

NS = No significativo ($p > .050$)

6.3.2 Objetivo específico 2

Determinar el papel que desempeñan los niveles de Calcidiol sobre los rendimientos cognitivos en personas con un diagnóstico de EM.

La submuestra obtenida para esta hipótesis se ve reducida respecto de la muestra inicial, tras descartar los pacientes que no tenían análisis de sangre recientes (tres meses), los que estaban tomando algún tipo de suplemento vitamínico que incluyese vitamina D y en los que hubiese constancia en la historia clínica de una situación previa de hipovitaminosis, conforme a los criterios de exclusión e inclusión establecidos (ver capítulo 5).

De esta forma, la muestra considerada es de 83 personas, de los que 31 se correspondían con la condición “hipovitaminosis D” (más de 20ng/ml en sangre) y 52 con “normovitaminosis D” (por debajo de 20ng/ml).

6.3.2.1 Hipótesis 5:

Niveles basales de hipovitaminosis D (Calcidiol) se relacionarán con un peor rendimiento a nivel cognitivo.

En primer lugar se analizan las relaciones entre variables demográficas y clínicas para considerar la posible existencia de diferencias significativas entre ambos grupos (normo-hipovitaminosis D) en las mismas.

En relación a las variables demográficas (Tabla 32), los análisis estadísticos realizados descartan diferencias significativas en todas las variables consideradas, a excepción de la situación laboral en el momento de la evaluación, de forma que, entre las personas activas a nivel laboral un 80% tienen niveles “normales” de calcidiol, mientras que entre los que no trabajan tan sólo un 46.51% los tienen.

Tabla 32. Relación entre variables demográficas y niveles de Calcidiol (normo-hipovitaminosis D)

Muestra total			Hipovitaminosis D	Normovitaminosis D	Test Chi-Cuadrado	
N válido	Género	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
83	Femenino	71.08% (59)	37.29 %(22)	62.71% (37)	0.00 (1)	.986 ^{NS}
	Masculino	28.92% (24)	37.5% (9)	62.5% (15)		
Nivel Educativo		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
Básicos		19.28% (16)	43.75% (7)	56.25% (9)	3.420 (3)	.331 ^{NS}
Medios bajos		28.92% (24)	33.33% (8)	66.66% (16)		
Medios altos		20.48% (17)	52.94% (9)	47.06% (8)		
Superiores		31.32% (26)	26.92% (7)	73.08% (19)		
Situación laboral		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
Trabaja		48.19% (40)	20% (8)	80% (32)	9.932 (1)	.002**
No trabaja		51.81% (43)	53.49% (23)	46.51% (20)		
Edad (Media, Sd)			Media (Sd)	Media (Sd)	t Student (valor, g.l.)	P-sig
46.69 (11.26)			48.26 (10.57)	45.75 (11.66)	.981 (81)	.329 ^{NS}

NS = no significativo ($p > .05$), ** = Altamente significativo ($p < .01$)

En relación a las variables clínicas (Tabla 33), las formas progresivas de la enfermedad muestran mayores tasas de hipovitaminosis D (63%) que las recurrentes-remitentes (29%) ($p < .05$), existiendo también diferencias significativas entre los niveles de calcidiol y las puntuaciones obtenidas en la escala EDSS: el 22% de las personas con niveles leves de Discapacidad (EDSS 0-2,5) pueden asignarse a la condición hipovitaminosis D, frente al 67% y 80% de EDSS consideradas moderadas y severas ($p < .001$).

Tabla 33. Relación entre variables clínicas y condición Normo-hipovitaminosis D

Muestra total		Hipovitaminosis D	Normovitaminosis D	Test Chi-Cuadrado	
N válido	Fenotipo EM	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.) P-sig.
83	Recurrente-Remitente	77.11% (64)	29.69% (19)	70.31% (45)	7.104 (1) .008*
	Progresivas	22.89% (19)	63.16% (12)	36.84% (7)	
EDSS		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.) P-sig.
80	Discapacidad leve (0 a 2.5)	68.75% (55)	21.82% (12)	78.18% (43)	18.922 (2) .000**
	Discapacidad moderada (3 a 5.5)	12.50% (10)	80% (8)	20% (2)	
	Discapacidad severa (6 y más)	18.75% (15)	66.67% (10)	33.33% (5)	
Consumo de tabaco		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.) P-sig.
83	Fumador	33.73% (28)	39.29% (11)	60.71% (17)	0.068 .795 ^{NS}
	No fumador	66.27% (55)	36.36% (20)	63.64% (35)	
Años de evolución	Media (Sd) Mediana (IR)	Media (Sd) Mediana (IR)	Mediana (IR) Media (Sd)	Valor U Mann-Whitney	P-sig
83	12.06 (8.29) 10 (11)	14.19 (9.79) 13(17)	10.79(7.04) 9(11)	665.00	.184 ^{NS}

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

A continuación, en la Tablas 34-39, se muestran las diferencias en función de la normo/hipovitaminosis D en los rendimientos alcanzados en los tests neuropsicológicos aplicados. Según los datos obtenidos, existen diferencias significativas entre el grupo de personas con normovitaminosis e hipovitaminosis D en todos los tests aplicados, a excepción del recuerdo de material visuo-espacial diferido (índice SPART-D), de las dos pruebas de fluencia verbal fonológica (consigna directa e indirecta) y de los dos índices considerados de la prueba Tower of London.

Tabla 34. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Serial Reminding Test (SRT)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste (UMW)	p-sig
SRTS	Muestra total	47.07 (14.45)	43.92	50.23	48 (17)	243.00	.000**
	Hipovitaminosis D	37.71 (13.44)	32.78	42.64	39 (14)		
	NormovitaminosisD	52.65 (12.03)	49.31	56.00	55 (11)		
SRTR	Muestra total	38.47 (15.82)	35.01	41.93	41 (20)	203.00	.000**
	Hipovitaminosis D	27.00 (12.81)	22.30	31.70	30 (15)		
	NormovitaminosisD	45.31 (13.36)	41.59	49.03	48 (11)		
SRTD	Muestra total	9.12 (2.56)	8.56	9.68	10 (3)	288.5	.000**
	Hipovitaminosis D	7.52 (2.45)	6.62	8.41	8 (3)		
	NormovitaminosisD	10.08 (2.13)	9.48	10.67	11 (2)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

Tabla 35. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Spatial Recall Test (SPART)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
SPART	Muestra total	20.28 (5.89)	18.99	21.56	20(8)	t= -2.92	.005*
	Hipovitaminosis D	17.94 (6.23)	15.65	20.22	18(10)		
	NormovitaminosisD	21.67 (5.25)	20.21	23.14	21 (9)		

SPARTD	Muestra total	7.13 (2.49)	6.59	7.68	7 (5)	
	Hipovitaminosis D	6.39 (2.81)	5.36	7.42	7(4)	UMW= 608.5 .06 ^{NS}
	NormovitaminosisD	7.58 (2.18)	6.97	8.18	8 (4)	

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Tabla 36. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Test Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
SDMT	Muestra total	42.67 (13.77)	39.62	45.71	46 (20)		
	Hipovitaminosis D	35.70 (13.83)	30.54	40.86	36.50 (28)	t= 3.77	.000**
	NormovitaminosisD	46.76 (12.08)	43.37	50.16	49 (16)		
PASAT	Muestra total	44.95 (12.40)	42.09	47.80	47 (18)		
	Hipovitaminosis D	39.07 (14.71)	33.26	44.89	42 (19)	t= -2.91	.006*
	NormovitaminosisD	46.76 (12.08)	43.37	50.16	49 (16)		

* = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Tabla 37. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Tests de fluencia verbal.

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
Frutas y Verduras	Muestra total	26.21 (5.97)	24.90	27.52	26 (8)		
	Hipovitaminosis D	23.60 (5.41)	21.58	25.62	24 (6)	t= -3.169	.002*
	NormovitaminosisD	27.71 (5.80)	26.10	29.32	28 (8)		
Animales	Muestra total	22.15 (6.51)	20.72	23.58	22 (8)		
	Hipovitaminosis D	19.93 (6.79)	17.40	22.47	19 (9)	t= -2.408	.018*
	NormovitaminosisD	23.42 (6.04)	21.74	25.10	24 (6)		
P	Muestra total	15.85 (5.75)	14.59	17.12	16 (8)		
	Hipovitaminosis D	15.43 (5.49)	13.38	17.48	15.5 (9)	t= -0.501	.618 ^{NS}
	NormovitaminosisD	16.10 (5.93)	14.45	17.75	16 (7)		
No E	Muestra total	12.85 (4.68)	11.82	13.88	14 (5)		
	Hipovitaminosis D	11.77 (4.49)	10.09	13.44	12 (7)	t= -1.612	.111 ^{NS}
	NormovitaminosisD	13.48 (4.72)	12.17	14.79	14 (6)		

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Tabla 38. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Trail Making Test (TMT)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
TMT-A	Muestra total	45.56 (34.56)	37.91	53.20	35 (20)		
	Hipovitaminosis D	57.97 (46.64)	40.55	75.38	40.5 (22)	UMW= 474	.004*
	NormovitaminosisD	38.25 (22.43)	31.95	44.56	32 (13)		
TMT-B	Muestra total	92.38 (66.45)	76.98	107.77	71 (44)		
	Hipovitaminosis D	123.67 (100.74)	81.13	166.20	90.50 (79)	UMW= 386	.013*
	NormovitaminosisD	77.36 (33.26)	67.91	86.81	68.50 (32)		

* = *Significativo* ($p < .05$)

Tabla 39. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Tower of London (TOL)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
TOL seg	Muestra total	Muestra total	242.42 (86.31)	222.14	262.70		
	Hipovitaminosis D	Hipovitaminosis D	265.67 (105.96)	220.92	310.41	UMW= 486.5	.285 ^{NS}
	NormovitaminosisD	NormovitaminosisD	230.79 (73.11)	209.56	252.02		
TOL mov	Muestra total	31.33 (20.8)	26.45	36.22	26.5 (25)		
	Hipovitaminosis D	33.00 (26.15)	21.96	44.04	26 (33)	UMW= 547.5	.733 ^{NS}
	NormovitaminosisD	30.50 (17.8)	25.33	35.67	27.5 (25)		

NS = *no significativo* ($p > .05$)

Tomando los rendimientos en su conjunto, asignando la condición “deterioro cognitivo” (DC) a las personas que obtienen puntuaciones por debajo de 1,5Sd en al menos dos pruebas de la batería de Rao, se evidencia también relación entre los niveles de Calcidiol y la presencia o no de DC, observándose que casi un 85% con normovitaminosis se asignarían a la condición “Sin Deterioro Cognitivo”, en comparación con el 51.6% de personas con Hipovitaminosis D que podrían asignarse a esta misma condición.

Tabla 40. Relación entre condición hipo-normovitaminosis D y presencia de deterioro cognitivo

N válido		Muestra total	Sin deterioro Cognitivo	Con deterioro Cognitivo	Test Chi-Cuadrado	
Niveles de Calcidiol		% (frecuencia)	% (fr.)	% (fr.)	Valor	P-sig
83	HipovitaminosisD	37.35% (31)	16 (51.6%)	15 (48.4%)	12.402	.000**
	Normovitaminosis D	62.65% (52)	44 (84.6%)	8 (15.4%)		

** = Altamente significativo ($p < .01$)

Por último, en cuanto al resto de variables clínicas tenidas en cuenta (Tabla 41), existe también relación entre la condición normo-hipovitaminosis D y, por un lado, los niveles referidos de dolor y, por otro, las puntuaciones en ambas subescalas de la HAD (ansiedad y depresión). No existirían diferencias significativas en la presente muestra en cuanto a los niveles subjetivos de fatiga.

En relación al dolor, la media del nivel subjetivo estimado del dolor en el momento de la evaluación de los pacientes con hipovitaminosis D es de 2.81 (Sd: 3.34), frente a 1.19 (Sd: 2.33) de los pacientes con normovitaminosis D.

En cuanto a la subescala HAD de Depresión, la puntuación media es de 5.35 (3.16) para la condición hipovitaminosis D y de 3.38 (3.08) para normovitaminosis D; mientras que en Ansiedad los resultados medios son de 7.29 (3.32) y 5.63 (3.41) respectivamente.

Tabla 41. Relación entre otras variables clínicas y la condición Normo-hipovitaminosis D.

Otras variables	Media (Sd)	IC 95%		Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
		Límite inferior	Límite superior			
Fatiga estimada	Muestra total	3.61 (2.68)	3.03	4.20	t= 0.671	.504 ^{NS}
	Hipovitaminosis D	3.87 (2.84)	2.83	4.91		
	NormovitaminosisD	3.46 (2.60)	2.74	4.18		
Dolor referido	Muestra total	1.80	1.17	2.42	UMW= 618	.043*
	Hipovitaminosis D	2.81 (3.34)	1.58	4.03		
	NormovitaminosisD	1.19 (2.33)	0.54	1.84		
Depresión HAD	Muestra total	4.12	3.41	4.83	UMW= 506.5	.004*
	Hipovitaminosis D	5.35 (3.16)	4.20	6.51		
	NormovitaminosisD	3.38 (3.08)	2.53	4.24		
Ansiedad HAD	Muestra total	6.25	5.50	7.01	UMW=581	.033*
	Hipovitaminosis D	7.29 (3.32)	6.07	8.51		
	NormovitaminosisD	5.63 (3.41)	4.68	6.58		

Al intentar establecer la posibilidad de una relación lineal entre los rendimientos obtenidos en estas pruebas y los niveles de calcidiol medidos en ng/ml se observan correlaciones significativas en los tres índices relacionados con el Serial Reminding Test (rxySRTS: .369, rxySRTR: .457 y rxySRTD: .367); así como en los tests SDMT (rxy=.268), PASAT (rxy=.301) y en la parte del Trail Making Test con mayor compromiso a nivel de funcionamiento ejecutivo (Trail Making Test B: rxy= -.271).

