**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**“EVALUACIÓN COGNITIVA EN LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

SILVIA M^aT. GAMAZO NAVARRO

Salamanca 2009

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**“EVALUACIÓN COGNITIVA EN LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

Tesis Doctoral

Realizada por: Silvia M^aT. Gamazo Navarro

Dirigida por: Dr. D. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez

Fdo. Dr. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez Fdo. Silvia M^a T.Gamazo Navarro

Salamanca 2009

El Dr. D. LAUREANO JESÚS CACHO GUTIÉRREZ, profesor asociado de Medicina, del departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Salamanca,

CERTIFICA que:

El presente trabajo de investigación, EVALUACIÓN COGNITIVA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE, realizado por Dña. Silvia Gamazo Navarro, se ha desarrollado bajo mi dirección y supervisión, y reúne, a mi juicio, los suficientes méritos de rigor y originalidad para que la autora pueda optar con él al grado de Doctor.

Y para que conste, firmo la presente en Salamanca, a 15 de abril de dos mil nueve

Fdo. Dr. D. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

A Iván...
“por esa claridad con que me miran tus ojos...”

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y de forma muy especial, me gustaría agradecer al Dr. D. Laureano Jesús Cacho Gutiérrez todos sus consejos y orientaciones en la realización de este trabajo. De manera personal, quiero expresarle todo mi agradecimiento por su dedicación, su profesionalidad y su buen hacer, tanto en el mundo de la neurología como en el de la investigación. Quiero agradecerle la confianza puesta en mí para desarrollar éste y otros proyectos.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento, al Dr. D. Wadih Bowakim Dib, por su colaboración en este trabajo y por su magnífica organización en Valladolid del mismo (explicación a los pacientes, citas, recogida de material, etc). Agradecerle también todo el interés mostrado y sus aportaciones.

Quiero mostrar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que han participado en este trabajo, pacientes como controles. Agradecerles su confianza y lo mucho que me han enseñado. Expresar mi gratitud a todos porque desde el principio hasta ahora se han mostrado muy interesados en el trabajo. Sin ellos, no habría sido posible.

Agradecer al Dr. D. Ricardo García García todos sus consejos y su punto de vista crítico en todas las sugerencias realizadas a lo largo de la elaboración de este trabajo. Mostrarle mi gratitud, que me enseñara toda su rigurosidad y metodología a la hora de estructurar, elaborar y redactar documentos científicos.

Me gustaría agradecer a D. Roberto Rodríguez Pérez su disponibilidad y consejos.

Agradecer a Mico, no sólo su asesoramiento estadístico, sino su disponibilidad y sobre todo sus palabras de ánimo y apoyo.

Quiero dejar constancia de mi más profundo agradecimiento a José y Mercedes por su cariño, por sus consejos y en definitiva por su ayuda incondicional.

Quiero dar las gracias “*a minha amiga guerreira*”, Alex, por su ayuda en la revisión de la traducción en portugués del trabajo, pero sobre todo deseo mostrarle mi respeto y cariño. Ella sabe que para mí es un modelo de constancia, trabajo, buen hacer y sobre todo de honestidad. Gracias por inculcarme todos estos valores.

Finalmente, quiero agradecer a Iván todo su respeto, cariño, ánimo y equilibrio. Para él, va dedicado íntegramente este trabajo. Gracias por hacerme el mejor de los regalos: 16 años.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	9
ÍNDICE.....	11
ÍNDICE DE TABLAS.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ABREVIATURAS	19
INTRODUCCIÓN	23
CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS HISTÓRICOS, CLÍNICOS Y TRATAMIENTO	27
1.1 Introducción	27
1.2 Breve reseña histórica	28
1.3 Definición de la Enfermedad.....	31
1.4 Epidemiología.....	31
1.5 Etiología	34
1.6 Patogenia.....	34
1.7 Anatomía patológica	36
1.8 Fisiopatología.....	37
1.9 Características clínicas	37
1.9.1 Edad de comienzo e incidencia por sexos	38
1.9.2 Síntomas-Signos en el comienzo de la enfermedad.....	38
1.9.3 Síntomas-Signos en el curso de la enfermedad	39
1.9.4 Formas de presentación	44
1.9.5 Factores asociados al comienzo de la enfermedad	46
1.9.6 Frecuencia de los brotes	47
1.9.7 Exploración neurológica: disfunción e discapacidad.....	47
1.10 Pruebas paraclínicas	48
1.10.1 Líquido cefalorraquídeo (LCR).....	48
1.10.2 Potenciales Evocados (PE).....	49
1.10.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	49
1.11 Diagnóstico.....	50
1.11.1 Criterios diagnósticos	50
1.11.2 Diagnóstico diferencial.....	54
1.12 Pronóstico	55
1.12.1 Formas malignas y benignas	55
1.12.2 Factores pronósticos de la progresión	55
1.13 Tratamiento	56
1.13.1 Tratamientos con base inmunológica	56
1.13.2 Tratamientos sintomáticos.....	57
1.13.3 Tratamientos rehabilitadores	58