Tabla 42. Correlaciones entre los niveles de calcidiol y distintas variables (ng/ml).

	rxy	P valor
Edad	-.112	.312 ^{NS}
Años de evolución de la enfermedad	-.071	.523 ^{NS}
SRTS	.369	.001*
SRTR	.457	.000**
SRTD	.367	.001*
SPART	.176	.111 ^{NS}
SPARTD	.125	.260 ^{NS}
SDMT	.268	.016*
PASAT	.301	.009*
FRUTAS Y VERDURAS	.155	.165 ^{NS}
ANIMALES	.131	.240 ^{NS}

P	.041	.715 ^{NS}
NO E	.062	.578 ^{NS}
TMTA	-.199	.075 ^{NS}
TMTB	-.271	.019*
TOLSEC	-.199	.094 ^{NS}
TOLMOV	-.172	.148 ^{NS}
Fatiga	-.094	.397
Dolor	-.273	.013*
Depresión	-.333	.002*
Ansiedad	-.239	.029*

*NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)*

Dados los resultados obtenidos, que muestran relación entre diversas variables clínicas y la condición normo-hipovitaminosis D, se decide realizar análisis de la covarianza (ANCOVA) teniendo en cuenta no sólo los rendimientos de los tests obtenidos, sino intentando controlar también la posible influencia en los resultados de otras variables (fenotipo EM, puntuación EDSS y años de evolución).

Análisis de Covarianza

Tras realizar el análisis de covarianza se mantienen las diferencias observadas en el rendimiento asociadas a la condición normo-hipovitaminosis D en los diferentes índices del test de aprendizaje verbal (Serial Reminding Test, SRT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) y Trail Making Test parte B. Para el Symbol Digit Modalities Test (SDMT), por el contrario, no se llega a alcanzar la significación estadística ($p = .07$). El resto de tests no muestran relación con los niveles de Calcidiol de la muestra tras el análisis de la covarianza. A continuación se exponen los diversos análisis realizados.

Aprendizaje y recuerdo de información auditivo-verbal (Serial Reminding Test- SRT)

Los resultados en los índices que evalúan el almacenamiento a largo plazo (SRTS) y la recuperación a largo plazo consistente (SRTR), varían en función de la condición hipo-normovitaminosis D (Tablas 43 y 44).

En el primer caso (SRTS) se obtiene una media de 52.55 puntos para niveles normales de vitamina D y de 38.03 en la condición hipovitaminosis D, mientras que para SRTR los resultados son de 45.16 frente a 27.17 para SRTR. En base a los resultados del ANCOVA, el resto de variables

aquí consideradas no explicarían las diferencias en cuanto al rendimiento. Sin embargo, el resultado en recuerdo diferido (SRTD, Tabla 45) parece depender, además de la condición normo-hipovitaminosis, del tipo de EM de la muestra, así como de los años de evolución y de la EDSS, siendo, no obstante, el mayor tamaño del efecto (18.7%) el perteneciente al grupo de vitamina D, (tipo EM: 12.9%, años de evolución: 7% y EDSS: 6.4%)

Tabla 43. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre los rendimientos en el subtest SRTS controlando el Fenotipo EM, EDSS y los años de evolución.

SRTS:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	41.94 (9.40)	Grupo Vitamina D	12.26	.001**	.142
	Progresivas	32.17 (16.87)	Tipo EM	2.14	.148 ^{NS}	.028
Normovitaminosis	EMRR	53.44 (9.75)	Interacc. Vit D / EM	0.07	.791 ^{NS}	.001
	Progresivas	46.71 (22.63)				
Hipovitaminosis		38.03 (13.55)				
Normovitaminosis		52.55 (12.24)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		50.05 (10.93)	Años evolución	1.46	.231 ^{NS}	.019
Progresivas		37.53 (19.92)	EDSS	0.04	.841 ^{NS}	.001

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Tabla 44. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre los rendimientos en el subtest SRTR controlando el Fenotipo EM, EDSS y los años de evolución.

SSRTR:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	32.22 (9.50)	Grupo Vitamina D	21.17	.000**	.222
	Progresivas	19.58 (14.19)	Tipo EM	2.12	.150 ^{NS}	.028
Normovitaminosis	EMRR	45.77 (11.96)	Interacc. Vit D / EM	0.859	.357 ^{NS}	.011
	Progresivas	41.43 (22.16)				
Hipovitaminosis		27.17 (13.00)				
Normovitaminosis		45.16 (13.61)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		41.77 (12.83)	Años evolución	2.46	.121 ^{NS}	.032
Progresivas		27.63 (20.10)	EDSS	0.08	.777 ^{NS}	.001

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Tabla 45. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre SRTD controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

SRTD:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	8.56 (1.62)	Grupo Vitamina D	17.03	.000**	.187
	Progresivas	6.08 (2.84)	Tipo EM	10.94	.001**	.129
Normovitaminosis	EMRR	10.21 (1.90)	Interacc. Vit D / EM	0.62	.435 ^{NS}	.008
	Progresivas	9.14 (3.49)				
Hipovitaminosis		7.57 (2.47)				
Normovitaminosis		10.06 (2.17)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		9.72 (1.96)	Años evolución	5.59	.021 *	.070
Progresivas		7.21 (3.36)	EDSS	5.03	.028 *	.064

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Aprendizaje y recuerdo diferido de información visuo-espacial (SPART)

En este caso, las diferencias entre los grupos normo-hipovitaminosis en la prueba SPART no resultan significativas una vez se tienen en cuenta el resto de variables. En cambio, sí que se evidencian diferencias en los rendimientos en función de los años de evolución ($p = .004$, tamaño del efecto del 10.5%).

Tabla 46. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre SPART controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

SPART:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	20.39 (5.93)	Grupo Vitamina D	2.13	.149 ^{NS}	.028
	Progresivas	14.75 (5.24)	Tipo EM	2.15	.147 ^{NS}	.028
Normovitaminosis	EMRR	21.95 (5.11)	Interacc. Vit D / EM	0.24	.627 ^{NS}	.003
	Progresivas	18.86 (5.52)				
Hipovitaminosis		18.13 (6.24)				
Normovitaminosis		21.52 (5.22)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		21.49 (5.36)	Años evolución	8.69	.004**	.105
Progresivas		16.26 (5.58)	EDSS	0.01	.975 ^{NS}	.000

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Al igual que en el caso anterior, las diferencias en los rendimientos en SDMT varían en función de los años de evolución ($p=.014$, tamaño del efecto= 8.1%), no pudiendo considerarse significativas las diferencias entre normo-hipovitaminosis tras controlar el resto de variables ($p=.073$)

Tabla 47. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre SDMT controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

SDMT:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	39.50 (12.73)	Grupo Vitamina D	3.31	.073 ^{NS}	.044
	Progresivas	30.18 (14.63)	Tipo EM	0.05	.826 ^{NS}	.001
Normovitaminosis	EMRR	47.26 (11.34)	Interacc. Vit D / EM	0.03	.959 ^{NS}	.000
	Progresivas	39.67 (16.11)				
Hipovitaminosis		35.97 (14.00)				
Normovitaminosis		46.33 (12.08)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		44.97 (12.19)	Años evolución	6.37	.014*	.081
Progresivas		33.53 (15.38)	EDSS	1.40	.240 ^{NS}	.019

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Las diferencias observadas en los rendimientos obtenidos en esta prueba en función de la condición normo-hipovitaminosis D se mantienen una vez controladas el resto de variables ($p=.006$). Los rendimientos no difieren de forma significativa en función de las otras variables (fenotipo EM, interacción vitamina D/fenotipo, años de evolución o EDSS).

Tabla 48. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre PASAT controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

PASAT:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	40.25 (15.19)	Grupo Vitamina D	8.21	.006**	.111
	Progresivas	38.30 (14.94)	Tipo EM	1.44	.235NS	.021
Normovitaminosis	EMRR	47.07 (9.73)	Interacc. Vit D / EM	1.81	.183NS	.027
	Progresivas	54.80 (5.54)				
Hipovitaminosis		39.50 (14.83)				
Normovitaminosis		47.91 (9.64)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		45.16 (11.79)	Años evolución	0.03	.853 ^{NS}	.001
Progresivas		43.80 (14.73)	EDSS	0.75	.390 ^{NS}	.011

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$) ** = Altamente significativo ($p < .01$)

Fluencia verbal semántica (Frutas y verduras, Animales)

Las diferencias en los rendimientos en las tareas de fluencia verbal semántica aplicadas no difieren de forma significativa en función de ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 49. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Frutas y verduras controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Frutas y verduras:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	26.00 (4.85)	Grupo Vitamina D	3.64	.061NS	.047
	Progresivas	20.50 (4.74)	Tipo EM	2.94	.091NS	.039
Normovitaminosis	EMRR	27.98 (5.40)	Interacc. Vit D / EM	0.47	.493NS	.006
	Progresivas	24.86 (8.01)				
Hipovitaminosis		23.72 (5.46)				
Normovitaminosis		27.54 (5.83)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		27.42 (5.28)	Años evolución	0.42	.520 ^{NS}	.006
Progresivas		22.11 (6.31)	EDSS	0.01	.918 ^{NS}	.000

NS = no significativo ($p > .05$)

Tabla 50. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Animales controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Animales:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	22.18 (6.38)	Grupo Vitamina D	2.14	.148 ^{NS}	.028
	Progresivas	16.92 (6.65)	Tipo EM	2.11	.151 ^{NS}	.028
Normovitaminosis	EMRR	23.65 (5.94)	Interacc. Vit D / EM	0.44	.511 ^{NS}	.006
	Progresivas	20.71 (6.63)				
Hipovitaminosis		20.00 (6.90)				
Normovitaminosis		23.24 (6.06)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		23.23 (6.05)	Años evolución	0.00	.993 ^{NS}	.000
Progresivas		18.32 (6.73)	EDSS	0.00	.994 ^{NS}	.000

NS = no significativo ($p > .05$)

Trail Making Test

Trail Making Test- parte A:

Al igual que en el caso de los tests SDMT y SPART, tras tener en cuenta el posible efecto de otras variables, sólo se obtiene relación entre los rendimientos obtenidos y los años de evolución de la enfermedad ($p = .034$)

Tabla 51. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Trail Making Test- A controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Trail Making Test-A:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	55.33 (50.28)	Grupo Vitamina D	0.52	.474 ^{NS}	.007
	Progresivas	62.73 (44.39)	Tipo EM	0.54	.465 ^{NS}	.007
Normovitaminosis	EMRR	35.98 (16.23)	Interacc. Vit D / EM	0.55	.459 ^{NS}	.008
	Progresivas	55.83 (48.78)				
Hipovitaminosis		58.14 (47.45)				
Normovitaminosis		38.41 (22.84)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		41.69 (31.30)	Años evolución	4.68	.034*	.061
Progresivas		60.29 (44.57)	EDSS	2.81	.098 ^{NS}	.038

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Trail Making Test- Parte B

Los rendimientos en esta segunda parte de la prueba difieren en función de todos los factores y co-variables estudiadas, a excepción del fenotipo de EM y de la EDSS.

Tabla 52. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Trail Making Test -B controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Trail Making Test-B:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	83.86 (33.30)	Grupo Vitamina D	5.32	.024*	.076
	Progresivas	181.56 (143.75)	Tipo EM	1.28	.274 NS	.018
Normovitaminosis	EMRR	78.02 (34.67)	Interacc. Vit D / EM	4.70	.034*	.067
	Progresivas	82.20 (21.95)				
Hipovitaminosis		122.09 (102.70)				
Normovitaminosis		78.46 (33.42)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		79.46 (33.14)	Años evolución	6.40	.014*	.090
Progresivas		146.07 (123.72)	EDSS	0.27	.606 ^{NS}	.004

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Ansiedad, Depresión, Fatiga y Dolor

Las puntuaciones en la escala HAD difieren en función de la pertenencia o no al grupo de normo-hipovitaminosis ($p = .023$ para Depresión, Tabla 54; Ansiedad: $p = .005$, Tabla 53). También parece existir cierto efecto de la interacción entre vitamina D y el fenotipo de EM, especialmente en el caso de la ansiedad ($p = .015$), para depresión la significación resulta algo más dudosa ($p = .172$).

En cuanto a los niveles referidos de Fatiga (Tabla 55), tras controlar el efecto del resto de variables ya no se observan diferencias en función del grupo Normo-hipovitaminosis D. En el caso del Dolor (Tabla 56) sí se obtiene significación estadística en función de la variable normo-hipovitaminosis ($p = .029$).

Por tanto, se plantea la existencia de una posible influencia de la interacción entre vitamina D y el fenotipo de EM en ansiedad y fatiga, siendo significativas las diferencias entre las medias en función de normo-hipovitaminosis en todas ellas, menos en los niveles de fatiga estimada antes de la evaluación.

Tabla 53. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre HAD-Ansiedad controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Ansiedad:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	6.61 (3.62)	Grupo Vitamina D	8.49	.005**	.103
	Progresivas	8.25 (2.83)	Tipo EM	0.78	.381 ^{NS}	.010
Normovitaminosis	EMRR	5.95 (3.50)	Interacc. Vit D / EM	6.25	.015*	.078
	Progresivas	3.14 (2.04)				
Hipovitaminosis		7.27 (3.37)				
Normovitaminosis		5.56 (3.46)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		6.15 (3.52)	Años evolución	0.51	.479 ^{NS}	.007
Progresivas		6.37 (3.56)	EDSS	0.59	.444 ^{NS}	.008

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Tabla 54. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre HAD-Depresión controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Depresión:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	4.78 (3.21)	Grupo Vitamina D	5.39	.023*	.068
	Progresivas	6.08 (3.15)	Tipo EM	0.60	.443 NS	.008
Normovitaminosis	EMRR	3.56 (3.23)	Interacc. Vit D / EM	1.90	.172 NS	.025
	Progresivas	2.71 (2.43)				
Hipovitaminosis		5.30 (3.20)				
Normovitaminosis		3.44 (3.12)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		3.92 (3.25)	Años evolución	0.49	.488 ^{NS}	.007
Progresivas		4.84 (3.29)	EDSS	1.80	.184 ^{NS}	.024

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Tabla 55. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre el nivel de Fatiga referida controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Fatiga:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	3.00 (2.33)	Grupo Vitamina D	1.48	.228 NS	.020
	Progresivas	5.50 (2.84)	Tipo EM	0.04	.834 NS	.001
Normovitaminosis	EMRR	3.58 (2.72)	Interacc. Vit D / EM	5.07	.027*	.064
	Progresivas	2.86 (2.19)				
Hipovitaminosis		4.00 (2.79)				
Normovitaminosis		3.48 (2.65)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		3.41 (2.61)	Años evolución	0.05	.818 NS	.001
Progresivas		4.53 (2.88)	EDSS	0.56	.455 NS	.008

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Tabla 56. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre nivel de Dolor estimado controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.

Dolor:		Medias ajustadas (Sd)	Factores	F	p-sig	Eta2 parcial
Hipovitaminosis	EMRR	1.94 (2.62)	Grupo Vitamina D	4.98	.029*	.063
	Progresivas	3.50 (3.66)	Tipo EM	0.19	.666 NS	.003
Normovitaminosis	EMRR	1.40 (2.51)	Interacc. Vit D / EM	3.16	.080 NS	.041
	Progresivas	0.29 (0.49)				
Hipovitaminosis		2.57 (3.12)				
Normovitaminosis		1.24 (2.36)	Covariables	F	p-sig	Eta2 parcial
EMRR		1.56 (2.53)	Años evolución	0.14	.715 NS	.002
Progresivas		2.32 (3.28)	EDSS	0.51	.477 NS	.007

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

6.3.3 Objetivo específico 3

Determinar el papel que desempeña el consumo elevado de tabaco sobre los rendimientos cognitivos obtenidos en pacientes con EM.

6.3.3.1 Hipótesis 6

Los pacientes con un diagnóstico de EM considerados “grandes fumadores” (más de 10 paquetes-año) obtendrán peores rendimientos cognitivos que aquellos que no fuman y nunca lo han hecho.

Variables demográficas

Se observan diferencias que resultan significativas en función de la pertenencia o no a la condición “fumador” en cuanto a nivel de estudios ($p=.012$) y estatus laboral ($p=.049$)

Tabla 57. Relación entre variables demográficas y la condición Fumador-No fumador.

Muestra total			Fumador	No fumador	Test Chi-Cuadrado	
N válido	Género	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
127	Femenino	70.08% (89)	39.96% (32)	64.04% (57)	0.009	.924 ^{NS}
	Masculino	29.92% (38)	36.84% (14)	63.16% (24)		
Nivel Educativo		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
Básicos		20.47% (26)	34.62% (9)	65.38% (17)	11.019	.012*
Medios bajos		18.90% (24)	58.33% (14)	41.77% (10)		
Medios altos		25.20% (32)	43.75% (14)	56.25% (18)		
Superiores		35.43% (45)	20% (9)	80% (36)		
Situación laboral		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
Trabaja		44.09% (56)	26.79% (15)	73.21% (41)	3.860	.049*
No trabaja		55.91% (71)	43.66% (31)	56.34% (40)		
Edad (Media, Sd)		Media (Sd)	Media (Sd)	t Student (valor, g.l.)	P-sig	
46.30 (11.86)		45.63 (8.29)	46.68 (13.51)	-0.477 (125)	.589 ^{NS}	

NS = no significativo ($p > .05$) * = Significativo ($p < .05$)

Variables clínicas

Ninguna de las variables clínicas aquí consideradas (Fenotipo EM, EDSS y años de evolución) ha mostrado relación con el consumo de tabaco en la forma aquí considerada.

Tabla 58. Relación entre variables clínicas y condición Fumador-no fumador.

Muestra total		Fumadores		No fumadores	Test Chi-Cuadrado	
N válido	Fenotipo EM	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
127	Recurrente-Remitente	74.80% (95)	36.84% (35)	63.16% (60)	0.063	.802 ^{NS}
	Progresivas	25.20% (32)	34.38% (11)	65.62% (21)		
EDSS		% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	% (Frecuencia)	Valor (g.l.)	P-sig.
122	Discapacidad leve (0 a 2.5)	63.93% (78)	34.62% (27)	65.38% (51)	0.909	.635 ^{NS}
	Discapacidad moderada (3 a 5.5)	14.75% (18)	44.44% (8)	55.56% (10)		
	Discapacidad severa (6 y más)	21.32% (26)	30.77% (8)	69.23% (18)		
Años de evolución Media (Sd) Mediana (IR)		(Media (Sd); Mediana (IR))			Valor U Mann-Whitney	P-sig
127	11.04 (8.16); 9 (10)	11.85(7.07); 12.5 (11)	10.58 (8.72); 8 (11)		1571.5	.143 ^{NS}

NS = no significativo ($p > .05$)

Resultados evaluación

No se ha encontrado relación en los rendimientos cognitivos en función de la condición fumador-no fumador en ninguna de las pruebas aplicadas.

Tabla 59. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Serial Reminding Test.

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste (UMW)	p-sig
SRTS	Muestra total	47.06 (13,67)	44.66	49.46	50 (19)	t= -1.107	.270 ^{NS}
	Fumadores	45.28 (14,53)	40.97	49.60	48 (20)		
	No fumadores	48.07 (13,14)	45.17	50.98	50 (18)		

SRTR	Muestra total	39.03 (15.32)	36.34	41.72	40 (22)	t= -1.067	.288 ^{NS}
	Fumadores	37.11 (15.87)	32.40	41.82	37,5 (21)		
	No fumadores	40.12 (14.99)	36.81	43.44	42 (22)		
SRTD	Muestra total	9.05 (2.54)	8.60	9.49	10 (3)	UMW= 1752.5575 ^{NS}	
	Fumadores	8.87 (2.64)	8.09	9.65	9 (3)		
	No fumadores	9.15 (2.50)	8.60	9.70	10 (4)		

NS = no significativo ($p > .05$)

Tabla 60. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Spatial Recall Test (SPART).

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste (UMW)	p-sig
SPART	Muestra total	20.40 (5.62)	19.41	21.40	20 (9)	UMW= 1561.5	.157 ^{NS}
	Fumadores	19.41 (5.61)	17.75	21.08	19(8)		
	No fumadores	20.98 (5.58)	19.73	22.22	20.50 (9)		
SPARTD	Muestra total	7.25 (2.39)	6.83	7.68	7 (5)	UMW= 1539.5	.121 ^{NS}
	Fumadores	6.83 (2.45)	6.10	7.55	7 (5)		
	No fumadores	7.50 (2.34)	6.98	8.02	7.50 (4)		

NS = no significativo ($p > .05$)

Tabla 61. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste (UMW)	p-sig
SDMT	Muestra total	42.82 (15.32)	40.09	45.55	44 (21)	t= -0.264	.792 ^{NS}
	Fumadores	42.35 (15.59)	37.72	46.98	43 (25)		
	No fumadores	43.10 (15.25)	39.64	46.56	45 (20)		
PASAT	Muestra total	47.85 (10.91)	45.74	49.96	51 (16)	UMW= 1234	.663 ^{NS}
	Fumadores	48.05 (11.80)	44.28	51.82	52(15)		
	No fumadores	47.72 (10.42)	45.14	50.31	49 (16)		

NS = no significativo ($p > .05$)

Tabla 62. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Tests de fluencia verbal.

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste (UMW)	p-sig
Frutas y Verduras	Muestra total	24.49 (6.11)	23.41	25.56	25 (9)	t= -0,435	.664 ^{NS}
	Fumadores	24.17 (6.52)	22.24	26.11	25 (9)		
	No fumadores	24.67 (5.90)	23.36	25.97	25 (9)		
Animales	Muestra total	21.87 (6.55)	20.72	23.02	22 (8)	UMW= 1648	.280 ^{NS}
	Fumadores	23.09 (7.14)	20.97	25.21	22 (11)		
	No fumadores	21.17 (6.12)	19.82	22.53	22 (31)		
P	Muestra total	16.37 (5.87)	15.34	17.40	17 (7)	UMW= 1726	.491 ^{NS}
	Fumadores	16.87 (6.27)	15.01	18.73	17.50 (31)		
	No fumadores	16.09 (5.64)	14.74	17.33	17 (7)		
No E	Muestra total	12.40 (4.81)	11.56	13.25	13 (7)	UMW= 1593.5	.175 ^{NS}
	Fumadores	13.17 (5.04)	11.68	14.67	14 (5)		
	No fumadores	11.96 (4.64)	10.94	12.99	13 (7)		

NS = no significativo ($p > .05$)

Tabla 63. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Trail Making Test (TMT)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
TMT-A	Muestra total	44,18 (29.21)	38.90	49.45	36 (23)	UMW= 1602.5	.705 ^{NS}
	Fumadores	39.18 (15.94)	34.34	44.03	34.50 (17)		
	No fumadores	47.07 (34.42)	39.20	54.93	38 (25)		
TMT-B	Muestra total	88.55 (58.44)	77.50	99.59	70.5 (44)	UMW= 1283.5	.418 ^{NS}
	Fumadores	79.95 (37.43)	68.14	91.76	68 (41)		
	No fumadores	93.65 (67.67)	77.40	109.91	75 (45)		

NS = no significativo ($p > .05$)

Tabla 64. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Tower of London (TOL)

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
TOL seg	Muestra total	234.01 (88.45)	217.22	250.8	220 (88)	UMW= 1395.5	.943 ^{NS}
	Fumadores	233.88 (88.82)	206.20	261.56	216 (80)		
	No fumadores	234.09 (88.89)	212.41	255,77	234 (93)		
TOL mov	Muestra total	38.05 (52.05)	28.16	47.93	30 (22)	UMW= 1198.5	.194 ^{NS}
	Fumadores	47.12 (78.98)	22.51	71.73	32 (18)		
	No fumadores	32.36 (21.75)	27.05	37.66	27 (23)		

NS = no significativo ($p > .05$)

Otras variables

Al igual que en los anteriores apartados, tampoco ha sido posible obtener diferencias significativas en función de ser o no un gran fumador, asociado a los niveles de fatiga y dolor referidos en el momento de la evaluación, ni tampoco en cuanto a las puntuaciones obtenidas en las subescalas Ansiedad y Depresión de la HADS.

Tabla 65. Relación entre otras variables clínicas y la condición Fumador- No fumador

Tests aplicados		Media (Sd)	IC 95% Límite inferior	Límite superior	Mediana (IR)	Estadístico contraste	p-sig
Fatiga estimada	Muestra total	3.65 (2.68)	3.17	4.12	4 (5)	UMW= 1670	.328 ^{NS}
	Fumadores	3.95 (2.66)	3.16	4.74	4 (5)		
	No fumadores	3.48 (2.70)	2.88	4.07	3 (6)		
Dolor referido	Muestra total	1.84 (2.91)	1.33	2.35	0 (3)	UMW= 1621.5	.164 ^{NS}
	Fumadores	2.24 (3.03)	1.34	3.14	0 (4)		
	No fumadores	1.61 (2.83)	0.99	2.24	0 (2)		
Depresión HAD	Muestra total	4.14 (3.33)	3.56	4.73	3 (5)	UMW= 1656.5	.298 ^{NS}
	Fumadores	4.65 (3.70)	3.55	5.75	4 (6)		
	No fumadores	3.85 (3.09)	3.17	4.54	3 (5)		
Ansiedad HAD	Muestra total	7.08 (4.08)	6.36	7.79	7 (5)	UMW= 1656	.297 ^{NS}
	Fumadores	7.43 (3.87)	6.28	8.59	7 (4)		
	No fumadores	6.88 (4.20)	5.95	7.81	6 (5)		

NS = no significativo ($p > .05$)

CAPÍTULO 7

DISCUSIÓN

7.1. INTRODUCCIÓN: ACERCA DEL ESTUDIO Y LA MUESTRA EMPLEADA

Los principales objetivos de este trabajo han sido, por un lado, relacionar dos de las principales variables ambientales asociadas a Esclerosis Múltiple (vitamina D y tabaco) con los rendimientos cognitivos obtenidos en una batería de pruebas neuropsicológicas y, por otro, estudiar la posible influencia de variables demográficas y clínicas asociadas a esta enfermedad en dichos rendimientos.