CAPÍTULO 2. NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	59
2.1 Introducción	59
2.2 Perfil Neuropsicológico de la EM	62
2.2.1 Inteligencia general y pruebas de rastreo cognitivo.....	64
2.2.2 Orientación.....	65
2.2.3 Atención	65
2.2.4. Procesamiento de la información (PDI)	68
2.2.5 Memoria.....	69
2.2.6 Funciones ejecutivas	71
2.2.7 Lenguaje.....	72
2.2.8 Capacidad Visuoespacial	73
2.3 Influencia de variables sociodemográficas.....	73
2.4 Influencia de variables clínicas	74
2.5 Influencia de variables del estado de ánimo	76
2.6 Tratamiento y función cognitiva	77
2.7 Patrón cognitivo de la EM comparado con otras patologías	79
2.8 Exploración Neuropsicológica.....	79
2.9 Esclerosis Múltiple, función cognitiva y Calidad de Vida.....	81
CAPÍTULO 3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	87
3.1 Planteamiento del problema.....	87
3.2 Objetivos	90
3.3 Hipótesis.....	91
3.4 Tipo de estudio	92
3.5 Aspectos éticos	92
CAPÍTULO 4. MÉTODO	95
4.1 Muestra	95
4.1.1 Grupo de pacientes EM	95
4.1.1.1 Criterios de inclusión	95
4.1.1.2 Criterios de exclusión.....	97
4.1.2 Grupo de sujetos SC.....	98
4.1.2.1 Criterios de inclusión	98
4.1.2.2 Criterios de exclusión.....	98
4.2 Instrumentos de evaluación.....	99
4.2.1 Pruebas de valoración del grado de funcionalidad	99
4.2.2 Pruebas de valoración del estado de ánimo	103
4.2.3 Pruebas de valoración de la función cognitiva.	105
4.2.3.1 Prueba de medición de la inteligencia premórbida.....	105
4.2.3.2 Pruebas de cribado cognitivo y batería de valoración global de la función cognitiva	105
4.2.3.3 Pruebas atencionales	110
4.2.3.4 Pruebas mnésicas	111
4.2.3.5 Pruebas de medición de las funciones ejecutivas	113
4.2.3.6 Prueba de lenguaje	117
4.2.3.7 Prueba de valoración de la capacidad visuoespacial	117
4.3 Procedimiento.....	118
4.4 Análisis estadístico	120
4.5 Soporte informático	121

CAPÍTULO 5. RESULTADOS	123
5.1 Análisis de las variables sociodemográficas	123
5.2 Análisis de las pruebas de cribado cognitivo (MMSE y TR) y de la batería DRS-2.....	123
5.3 Análisis las pruebas atencionales (tabla 4)	124
5.4 Análisis las pruebas de memoria.....	125
5.5 Análisis las pruebas de medición de las funciones ejecutivas	126
5.6 Análisis del lenguaje y de la visuoconstrucción	127
5.7 Perfil de deterioro cognitivo.....	128
5.8 Análisis del estado de ánimo.....	131
5.9 Estudios de correlación.....	138
5.10 Estudios de regresión	144
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	147
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.....	161
BIBLIOGRAFÍA	163

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Datos descriptivos de las subescalas y total de la EDSS y MSFC, número de brotes y años de evolución del grupo EM
- Tabla 2. Datos sociodemográficos y prueba de nivel intelectual premórbido
- Tabla 3. Análisis estadístico de las pruebas de cribado MMSE, TR y la batería DRS-2 (subescalas y puntuación total)
- Tabla 4. Análisis estadístico de las pruebas atencionales
- Tabla 5. Análisis estadístico de las pruebas mnésicas
- Tabla 6. Análisis estadístico de las pruebas de funciones ejecutivas
- Tabla 7. Análisis estadístico del lenguaje y de la visuoconstrucción
- Tabla 8. Puntuaciones z en las diferentes pruebas cognitivas seleccionadas
- Tabla 9. Datos del estado de ánimo
- Tabla 10. Análisis estadístico de los descriptivos en EM con y sin depresión
- Tabla 11. Análisis estadístico de las pruebas de cribado cognitivo, en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)
- Tabla 12. Análisis estadístico de las pruebas atencionales en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)
- Tabla 13. Análisis estadístico de las pruebas de memoria en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)
- Tabla 14. Análisis estadístico de las pruebas de funciones ejecutivas en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)
- Tabla 15. Análisis estadístico de las pruebas de lenguaje y capacidad visuoconstructiva en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)
- Tabla 16. Correlaciones entre variables clínicas y depresión
- Tabla 17. Correlaciones entre variables clínicas, depresión, las pruebas de cribado MMSE, TRO y la batería DRS-2 (subescalas y puntuación total)
- Tabla 18. Correlaciones entre variables clínicas, depresión y pruebas atencionales
- Tabla 19. Correlaciones entre variables clínicas, depresión y pruebas mnésicas
- Tabla 20. Correlaciones entre variables clínicas, depresión y pruebas de funciones ejecutivas
- Tabla 21. Correlaciones entre variables clínicas, depresión, lenguaje y visuoconstrucción

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Número de pacientes con EM deteriorados por áreas

ABREVIATURAS

BDI	Inventario de