La batería de pruebas que se utilizó para estos fines se compone de la batería clásica de Rao (BRB-N), la prueba Torre de Londres, el Trail Making Test y tres subpruebas adicionales más de fluencia verbal (dos de fluencia verbal fonológica, consigna directa e indirecta, y una de fluencia verbal semántica), en la línea de lo sugerido por Duque y cols. (2012). Es necesario señalar que, a fecha de hoy, no existe un consenso acerca de qué herramientas son las más adecuadas para la evaluación neuropsicológica en EM, aunque sí hay acuerdo en que los tests utilizados deben explorar los dominios cognitivos más frecuentemente afectados en esta enfermedad, esto es, memoria episódica verbal, memoria visuoespacial, velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, atención y funcionamiento ejecutivo en general.

A pesar de que, recientemente, Duque y cols. (2017) han publicado unos baremos estratificados por edad y nivel educativo de su Batería Neuropsicológica Breve (BNB), en el momento en el que se comenzó este estudio la única batería de pruebas orientada a población con EM que contaba con baremos que tenían en cuenta ambas variables en población española eran los de la versión adaptada del protocolo propuesto por Rao (BRBN), de Sepulcre y cols. (2006). Ambas baterías (BNB y BRBN) guardan cierta similitud, pero no son directamente comparables (se pueden consultar las diferencias entre ambas en el capítulo 2). Se eligió, por tanto, esta batería, complementándola con

las pruebas anteriormente mencionadas. En cualquier caso, además, teniendo en cuenta la media de edad de los participantes en este trabajo (46.54 ± 11.68), es la muestra del estudio de Sepulcre (42.5 ± 11.9) la que resulta más similar a la nuestra (la media de edad del grupo de referencia de Duque es de 34.5 ± 10.7), aunque en nuestro caso se contó con la participación de una elevada proporción de personas con estudios superiores (por encima de 17 años de escolaridad).

A la falta de consenso acerca de una batería neuropsicológica para EM se une además la falta de acuerdo acerca de qué debe ser considerado deterioro cognitivo. La gran variabilidad en torno a la definición de este concepto, y en cuanto a las herramientas utilizadas puede estar detrás de parte de las fuertes discrepancias que han sido encontradas en los distintos estudios revisados, de los que hablaremos a continuación. En cuanto a este trabajo, se optó por establecer el deterioro cognitivo cuando aparecen rendimientos por debajo de 1.5 desviaciones típicas por debajo de la media del grupo de referencia en dos o más subtests, incluyendo exclusivamente para este propósito los subtests de la batería clásica de Rao, por ser la utilizada con mayor frecuencia en otros estudios.

El tamaño de la muestra (212 personas para la muestra global, de las que 83 personas cumplían criterios para el objetivo de comparación en función de los niveles de Calcidiol, y 127 para comparar no fumadores-fumadores) conforma una de las principales fortalezas de este trabajo. Se incluyeron datos acerca de, aproximadamente, un 30% de la población estudiada, teniendo en cuenta que en el Complejo Hospitalario de Navarra hay un registro con algo más de 600 pacientes con diagnóstico de EM. Sin embargo, entre las posibles limitaciones es necesario reseñar, en primer lugar, que la muestra estudiada no se obtuvo de forma totalmente aleatoria, sino que los pacientes fueron evaluados tras la derivación por parte de sus neurólogos de referencia, generalmente tras una consulta de revisión. Además, la muestra reside en un ámbito geográfico muy concreto (Navarra), lo que limita la capacidad de generalizar los resultados de la investigación a personas con EM procedentes de otros lugares. A pesar de esto, tras el análisis de los datos obtenidos las características demográficas y clínicas de nuestra muestra resultan ser bastante “prototípicas” de la población de EM, lo que sí puede hacer más extrapolables los resultados, con salvedades que se describen a continuación.

En primer lugar, tal y como era esperable en una muestra amplia, la distribución hombre/mujer en el presente trabajo no es equitativa, mostrándose datos muy similares (un 70% de mujeres frente a un 30% de varones) a los que describen los diferentes estudios epidemiológicos, donde se habla de una mayor incidencia y prevalencia del sexo femenino frente al masculino, de manera parecida a lo que ocurre en otras enfermedades consideradas también de origen autoinmune.

En relación al estatus laboral, en torno al 49% de nuestra muestra se encontraba trabajando en el momento de la evaluación, lo que resulta coincidente también con lo hallado en la revisión de otros estudios (Cores et al., 2014), que indican índices de desempleo situados entre un 40-70% , variando estos datos, en opinión de los autores, en función del concepto de desempleo utilizado, siendo necesario tener en cuenta, además, la complejidad de desentrañar posibles factores asociados, incluyendo la situación económica del momento presente, los índices de paro en población general, así como las variables clínicas que pueden acompañar a la enfermedad (ej. la presencia de deterioro cognitivo, fatiga...). De la muestra total, 21 personas tenían 65 o más años.

En cuanto a fenotipos de la enfermedad, un 77% de la muestra se correspondía con pacientes con formas remitentes-recurrentes frente a un 23% de formas progresivas, dato que es necesario tener en cuenta, sobre todo a la hora de intentar comparar con los resultados obtenidos en otras investigaciones, junto con los años de evolución de la enfermedad (Media: 11.50, Sd: 8.16) y los niveles de discapacidad evaluados a través de la EDSS (2.38, Sd: 2.32). En este sentido, se trata de un grupo con niveles poco elevados de discapacidad, y con formas mayoritariamente recurrentes-remitentes de la enfermedad, lo que puede influir positivamente en los datos obtenidos.

En nuestra muestra, en base a la definición de deterioro cognitivo previamente establecida, encontramos un total de 68 personas (el 32% de la muestra) que podrían ser asignadas a esta condición. Este dato resulta parcialmente discordante con la literatura existente, que sitúa la tasa de deterioro cognitivo en torno a un 40 - 65% de los pacientes con EM, en función del estudio (Jongen et al., 2012; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Sepulcre et al., 2006; Amato et al., 2010). Los resultados obtenidos guardarían más relación con los que obtuvieron Visser y Van der Hiele en el año 2014 en personas con EMRR en estadios iniciales. Ello está posiblemente influido, por un lado, por la mencionada sobrerrepresentación de personas con estudios superiores y, por otro lado, por el perfil de las características clínicas comentado. Por otro lado, en relación con la no aleatorización de la muestra obtenida, es posible que haya existido cierto sesgo en la selección de pacientes a derivar, excluyéndose en estas derivaciones a pacientes que durante las revisiones mostraron DC severo, incapacidad para escribir o que tenían puntuaciones EDSS más elevadas.

7.2. ANÁLISIS DE LOS OBJETIVOS PROPUESTOS

7.2.1 Objetivo 1: Rendimientos cognitivos frente a población normal y a distintas variables asociadas

El primer objetivo del presente trabajo buscaba profundizar en las características de los rendimientos cognitivos de la muestra, en comparación con población general. En nuestro estudio no se pudo contar con muestra de población sin EM que pudiera ejercer de grupo control, por lo que se tuvo que recurrir a los trabajos y baremos ya existentes para dicho análisis, con los consiguientes inconvenientes que esto puede suponer. A cambio de “renunciar” a la existencia de grupo control en este primer objetivo se pudo obtener una muestra mayor de pacientes, lo que facilitó y mejoró la calidad de las comparaciones respecto de las variables clínicas y demográficas. Esto es importante porque, si bien existe un acuerdo bastante generalizado en torno a los dominios cognitivos afectados en EM respecto de la población general, no hay tanto consenso en cuanto a este otro tema.

De esta manera, las cuatro primeras hipótesis asociadas a este objetivo se establecieron en torno a la comparación de los rendimientos con los baremos disponibles para población española, mientras que las tres últimas centraron en el análisis de variables demográficas y clínicas.

En consonancia con la literatura científica existente se encontró que los pacientes que componían la muestra mostraron menores rendimientos en cuanto a funcionamiento ejecutivo, atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, fluencia verbal (fonológica y semántica) así como en los distintos componentes del área mnésica evaluados, en mayor o menor grado (López de Silanes, 2013).

En relación a las variables demográficas, a diferencia de lo que proponen algunos autores (Schoonheim et al., 2012; Savettieri et al., 2004; Prakash y cols., 2008) no se encontraron en nuestra muestra diferencias en los rendimientos asociadas al género.

Sí se ha encontrado, en cambio, asociación entre DC y situación laboral en el momento de la evaluación, aunque también se encontraron diferencias entre la situación laboral y otras variables clínicas (fenotipo de esclerosis múltiple, EDSS, y años de evolución). Resulta complicado llegar a establecer relaciones causales a partir de un dato meramente transversal, pero podría resultar un interesante punto de partida para futuros análisis, en la línea del estudio MS@work, una investigación prospectiva a tres años que trata de identificar factores asociados a la pérdida de empleo en pacientes con EMRR con el objetivo de prevenir su ocurrencia (Van der Hiele et al., 2013). Benedict

(2005) analizó la influencia de los rendimientos cognitivos en el área laboral, conjuntamente con otras variables, afirmando que el efecto de la cognición fue superior al obtenido a través de los niveles de discapacidad física (EDSS). En esta misma línea, la existencia de alteraciones a nivel cognitivo ha sido propuesta por otros autores como un potente predictor del estatus laboral (Morrow et al., 2010, Gres et al., 2014).

En cuanto a las variables clínicas, se obtuvieron diferencias significativas en la proporción de pacientes con DC en función del fenotipo de la enfermedad, con un mayor porcentaje de personas con DC dentro del grupo de formas progresivas (58%) frente al de pacientes con formas recurrentes-remitentes (25%). Este dato coincide con lo establecido previamente en otros estudios (Sistiaga et al., 2014; Huijbregts et al., 2004; Langdon, 2011; Andreu-Catalá, 2008; Rodrigues et al., 2011).

No existe tanto consenso en cuanto a la posible relación de los rendimientos cognitivos con otras variables clínicas como el nivel de discapacidad evaluado a través de la EDSS, o en cuanto a los años de evolución (Visser y Van der Hiele, 2014; Langdon, 2011; Amato et al., 2010; Lynch, Parmenter y Denney, 2005, Sepulcre et al., 2006). En este estudio, sin embargo, sí se obtienen diferencias significativas para ambas variables. En primer lugar, los porcentajes de DC han resultado ser mayores en personas con puntuaciones más elevadas en la escala EDSS. De acuerdo con Amato y cols. (2001) en un estudio longitudinal a diez años, conforme la enfermedad avanza existiría una tendencia a converger la afectación física y cognitiva. En relación a los años de enfermedad, en nuestro estudio también se encontraron diferencias, situándose la media de años de evolución de las personas con DC en 14.62 frente a los 10 años de evolución de los que no tenían DC.

En la línea de lo que defienden teóricos como DeLuca (2016) no se encontró relación entre DC y los niveles subjetivos de fatiga referidos por los pacientes en el momento de la evaluación. Del mismo modo, tampoco fue posible hallar relación con el resto de variables (dolor subjetivo y puntuaciones en la escala HADS), si bien en el caso de la subescala HADS de Depresión se rozó la significación estadística ($\alpha=.05$). Existe una importante controversia en cuanto a la relación entre depresión y rendimientos cognitivos, también en personas neurológicamente sanas. En este sentido, algunos autores defienden que la depresión disminuiría la capacidad atencional y la velocidad de respuesta, pudiendo interferir con el aprendizaje, otros autores asocian síntomas de corte vegetativo a peores rendimientos, mientras que, por último, hay investigadores que no encuentran diferencias en los rendimientos asociados al estado de ánimo (Lezak, 2012). Asimismo, en EM los resultados de las investigaciones realizadas tampoco resultan concluyentes, con estudios a favor de esta rela-

ción (Arnett y Rabinowitz, 2010; Arnett y Strober, 2011; Demarce et al., 2003) y otros (Patti et al. 2009; Grech et al., 2015) en contra.

Igualmente, tampoco existe unanimidad en cuanto a la relación ansiedad-rendimientos cognitivos (Kardayi et al., 2014; Grech et al., 2015; Julian y Arnett, 2009; Goretti et al., 2014), ni homogeneidad en las herramientas utilizadas para la evaluación de los niveles de ansiedad en los diferentes estudios, lo que hace más complejas aún las comparaciones entre los mismos. En el caso de la escala utilizada para este estudio (HAD), a pesar de su extendido uso en investigación, algunos autores critican que la subescala Ansiedad se centraría en la evaluación de la impulsividad y la agitación (Terol-Cantero, Cabrera-Perona y Martín-Aragón, 2015), planteando que no sería adecuada para la identificación de casos clínicos, si bien si es aceptado su uso como herramienta de screening para evaluar el nivel de malestar y angustia general (Bjelland et al., 2012).

7.2.2 Objetivo 2: Rendimientos cognitivos y niveles séricos de calcidiol

Por otra parte, el segundo de los objetivos intentaba determinar posibles diferencias en los rendimientos cognitivos en función de los niveles séricos de vitamina D, estableciendo para ello dos condiciones (Normo/Hipovitaminosis D) y realizando posteriormente un análisis de las correlaciones entre las distintas variables.

A pesar de que la vitamina D ha demostrado ejercer un importante rol en la etiología, el curso y el mantenimiento de patologías muy diversas, que van más allá de la tradicional relación con lo músculo-esquelético, no existe todavía un consenso en cuanto a los niveles que marcan la suficiencia o deficiencia a nivel sérico (Van Der Schaft et. al, 2013; Pearce y Cheetham, 2010; Holick, M.F. y Chen, T.C., 2008). Para este estudio se tomó como punto de corte el sugerido por el Institute of Medicine (2011), de 20ng/ml (Ross et al., 2011), que además es el utilizado en el Servicio Navarro de Salud.

Se pudo establecer la existencia en nuestro grupo de diferencias significativas tanto en variables demográficas (estatus laboral), clínicas (EDSS, fenotipo de EM...), como en los rendimientos obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y en otras variables asociadas.

Puede resultar llamativo que los grupos normo-hipovitaminosis no se diferencien de forma significativa en función de la edad si, tal y como está descrito en la literatura científica, los niveles decrecen conforme avanzamos en edad, debido a una menor capacidad de nuestro organismo para la adecuada metabolización de esta vitamina (García del Carrizo et al., 2011). Debemos tener en

cuenta, no obstante, que la muestra de este estudio incluye, fundamentalmente, adultos jóvenes (media 46.69 años, Sd: 11.26). En la presente investigación tampoco se han encontrado diferencias en cuanto al género y los niveles de vitamina D, con porcentajes de normo e hipovitaminosis prácticamente iguales entre hombres y mujeres, al contrario de lo que se plantea en García del Carrizo y cols. (2011). Si bien la relación entre los niveles de calcidiol y las variables clínicas o demográficas no constituyen un objetivo prioritario en el presente estudio, es necesario señalar que los resultados obtenidos en el caso de las variables clínicas sí son congruentes con la literatura revisada, en la que se propone, por un lado, menores concentraciones de calcidiol en las formas progresivas frente a las recurrentes-remitentes (Muris et al., 2015) y, por otro, mayores niveles de discapacidad (EDSS) asociados a menores niveles de 25(OH)D (Shahbeigi et al., 2013).

La existencia de diferencias en los rendimientos cognitivos en función de los niveles séricos de calcidiol también concuerda con lo que plantean otros estudios realizados en población sin diagnóstico de EM (Littlejohns et al., 2014; Van der Schaft, 2013), si bien de nuevo resulta difícil la comparación al emplear, además de una población diferente, distintas herramientas de medida e, incluso, distintos puntos de corte para determinar la hipovitaminosis. En la investigación realizada por Darwish y cols. (2017) se obtienen menores rendimientos en el test SDMT (Symbol Digit Modalities Test), muy relacionado con la velocidad de procesamiento de la información, dominio cognitivo esencial en el estudio de la EM, asociados a niveles basales de calcidiol disminuidos. En nuestro caso se consiguen diferencias significativas en esta prueba, si bien éstas se moderan tras controlar el efecto del resto de variables, rozando, no obstante, la significación estadística. Por otro lado, en el estudio de Darwish se propone también una disminución en los rendimientos asociados a hipovitaminosis D en el test de memoria visuoespacial BVMT (Brief Visuoespacial Memory Test), que resulta difícilmente comparable con la prueba utilizada en nuestro caso (SPART). En esta misma línea, también un estudio experimental (Tarbali et al., 2016) plantea mejoras a nivel de memoria espacial en ratas con lesiones desmielinizantes en la región hipocampal CA1 tras suplementar con vitamina D. En el presente estudio, sin embargo, no se ha conseguido encontrar relación significativa entre pruebas relacionadas con memoria visuoespacial y niveles de calcidiol.

7.2.3 Objetivo 3: Rendimientos cognitivos y tabaco

Por último, el tercer objetivo del estudio buscaba diferencias entre el subgrupo de grandes fumadores y los no fumadores. A pesar de haber establecido criterios estrictos para intentar diferenciar ade-

cuadamente ambos grupos (personas que no fumaban y nunca lo habían hecho frente a grandes fumadores en el momento de la evaluación, con una historia de consumo de más de 10 pack-years), no se consiguieron encontrar diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, a excepción de dos variables demográficas: la situación laboral y el nivel de estudios. Tampoco ha sido posible encontrar diferencias en cuanto a variables clínicas y la presencia o ausencia de hábito tabáquico, lo que contrasta con la literatura científica revisada para esta investigación, si bien es cierto que no existe consenso a este respecto, ni en relación a la progresión de la EM (Arruti et al., 2015; Manoucherinia et al., 2013; Handel et al., 2011), ni al número de brotes (D’Hooghe, Nagels, Bissay y De Keyser, 2010) o al grado de discapacidad evaluado a través de la EDSS (García del Carrizo et al., 2011; Zivadinov et al., 2009; Manoucherinia et al., 2013). De la misma manera, no se ha podido establecer relación entre el hábito tabáquico y los niveles de calcidiol, si bien el único estudio que hemos encontrado que relaciona estas dos variables (Mulligan et al., 2014) lo hace en relación, no a esclerosis múltiple, sino a pacientes con sinusitis crónica.

En relación a los rendimientos cognitivos y el tabaco existe, como se comentaba en la parte introductoria, una importante paradoja. Por un lado, la administración de nicotina produciría un efecto a corto plazo, como agonista colinérgico, que sería “favorecedor” a nivel cognitivo, por otro lado, el tabaco supondría, a largo plazo, un efecto pernicioso sobre la cognición. Es este último efecto el que intentaba hallarse en el presente estudio, siendo la hipótesis de partida que los grandes fumadores obtendrían peores resultados en los tests aplicados frente a las personas no fumadoras, bien por un efecto directo del hábito tabáquico sobre la cognición, bien de forma indirecta a través del efecto causado sobre las diversas variables clínicas. Esto es, si la conducta de fumar se asocia a una peor evolución de la enfermedad, con mayores niveles de discapacidad a través de la EDSS, mayor número de brotes, menor tiempo de transición a formas progresivas de la enfermedad, y estas variables clínicas se asocian a peores rendimientos cognitivos, sería lógico pensar en peores rendimientos cognitivos en grandes fumadores.

No ha sido posible encontrar evidencias a favor de ninguno de los dos tipos de efectos. Estos resultados coinciden parcialmente con los obtenidos por Ozcan y colaboradores en su estudio del año 2014, en el que tampoco se obtuvieron diferencias entre fumadores y no fumadores en los rendimientos en los tests neuropsicológicos tomados de forma individual, pero, en cambio, sí hallaron diferencias al considerarlo globalmente (condición “deterioro cognitivo”). En nuestro caso no hemos obtenido ninguna diferencia entre ambos grupos en ninguna de las mencionadas condiciones.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

8.1. CONCLUSIONES

- 1.- Un 32% de los pacientes pueden asignarse a la condición “Deterioro cognitivo”, definido éste como la obtención de rendimientos por debajo de 1.5 desviaciones típicas por debajo de los baremos propuestos en función de edad y de nivel educativo (Sepulcre et al., 2006) en al menos dos subpruebas de la batería BRB-N de Rao.
- 2.- En relación a las variables demográficas, no se ha evidenciado la existencia de relación entre género y la presencia de deterioro cognitivo, mientras que sí existían diferencias entre la situación laboral en el momento de la evaluación y la presencia de DC. La situación laboral se relaciona también con el fenotipo de EM (formas recurrentes-remitentes o progresivas de la enfermedad), con la EDSS y con los años de evolución de la enfermedad.
- 3.- Las formas remitentes-recurrentes muestran menores porcentajes de DC que las progresivas en el presente estudio. Tanto el nivel de discapacidad evaluado a través de la EDSS como los años de evolución de la enfermedad se han relacionado también con el DC en la muestra estudiada.
- 4.- No se ha encontrado relación entre los niveles referidos de fatiga y dolor en el momento de la evaluación y la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes evaluados, ni tampoco entre las puntuaciones obtenidas en la escala HADS en Ansiedad y Depresión y esta variable, si bien se roza la significación estadística en el caso de la Depresión.

- 5.- La condición Hipovitaminosis D se ha asociado en la muestra a peores rendimientos en todos los tests neuropsicológicos aplicados, a excepción del índice que evalúa recuerdo visuoespacial (diferido), de las tareas de fluencia verbal fonológica (tanto de consigna directa como indirecta) y de los dos índices considerados en la prueba Tower of London. Las relaciones lineales entre los niveles de calcidiol en ng/ml y las puntuaciones obtenidas resultan significativas en el caso de los tres índices de la prueba Serial Reminding Test, el SDMT, el PASAT, la parte B del Trail Making Test.
- 6.- La condición hipovitaminosis D se ha asociado también con la situación laboral, el fenotipo de EM, la EDSS, los niveles subjetivos de dolor y las subescalas Ansiedad y Depresión del instrumento HAD.
- 7.- Las mencionadas diferencias en las pruebas neuropsicológicas (5) en función de los niveles de Calcidiol persisten, tras controlar el posible efecto de las variables clínicas (6), en tests relacionados con memoria episódica verbal (Serial Reminding Test), velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo (Paced Auditory Serial Addition Test) y funcionamiento ejecutivo (Trail Making Test-B).
- 8.- No se ha podido demostrar la relación entre el hecho de ser o no fumador y la presencia de DC, de peores rendimientos en las pruebas aplicadas ni tampoco en las diversas variables estudiadas, incluida la relación con la condición hipo-normovitaminosis, a excepción de dos variables demográficas: el nivel de estudios y la situación laboral.

8.2 LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En relación a las *limitaciones* del presente estudio, es necesario destacar varios puntos, si bien algunos de ellos han sido ya mencionados en el apartado correspondiente a la Discusión de los resultados.

En primer lugar, el no poder haber contado con un grupo control sin diagnóstico de la enfermedad ha dificultado la comparación de la presente muestra con los rendimientos en población normal,

siendo necesario acudir a los distintos baremos existentes. Además, a pesar de que el tamaño de la muestra representa una de las principales fortalezas del estudio, no resulta posible garantizar que ésta haya sido extraída de forma aleatoria, ya que el acceso a la investigación se realizaba a partir de las derivaciones realizadas por los neurólogos de referencia de cada persona tras las diversas revisiones/consultas.

De forma añadida, el que la muestra pertenezca a un ámbito geográfico determinado, en este caso Navarra, limita las posibilidades de generalización de los resultados.

Por otro lado, a pesar de haber utilizado la batería más frecuente en la investigación sobre rendimientos cognitivos en EM (BRB-N de Rao), y de haberla complementado además con diversas pruebas en la línea de lo sugerido por distintos autores, el presente estudio no ha considerado el cociente intelectual (CI) premórbido de los sujetos, que en ocasiones se trata de estimar con algunas subpruebas (Matrices, Vocabulario) de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS). La mayor parte de los estudios revisados coinciden en señalar que la medida de la inteligencia se mantiene relativamente estable a lo largo de la enfermedad, sobre todo en lo relativo al CI verbal, por lo que hubiera supuesto una variable de interés en el presente estudio, si bien no es demasiado frecuente encontrar investigaciones que la contemplen.

Por último, el hecho de no haber considerado los posibles efectos del tabaquismo pasivo, ni el tiempo transcurrido desde el último consumo hasta el momento de la evaluación, son factores a tener en cuenta de cara a una investigación futura.

A este respecto, también en relación a *posibles líneas futuras de investigación*, en primer lugar, sería muy interesante poder continuar con este estudio de forma longitudinal. En este sentido, seguimos realizando reevaluaciones periódicas (generalmente a los dos años), de manera que, en un futuro, sea posible también la comparación intrasujeto de las distintas variables y rendimientos cognitivos.

Por otro lado, al haber excluido para el estudio a las personas con EM en período intrabrote, no hemos podido conocer las diferencias existentes en los rendimientos cognitivos durante una recurrencia frente los períodos de remisión o estables a nivel clínico, como sugieren Soilu-Hänninen y cols. (2005), ni tener en cuenta conceptos interesantes como el de “brote cognitivo”, ambos podrían resultar temas interesantes a tener en cuenta.

Otro posible reto a futuro sería el de intentar determinar el posible beneficio a nivel cognitivo del mantenimiento de niveles “adecuados” de calcidiol en sangre ya que, a fecha de hoy, no existe

un consenso acerca de la eventual ganancia que supondría la suplementación de vitamina D sobre la cognición, a pesar de haberse iniciado ya líneas de trabajo en este sentido (Annweiler et al., 2014). De la misma manera, sigue sin estar clara, y sería importante conocer, la existencia de una posible mejoría en otras variables clínicas asociadas a EM tras esta suplementación (Pozuelo-Moyano y Benito-León, 2013; Alharbi, 2015; Darwish et al., 2017).

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de los sujetos por edad y nivel educativo	81
Tabla 2 .Resultados evaluación neuropsicológica de la muestra total	82
Tabla 3. Resultados de la muestra respecto de los baremos propuestos por Sepulcre et al. en la batería BRB-N (Rao) para población española (frecuencia y porcentaje)	83
Tabla 4. Resultados de la muestra en otras variables asociadas: Depresión, ansiedad, fatiga y dolor	83
Tabla 5.Torre de Londres *	84
Tabla 6. Trail Making Test parte B-TMT-B*. Numero total de segundos	84
Tabla 7. Trail Making Test parte A- TMT-A*. Numero total de segundos	85
Tabla 8. Symbol Digit Modalities Test- SDMT*. Número total de aciertos	85
Tabla 9. Paced Auditory Serial Addition Test- PASAT*. Número total de aciertos	85
Tabla 10. Selective Reminding Test- SRT	86
Tabla 11. 10/36 Spatial Recall Test- SPART	86
Tabla 12. Fluencia verbal semántica- Número de palabras - Frutas y verduras	86
Tabla 13.Pruebas fluencia verbal complementarias. Número de palabras	86
Tabla 14. Relación entre género y presencia de deterioro cognitivo	87
Tabla 15. Relación entre situación laboral y presencia de deterioro cognitivo	88
Tabla 16. Relación entre situación laboral y fenotipo de EM	88
Tabla 17. Relación entre situación laboral y EDSS (categorizada)	88
Tabla 18.Relación entre EDSS (considerada como cuantitativa continua) y situación laboral	89
Tabla 19.Relación años de evolución de la enfermedad y situación laboral	89

Tabla 20. Relación entre fenotipo de EM y presencia de deterioro cognitivo	90
Tabla 21. Relación entre el nivel de discapacidad (EDSS) categorizada y la presencia de deterioro cognitivo	90
Tabla 22. Relación entre EDSS y la presencia de la condición deterioro cognitivo	90
Tabla 23. Relación años de evolución de la enfermedad y deterioro cognitivo (DC)	91
Tabla 24. Relación entre fatiga y deterioro cognitivo (DC)	91
Tabla 25. Relación entre fatiga (CATEGORIZADA) y deterioro cognitivo	91
Tabla 26. Relación entre dolor y deterioro cognitivo (DC)	92
Tabla 27. Relación entre dolor (CATEGORIZADA) y presencia de la condición Deterioro cognitivo (DC)	92
Tabla 28. Relación entre depresión (HAD) y deterioro cognitivo (DC)	92
Tabla 29. Relación entre Depresión (CATEGORIZADA) y presencia de Deterioro cognitivo	92
Tabla 30. Relación entre ansiedad (HAD) y deterioro cognitivo (DC)	93
Tabla 31. Relación entre Ansiedad (CATEGORIZADA) y presencia de Deterioro cognitivo	93
Tabla 32. Relación entre variables demográficas y niveles de Calcidiol (normo-hipovitaminosis D)	94
Tabla 33. Relación entre variables clínicas y condición Normo-hipovitaminosis D	95
Tabla 34. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Serial Reminding Test (SRT)	96
Tabla 35. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Spatial Recall Test (SPART)	96
Tabla 36. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Test Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	97
Tabla 37. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Tests de fluencia verbal.	98
Tabla 38. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Trail Making Test (TMT)	99

Tabla 39. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición Normo-hipovitaminosis D. Tower of London (TOL)	99
Tabla 40. Relación entre condición hipo-normovitaminosis D y presencia de deterioro cognitivo	100
Tabla 41. Relación entre otras variables clínicas y la condición Normo-hipovitaminosis D	101
Tabla 42. Correlaciones entre edad y años de evolución de la enfermedad y los niveles de calcidiol (ng/ml)	101
Tabla 43. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre los rendimientos en el subtest SRTS controlando el Fenotipo EM, EDSS y los años de evolución.	103
Tabla 44. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre los rendimientos en el subtest SRTR controlando el Fenotipo EM, EDSS y los años de evolución.	103
Tabla 45. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre SRTD controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.	104
Tabla 46. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre SPART controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.	104
Tabla 47. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre SDMT controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.	105
Tabla 48. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre PASAT controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.	106
Tabla 49. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Frutas y verduras controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.	106
Tabla 50. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Animales controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución	107
Tabla 51. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Trail Making Test- A controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución.	107
Tabla 52. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre Trail Making Test -B controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución	108
Tabla 53. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre HAD-Ansiedad controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución	109
Tabla 54. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre HAD-Depresión controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución	109

Tabla 55. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre el nivel de Fatiga referida controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución	110
Tabla 56. Análisis de Covarianza. Efecto de la hipovitaminosis sobre nivel de Dolor estimado controlando el Tipo EM, EDSS y los Años de evolución	110
Tabla 57. Relación entre variables demográficas y la condición Fumador-No fumador	111
Tabla 58. Relación entre variables clínicas y condición Fumador-no fumador	112
Tabla 59. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Serial Reminding Test	112
Tabla 60. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Spatial Recall Test (SPART)	113
Tabla 61. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) y Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	113
Tabla 62. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Tests de fluencia verbal	114
Tabla 63. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Trail Making Test (TMT)	114
Tabla 64. Relación entre los rendimientos en la evaluación neuropsicológica y la condición fumador-no fumador. Tower of London (TOL)	115
Tabla 65. Relación entre otras variables clínicas y la condición Fumador- No fumador	115

Índice de figuras

Figura 1. Criterios de Mc Donald (2010) para el diagnóstico de EM	22
Figura 2. Distribución por género de la muestra	80
Figura 3. Situación laboral de los pacientes en el momento de la evaluación	80
Figura 4. Nivel educativo de la muestra de pacientes estudiada	81
Figura 5. Distribución de los sujetos de la muestra en relación a la EDSS agrupada	82

Abreviaturas

BHE – Barrera Hematoencefálica

BICAMS – Batería Breve Internacional para Evaluación Cognitiva en EM (del inglés Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis)

BNB – Batería Neuropsicológica Breve (Duque y cols.)

BOC – Bandas Oligoclonales

BRB-N – Del inglés Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (Rao y cols)

CI – Cociente intelectual

CIS – Síndrome clínico aislado (del inglés Clinical Isolated Syndrome)

DC – Deterioro cognitivo

DS – Desviación estándar

DT – Desviación típica

EA – Enfermedad de Alzheimer

EAE – Encefalitis Alérgica Experimental

ECTRIMS – Comité Europeo para la investigación y el tratamiento en Esclerosis Múltiple (del inglés European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis)

EDSS – Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (del inglés Expanded Disability Status Scale)

EM – Esclerosis Múltiple

EMPP – Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

EMPR – Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente

EMRR – Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

EMSP – Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

EPOC – Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica

IgG – Inmunoglobulina G

LCR – Líquido cefalorraquídeo

LMP – Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

MLBV – Volumen cerebral máximo de vida útil (del inglés Maximal Lifetime Brain Volume)

MSFC – Escala Funcional Compuesta para la EM (del inglés Multiple Sclerosis Functional Composite)

NO – Oxido Nítrico

OCT – Tomografía de coherencia óptica (del inglés Optical coherence tomography)

PASAT – Del inglés Paced Auditory Serial Addition Test

Pc – Percentil

PET – Tomografía por emisión de positrones (del inglés Positron Emission Tomography)

RM – Resonancia Magnética

SDMT – Del inglés Symbol Digit Modalities Test

SB – Sustancia Blanca

SG – Sustancia Gris

SNC – Sistema Nervioso Central

SRT – Del inglés Selective Reminding Test

SRT D – Del inglés Selective Reminding Test (Delayed)

SPART – Del inglés Spatial Recall Test

SPART D – Del inglés Spatial Recall Test (Delayed).

TMT – Test del trazado (del inglés Trail Making Test)

UMW – U de Mann Whitney

VDR – Receptores de Vitamina D (Del inglés Vitamin D Receptors)

WAIS – Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (del inglés Wechsler Adult Intelligence Scale)

Referencias bibliográficas

- Acheson, E., Bachrach, C., & Wright, F. (1960). Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 35(S147), 132-147.
- Achiron, A., & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(4), 443-446.
- Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut /CEMCAT (2012). Clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis. En http://www.cem-cat.org/wp-content/uploads/2015/07/Clinical_practice_guideline_on_the_management_of_people_with_multiple_sclerosis.pdf
- Aleman, A., Muller, M., de Haan, E. H., & van der Schouw, Y. T. (2005). Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiology of aging*, 26(4), 485-490.
- Alharbi, F. M. (2015). Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences*, 20(4), 329-335.
- Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis A systematic review. *Neurology*, 71(2), 129-135.
- Álvarez-Cermeño, J., Arroyo, R., Arbizu, T., de Andrés, C., Fernández, O., García-Merino, A., et al. (2007). Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple.
- Aly, N. (2011). Multiple Sclerosis in older people. *Midlife and Beyond*, 5(2), 6-12.

- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Hakiki, B., Giannini, M., et al. (2010). Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological sciences*, 31(2), 211-214.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*, 58(10), 1602-1606.
- Anastasiou, C. A., Yannakoulia, M., & Scarmeas, N. (2014). Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(3), 71-80.
- Annweiler, C., Brugg, B., Peyrin, J. M., Bartha, R., & Beauchet, O. (2014). Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiology of aging*, 35(2), 331-335.
- Annweiler, C., Annweiler, T., Montero-Odasso, M., Bartha, R., & Beauchet, O. (2014). Vitamin D and brain volumetric changes: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 78(1), 30-39.
- Antonovsky, A., Leibowitz, U., Medalie, J. M., Smith, H., Halpern, L., & Alter, M. (1968). Reappraisal of possible etiologic factors in multiple sclerosis. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 58(5), 836-848.
- Ardila, A., & Mendez, M. (2006). Multiple sclerosis: neurobehavioral aspects. *MedLink Neurology*. <https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2013/07/2011-ardila-multiple-sclerosis-neurobehavioral-aspects-medlink-neurology.pdf>
- Arnett, P. A. & Rabinowitz, A.R (2010). The neuropsychological presentation and treatment of demyelinating disorders. En Gurd, J.M., Udo K., & Marshall, J (Eds). *Handbook of Clinical Neuropsychology* (pp: 585-605). Oxford: University Press.
- Arnett, P. A., & Smith, M. M. (2010). Cognitive functioning and everyday tasks in multiple sclerosis. En Marcott, T.D. & Grant, I. (Eds.) *The Neuropsychology of Everyday Functioning* (pp. 357-388). New York: Guilford Press.
- Arnett, P. A., & Strober, L. B. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Reviews Neurother*. 11(3), 411-424.

- Arnett, P. (2013). Secondary influences on Neuropsychological Test Performance: Research findings and practical applications. New York: Oxford University Press (pp. 207-208) En https://books.google.es/books?id=Lit1VuCakTYC&printsec=frontcover&dq=Secondary+Influences+on+Neuropsychological+Test+Performance&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjI_9nL7abLAhXhZpoKHVsjDCsQ6AEIKTAA#v=onepage&q=Secondary%20Influences%20on%20Neuropsychological%20Test%20Performance&f=false
- Arnson, Y., Shoenfeld, Y., & Amital, H. (2010). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 34(3), J258-J265.
- Arrambide-García, G. & Tintoré-Subirana, M. (2012). Nuevos criterios diagnósticos en esclerosis múltiple. En Actualización en esclerosis múltiple (7-23). Madrid: Grupo Acción Médica. http://www.monografiasesclerosismultiple.com/archivos/13_EM_XIII.pdf
- Arruti, M., Castillo-Triviño, T., Egüés, N., & Olascoaga, J. (2015). Tabaco y esclerosis múltiple. *Revista de Neurología* 60(4), 169- 78.
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H.,... & Edan, G. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306-314.
- Audoin, B., Duong, M. V. A., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Ibarrola, D., Cozzzone, P. J., et al. (2006). Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *Journal of the neurological sciences*, 245(1), 87-91.
- Aznar, P., Ayuso, T., Soriano, G., Roldán, M., Otano, M., Ajuria, I., et al (2015, Octubre). DNA methylation profiling of vitamin D pathway genes in T-cells from RRMS patients compared to healthy controls (Póster presentado en ECTRIMS, Barcelona).
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., et al. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 259(1), 139-146.

- Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M., Reuter, F., Klemina, I., Aghababian, V., Pelletier, J., et al. (2011). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, *11*(1), 11-17.
- Baysal Kırarç, L., Ekmekçi, Ö., Yüceyar, N., & Sağduyu Kocaman, A. (2014). Assessment of Early Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndromes and Multiple Sclerosis. *Behavioural neurology*, 1-5. doi:10.1155/2014/637694
- Beatty, W. W., & Goodkin, D. E. (1990). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Archives of Neurology*, *47*(3), 297-301.
- Beatty, W. W., Paul, R., Wilbanks, S., Hames, K., Blanco, C., & Goodkin, D. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, *45*(4), 718-723.
- Becklund, B. R., Severson, K. S., Vang, S. V., & DeLuca, H. F. (2010). UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(14), 6418-6423.
- Benedict, R. H., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., et al. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, *9*(1), 95-101.
- Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of Neurology*, *61*(2), 226-230.
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the neurological sciences*, *231*(1), 29-34.

- Benedict, R. H., Morrow, S. A., Guttman, B. W., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(05), 829-835.
- Benedict, R. H., & Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 332-342.
- Benedict, R. H., & Walton, M. K. (2012). Evaluating cognitive outcome measures for MS clinical trials: what is a clinically meaningful change?. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(12), 1673-1679.
- Bermejo, P. E., Oreja-Guevara, C., & Díez-Tejedor, E. (2010). El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol*, 50(2), 101-8.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(2), 69-77.
- Blázquez-Alisente, J. L., González-Rodríguez, B. y Paúl-Lapedriza, N. (2008). Evaluación neuropsicológica. En J. Tirapu Ustárroz, M. Rios Lago y F. Maeztu Unturbe (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 33-56). Barcelona: Viguera Editores, S.L.
- Brown, J., Bianco, J. I., McGrath, J. J., & Eyles, D. W. (2003). 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience letters*, 343(2), 139-143.
- Bruce, J. M., Hancock, L. M., Arnett, P., & Lynch, S. (2010). Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of behavioral medicine*, 33(3), 219-227.
- Calabrese, P., Kalbe, E., & Kessler, J. (2004). Ein neuropsychologisches Screening zur Erfassung kognitiver Störungen bei MS-Patienten-Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). (30), 384-388.
- Calabrese, P., & Penner, I. K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis—a “multiple disconnection syndrome”?. *Journal of Neurology*, 254 (2), 18-21.

- Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., et al. (2010). Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 16 (10) 1220-8..
- Charcot, J. M. (1879). *Lectures on the diseases of the nervous system: delivered at la Salpêtrière*. HC Lea. En <https://ia600400.us.archive.org/16/items/lecturesondiseas02char/lecturesondiseas02char.pdf>
- Chamberlain, S. R., Odlaug, B. L., Schreiber, L., & Grant, J. E. (2012). Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. *The American Journal on Addictions*, 21(s1), S14-S19.
- Chen, R., Hu, Z., Orton, S., Chen, R. L., & Wei, L. (2013). Association of passive smoking with cognitive impairment in nonsmoking older adults: a systematic literature review and a new study of Chinese cohort. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 26(4), 199-208.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(20), 1430-1438.
- Cores, E. V., Vanotti, S., Burin, D. I., Politis, D. G., & Villa, A. (2014). Factores asociados con la situación laboral de pacientes con esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 58(4), 175-183.
- Correale, J., Ysraelit, M. C., & Gaitán, M. I. (2009). Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 132, 1146–1160.
- Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., et al. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122(5), 871-882.
- Costenbader, K., & Karlson, E. (2006). Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology?. *Lupus*, 15(11), 737-745.

- Darwish, H., Haddad, R., Osman, S., Gasshan, B., Yamout, B. & Khoury, S.J. (2015, Octubre). Effect of vitamin D replacement on cognition in multiple sclerosis (MS) patients. Ponencia presentada en el Congress of the European Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS)
- Darwish, H., Haddad, R., Osman, S., Ghassan, S., Yamout, B., Tamim, H., & Khoury, S. (2017). Effect of Vitamin D Replacement on Cognition in Multiple Sclerosis Patients. *Scientific Reports*, 7.
- Davenport, C. B. (1922). Multiple sclerosis: from the standpoint of geographic distribution and race. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 8(1), 51.
- Décard, B. F., von Ahsen, N., Grunwald, T., Streit, F., Stroet, A., Niggemeier, P., et al. (2012). Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein–Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(12), 1170-1173.
- DeLuca, J. (Junio 2016) Are we getting tired of the effects of fatigue on cognitive performance? En J.C. Arango (Presidencia), I Congreso Iberoamericano de Neuropsicología. Congreso llevado a cabo en Bilbao, España.
- Demaree, H., Gaudino, E., & DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8(3), 161-171.
- De Sá, J. (2010). Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Revista de Neurología*, 51(7), 387-392.
- D’hooghe, M. B., Nagels, G., Bissay, V., & De Keyser, J. (2010). Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16 (7), 773-785.
- Di Pauli, F., Reindl, M., Ehling, R., Schautzer, F., Gneiss, C., Lutterotti, A. & Berger, T. (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(8), 1026-1030.

- Duque, P., Oltra-Cucarella, J., Fernández, O., Sepulcre, J., Grupo de Estudio de la Batería Neuropsicológica Breve en la Esclerosis Múltiple (2017). Batería neuropsicológica breve en la esclerosis múltiple. Baremación normativa estratificada por edad y nivel educativo. *Revista de Neurología*, 64(03), 97-104.
- Duque, P., Ibáñez, J., del Barco, A., Sepulcre, J., de Ramón, E., & Fernández-Fernández, O. (2012). Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 54(5), 263-270.
- Durazzo, T. C., Mattsson, N., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3), S122-S145.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C., & Sadovnick, A. D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 3(2), 104-110.
- Ebers, G., Sadovnick, A., Dyment, D., Yee, I., Willer, C., & Risch, N. (2004). Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *The Lancet*, 363(9423), 1773-1774.
- Engell, T. (1988). A clinico-pathoanatomical study of multiple sclerosis diagnosis. *Acta neurologica scandinavica*, 78(1), 39-44.
- Eyles, D., Brown, J., Mackay-Sim, A., McGrath, J., & Feron, F. (2003). Vitamin D 3 and brain development. *Neuroscience*, 118(3), 641-653.
- Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., & McGrath, J. J. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, 29(1), 21-30.
- Fernández, O., Alvarez-Cermeno, J. C., Arnal-Garcia, C., Arroyo-Gonzalez, R., Brieva, L., Calles-Hernandez, M., et al. (2014). Review of the novelties presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(I). *Revista de neurologia*, 59(6), 269-280.

- Fernández, O., Arnal-García, C., Arroyo-Gonzalez, R., Brieva, L., Calles-Hernandez, M., Casanova-Estruch, B., et al. (2013). Review of the novelties presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(III). *Revista de neurologia*, 57(7), 317-329.
- Féron, F., Burne, T. H. J., Brown, J., Smith, E., McGrath, J. J., Mackay-Sim, A., et al. (2005). Developmental Vitamin D 3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain research bulletin*, 65(2), 141-148.
- Files, K.F., Jausurawong, T., Katrajian, R.& Danoff, R.(2015). Multiple sclerosis. *Primary Care*, 42, 159-175.
- Filippi, M., & Rocca, M. (2010). MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurological sciences*, 31(2), 231-234.
- Fisher, E., & Benedict, R. H. (2012). Correlation of cognitive impairment and thalamic atrophy in MS For men only?. *Neurology*, 79(17), 1748-1749.
- Flores-Alvarado, L., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Mois, F., & Bitzer-Quintero, K. (2015). Pathogenic mechanisms of neuronal damage in multiple sclerosis. *Investigacion clinica*, 56(2), 201-214.
- Foote, A., & Blakemore, W. (2005). Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain*, 128(3), 528-539.
- Freedman, D. M., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. (2000). Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occupational and environmental medicine*, 57(6), 418-421.
- Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(9), 841-851.
- Ghezzi, A., Goretti, B., Portaccio, E., Roscio, M., & Amato, M. (2010). Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurological sciences*, 31(2), 215-218.

- Gholipour, T., Healy, B., Baruch, N., Weiner, H., & Chitnis, T. (2011). Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*, 76(23), 1996-2001.
- Glanz, B. I., Healy, B. C., Rintell, D. J., Jaffin, S. K., Bakshi, R., & Weiner, H. L. (2010). The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 290(1), 75-79.
- Goretti, B., Viterbo, R., Portaccio, E., Niccolai, C., Hakiki, B., Piscolla, E., et al. (2014). Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 35(4), 559-563.
- Goverover, Y., Genova, H. M., Hillary, F. G., & DeLuca, J. (2007). The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(5), 636-644.
- Grech, L. B., Kiropoulos, L. A., Kirby, K. M., Butler, E., Paine, M., & Hester, R. (2015). The effect of executive function on stress, depression, anxiety, and quality of life in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(5), 549-562.
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2011). Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS one*, 6(1), e16149.
- Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, 210(4), 453-469.
- Honarmand, K., Akbar, N., Kou, N., & Feinstein, A. (2011). Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *Journal of neurology*, 258(2), 244-249.
- Hedström, A., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2013). Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 1009-1013
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1080S-1086S.

- Iridoy Zulet, M., Pulido Fontes, L., Ayuso Blanco, T., Lacruz Bescos, F., & Mendioroz Iriarte, M. (2017). Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 32(7), 463-468.
- Jacobsen, L. K., Krystal, J. H., Mencl, W. E., Westerveld, M., Frost, S. J., & Pugh, K. R. (2005). Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological psychiatry*, 57(1), 56-66.
- Jasinska, A. J., Zorick, T., Brody, A. L., & Stein, E. A. (2014). Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*, 84, 111-122.
- Jongen, P., Ter Horst, A., & Brands, A. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva medica*, 103(2), 73-96.
- Jonkman, L. E., Rosenthal, D. M., Sormani, M. P., Miles, L., Herbert, J., Grossman, R. I., et al. (2015). Gray Matter Correlates of Cognitive Performance Differ between Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis. *PloS one*, 10(10), e0129380.
- Julian, L. J., & Arnett, P. A. (2009). Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(5), 794-804.
- Julian, L. J. (2011). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 29(2), 507-525.
- Jurado Luque, A. J., & Pueyo Benito, R. (2012). Doing and reporting a neuropsychological assessment. *International journal of clinical and health psychology*, 12(1), 123-141.
- Jurado Luque, M. Á., Mataró i Serrat, M., & Pueyo Benito, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas* (1ª ed.). Madrid: Síntesis.
- Kalincik, T., Vivek, V., Jokubaitis, V., Lechner-Scott, J., Trojano, M., Izquierdo, G., et al. (2013). Relapse incidence in women and men throughout the course of multiple sclerosis: an MSBase cohort study. Ponencia presentada en el Congress of the European Committee for Treatment and Research in MS, Copenhagen (ECTRIMS)
- Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *European neurology*, 72(3-4), 132-141.

- Kingwell, E., Marriott, J. J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S. A., et al. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology*, 13(1), 128.
- Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*, 9(5), 520-532.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Kurtzke, J. (2000). Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? Lectio Doctoralis. *Neurological Sciences*, 21(6), 383-403.
- Labiano-Fontcuberta, A., Martínez-Ginés, M. L., Aladro, Y., Ayuso, L., Mitchell, A. J., Puertas-Martín, V., et al. (2015). A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*, DOI: 10.1177/ 1352458515591072.
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 24(3), 244-249.
- Langdon, D., Amato, M., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., et al. (2012). Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18(6), 891-898.
- Lborra, R. R., Pozo, M. C. C., & Pérez, V. M. S. (1994). Efectos cognitivos de la nicotina y el tabaco en sujetos humanos. *Psicothema*, 6(1), 5-20.
- Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., & de Seze, J. (2010). Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis*. DOI: 10.1177/1352458510375707. <http://msj.sagepub.com/content/16/8/919>
- Lechner-Scott, J., Kerr, T., Spencer, B., Agland, S., Lydon, A., & Schofield, P. (2010). The Audio Recorded Cognitive Screen (ARCS) in patients with multiple sclerosis: a practical tool for multiple sclerosis clinics. *Multiple Sclerosis*, 16(9), 1126-1133.

- Levin, E. D., McClernon, F. J., & Rezvani, A. H. (2006). Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology*, 184(3-4), 523-539.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., and Loring, D.W. (2004). Neuropsychological assessment. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Li, R., Rezk, A., Miyazaki, Y., Hilgenberg, E., Touil, H., Shen, P., et al. (2015). Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Science translational medicine*, 7(310).
- Lin, J. S., Whitlock, E. P., Eckstrom, E., Fu, R., Perdue, L. A., Beil, T. L., & Leipzig, R. M. (2013). Vitamin D and cognition: Recommendations for future trials. Letters to the editor. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(6), 1049-1050.
- Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H., et al. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 83(10), 920-928.
- López de Silanes. (2013). Deterioro cognitivo en la Esclerosis Múltiple. En Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia en la esclerosis múltiple (27-52). Madrid: Grupo Acción Médica.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.
- Lublin, F.D. (2014) New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology* 72 (suppl 1): 1-5.
- Lucas, R. M., Ponsonby, A.L., Dear, K., Valery, P., Pender, M., Taylor, B. V., Kilpatrick, M.D., Dwyer, T., Coulthard, A., Chapman, et al. (2011). Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*, 76(2), 540-548.
- Lunde, H. M. B., Aae, T. F., Indrevåg, W., Aarseth, J., Bjorvatn, B., Myhr, K., et al. (2012). Poor sleep in patients with multiple sclerosis. 7(11), e49996.

- Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(4), 469-476.
- Maddock, J., Geoffroy, M., Power, C., & Hyppönen, E. (2014). 25-Hydroxyvitamin D and cognitive performance in mid-life. *British Journal of Nutrition*, 111(05), 904-914.
- Marrie, R. A., Fisk, J. D., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Tennakoon, A., et al. (2015). Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology*, 85 (12) 1-8.
- Martinelli, V., Dalla Costa, G., Colombo, B., Dalla Libera, D., Rubinacci, A., Filippi, M.,... & Comi, G. (2014). Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(2), 147-155.
- McFarland, H. F., & Martin, R. (2007). Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*, 8(9), 913-919.
- Mendrek, A., Monterosso, J., Simon, S. L., Jarvik, M., Brody, A., Olmstead, R., et al. (2006). Working memory in cigarette smokers: comparison to non-smokers and effects of abstinence. *Addictive behaviors*, 31(5), 833-844.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C., Costabile, T., Russo, C., et al. (2015). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, DOI: 10.1177/ 1352458515599075.
- Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D., & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 328 (7442), 731-736.
- Morrow, S. A., Drake, A., Zivadinov, R., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2010). Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *The clinical neuropsychologist*, 24(7), 1131-1145.

- Mowry, E. M., Waubant, E., McCulloch, C. E., Okuda, D. T., Evangelista, A. A., Lincoln, R. R., et al. (2012). Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 72(2), 234-240.
- Mulligan, J. K., Nagel, W., O'Connell, B. P., Wentzel, J., Atkinson, C., & Schlosser, R. J. (2014). Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(2), 342-349.
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 296(23), 2832-2838.
- Muris, A. H., Rolf, L., Broen, K., Hupperts, R., Damoiseaux, J., & Smolders, J. (2016). A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 164, 254-257.
- Myers, C. S., Taylor, R. C., Salmeron, B. J., Waters, A. J., & Heishman, S. J. (2013). Nicotine enhances alerting, but not executive, attention in smokers and nonsmokers. *Nicotine & tobacco research*, 15(1), 277-281.
- Newhouse, P. A., Potter, A., & Singh, A. (2004). Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Current opinion in pharmacology*, 4(1), 36-46.
- Noreña, D. & Maestú, F. (2008). Neuropsicología de la memoria. En J. Tirapu Ustárroz, M. Rios Lago y F. Maeztu Unturbe (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 191-217). Barcelona: Viguera Editores, S.L.
- Obradovic, D., Gronemeyer, H., Lutz, B., & Rein, T. (2006). Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *Journal of neurochemistry*, 96(2), 500-509.
- Özcan, M. E., İnce, B., Bingöl, A., Ertürk, S., Altınöz, M. A., Karadeli, H. H... & Asil, T. (2014). Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 1715.
- Paterson, D., & Nordberg, A. (2000). Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Progress in neurobiology*, 61(1), 75-111.

- Patti, F., Amato, M., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M., Goretti, B., et al. (2009). 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. *Multiple Sclerosis*, 15(7), 779-788.
- Pearce, S. H., & Cheetham, T. D. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *British Medical Journal*, 340(1), b5664-b5664.
- Pepping, M., Brunings, J., & Goldberg, M. (2013). Cognition, Cognitive Dysfunction, and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 24(4), 663-672.
- Perianez, J., Rios-Lago, M., Rodriguez-Sanchez, J., Adrover-Roig, D., Sanchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B., et al. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 433-447.
- Peyser, J. M., Edwards, K. R., Poser, C. M., & Filskov, S. B. (1980). Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 37(9), 577-579.
- Pittas, F., Ponsonby, A. L., van der Mei, I. A., Taylor, B. V., Blizzard, L., Groom, P.,... & Dwyer, T. (2009). Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 256(4), 577.
- Popescu, B. F. G., Pirko, I., & Lucchinetti, C. F. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19(4), 901-921.
- Portaccio, E., Stromillo, M., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Battaglini, M., et al. (2009). Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*, 73(7), 498-503.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. (2009). A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical neuropsychologist*, 23(2), 268-275.

- Poser, C. (1995). Viking voyages: the origin of multiple sclerosis?: An essay in medical history. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(S161), 11-22.
- Poser, C. M., & Brinar, V. V. (2007). The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: a critical review. *Neuroepidemiology*, 29(3-4), 150-155.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*, 267(1), 100-106.
- Pozuelo-Moyano, B., & Benito-León, J. (2013). Vitamina D y esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 56(4), 243-251.
- Prakash, R., Snook, E., Lewis, J., Motl, R., & Kramer, A. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1250-1261.
- Ramagopalan, S. V., Dobson, R., Meier, U. C., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*, 9(7), 727-739.
- Ramanujam, R., Hedström, A., Manouchehrinia, A., Alfredsson, L., Olsson, T., Bottai, M., et al. (2015). Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA neurology*, 72(10), 1117-1123.
- Ramos-Cejudo, J. & Oreja-Guevara, C. (2010). “El papel de las células Th-17 en la esclerosis múltiple.” *Revista española de Esclerosis múltiple*, 15(9), 5-12.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M. (2004). Cognitive function in patients with Multiple Sclerosis: impairment and treatment. *International Journal of MS Care*, 6(1), 9-22.
- Rejdak, K., Jackson, S., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *British medical bulletin*, 95(1), 79-104.

- Riccio, P., & Rossano, R. (2015). Nutrition facts in multiple sclerosis. *American Society for Neurochemistry*, 7(1), 1–20.
- Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M., Carpintiero, S., et al. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*, 14(3), 364-369.
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I., et al. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14(3), 302-317.
- Rodrigues, D., Paes, R. A., Vasconcelos, C. C. F., Landeira-Fernandez, J., & Alvarenga, M. P. (2011). Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 69(4), 590-595.
- Rodriguez-Antigüedad, A (2013). La mortalidad en Esclerosis Múltiple. En Arbizu Urdiaín & Bonaventura Casanova (eds). *Monografías en Esclerosis Múltiple: manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia en la Esclerosis Múltiple* (pp. 43-81) Madrid: Publicaciones Acción Médica.
- Romero, K., Shammi, P., & Feinstein, A. (2015). Neurologists' accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4, 291-295.
- Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K.,... & Kovacs, C. S. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 53-58.
- Rosti, E., Hämäläinen, P., Koivisto, K., & Hokkanen, L. (2007). PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Applied neuropsychology*, 14(2), 101-112.
- Rubboli, F., Court, J., Sala, C., Morris, C., Chini, B., Perry, E., et al. (1994). Distribution of nicotinic receptors in the human hippocampus and thalamus. *European Journal of Neuroscience*, 6(10), 1596-1604.

- Rudick, R. A., Miller, D., Bethoux, F., Rao, S. M., Lee, J., Stough, D., et al. (2014). The Multiple Sclerosis Performance Test (MSPT): an iPad-based disability assessment tool. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (88), e51318-e51318. (<http://www.jove.com/video/51318/la-prueba-de-la-esclerosis-multiple-de-rendimiento-mspt-una?language=Spanish>)
- Runia, T. F., Hop, W. C., de Rijke, Y. B., Buljevac, D., & Hintzen, R. Q. (2012). Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(3), 261-266.
- Runmarker, B., & Andersen, O. (1995). Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain*, 118(1), 253-261.
- Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G., & Sundström, P. (2012). Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(8), 1022–1027.
- Salzer, J., Stenlund, H., & Sundström, P. (2014). The interaction between smoking and Epstein-Barr virus as multiple sclerosis risk factors may depend on age. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(6), 747-750.
- Sánchez, M.P., Nieto, A. & Barroso, J. (2010). Atrofia cerebral en la esclerosis múltiple, Revisión. *Revista española de Esclerosis Múltiple*, 15 (10), 13-33.
- Santos, T., Pinheiro, J., & Barros, P. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *European Neurological Review*, 10(2), 157-163. <http://doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.157>
- Savettieri, G., Messina, D., Andreoli, V., Bonavita, S., Caltagirone, C., Cittadella, R., et al. (2004). Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 251(10), 1208-1214.
- Sawcer, S., Ban, M., Maranian, M., Yeo, T., Compston, A., Kirby, A. et al. (2005). A high density screen for linkage in multiple sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, 77(3), 454-467
- Schoonheim, M. M., Popescu, V., Lopes, F. C. R., Wiebenga, O. T., Vrenken, H., Douw, L., et al. (2012). Subcortical atrophy and cognition Sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(17), 1754-1761.

- Schultheis, M. T., Weisser, V., Ang, J., Elovic, E., Nead, R., Sestito, N., et al. (2010). Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(3), 465-473.
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernandez, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., et al. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12(2), 187-195.
- Shahbeigi, S., Pakdaman, H., Fereshtehnejad, S. M., Nikraves, E., Mirabi, N., & Jalilzadeh, G. (2013). Vitamin d3 concentration correlates with the severity of multiple sclerosis. *International journal of preventive medicine*, 4(5), 585-592.
- Sistiaga, A., Castillo-Triviño, T., Aliri, J., Gaztañaga, M., Acha, J., Arruti, M., et al. (2014). Rendimiento cognitivo y calidad de vida de la esclerosis múltiple en Gipuzkoa. *Revista de Neurología*, 8, 337-344.
- Smolders, J., Menheere, P., Kessels, A., Damoiseaux, J., & Hupperts, R. (2008). Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1220-1224.
- Soilu-Hänninen, M., Airas, L., Mononen, I., Heikkilä, A., Viljanen, M., & Hänninen, A. (2005). 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(3), 266-271.
- Soldin, O. P., Makambi, K. H., Soldin, S. J., & O'Mara, D. M. (2011). Steroid hormone levels associated with passive and active smoking. *Steroids*, 76(7), 653-659.
- Staff, N. P., Lucchinetti, C. F., & Keegan, B. M. (2009). Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Archives of neurology*, 66(9), 1139-1143.
- Staples, J., Ponsonby, A., & Lim, L. (2010). Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *British Medical Journal*, 340-352.

- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2010). Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*, 133(2), 362-374.
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., et al. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis What you've got and how you use it. *Neurology*, 80(24), 2186-2193.
- Sumowski, J. F. (2015). Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 176 (6) 1-5.
- Sundström, P., Juto, P., Wadell, G., Hallmans, G., Svenningsson, A., Nyström, L., et al. (2004). An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis A prospective study. *Neurology*, 62(12), 2277-2282.
- Swan, G. E., & Lessov-Schlaggar, C. N. (2007). The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychology review*, 17(3), 259-273.
- Swanborg, R. H., Whittum-Hudson, J. A., & Hudson, A. P. (2003). Infectious agents and multiple sclerosis—are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved?. *Journal of neuroimmunology*, 136(1), 1-8.
- Tarbali, S., & Khezri, S. (2016). Vitamin D3 attenuates oxidative stress and cognitive deficits in a model of toxic demyelination. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(1), 80-88.
- Tartaglia, M., Narayanan, S., & Arnold, D. (2008). Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *European Journal of Neurology*, 15(4), 413-419.
- Terol-Cantero, M. C., Cabrera-Perona, V., & Martín-Aragón, M. (2015). Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *Anales de psicología*, 31(2), 494-503.

- Tirapu- Ustárrroz, J., García-Molina, A., Ríos-Lago, M., & Ardila, A. A. (2012). *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*.
- Trauth, J. A., McCook, E. C., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2000). Modeling adolescent nicotine exposure: effects on cholinergic systems in rat brain regions. *Brain Research*, 873(1), 18-25.
- Van der Schaft, J., Koek, H., Dijkstra, E., Verhaar, H., van der Schouw, Y., & Emmelot-Vonk, M. (2013). The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing research reviews*, 12(4), 1013-1023.
- Van der Hiele, K., Spliethoff-Kamminga, N., Ruimschotel, R., Middelkoop, H., & Visser, L. (2012). The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 19(4), 562-569.
- Vanotti, S. (2008). Evaluación neuropsicológica en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 12, 13-21.
- Van der Hiele, K., van Gorp, D. A., Heerings, M. A., van Lieshout, I., Jongen, P. J., Reneman, M. F.,... & Visser, L. H. (2015). The MS@ Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC neurology*, 15(1), 134.
- Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M. C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2014). The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 21(9), 1219-e72.
- Villar-Quiles, R. N., Matías-Guiu, J.A., Ortega, G., González-Suárez, I., Oreja-Guevara, C., Matías-Guiu, J. (2016). Analysis of the Relationship between the Month of Birth and Risk of Multiple Sclerosis in a Spanish Population. *European Neurology*, 76 (5-6), :202–209.
- Visser, L. H., & van der Hiele, K. (2014). Self-reports of executive functioning in multiple sclerosis: to trust or not to trust. *Neurodegenerative disease management*, 4(2), 109-111.

- Vollmer, T., Huynh, L., Kelley, C., Galebach, P., Signorovitch, J., DiBernardo, A., et al. (2015). Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurological Sciences*, 1-15.
- Weiland, T. J., Hadgkiss, E. J., Jelinek, G. A., Pereira, N. G., Marck, C. H., & van der Meer, D. M. (2014). The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 336(1), 211-219.
- Weiser, M., Zarka, S., Werbeloff, N., Kravitz, E., & Lubin, G. (2010). Cognitive test scores in male adolescent cigarette smokers compared to non-smokers: a population-based study. *Addiction*, 105(2), 358-363.
- Willer, C., Dyment, D., Risch, N., Sadovnick, A., Ebers, G., & Canadian Collaborative Study Group (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22), 12877-12882.
- Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 690-693.
- Yolton, K., Dietrich, K., Auinger, P., Lanphear, B. P., & Hornung, R. (2005). Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among US children and adolescents. *Environmental health perspectives*, 113(1), 98-103.
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., et al. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis*, 16(1), 62-67.
- Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Hashmi, K., Abdelrahman, N., Stosic, M., Dwyer, M., et al. (2009). Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*, 73(7), 504-510.
- Zorzon, M., de Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Mucelli, R. P., Cazzato, G., et al. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of neurology*, 248(5), 416-421.

Zorzon, M., Zivadinov, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Bratina, A., Tommasi, M., et al. (2002). Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 9(5), 491-496.

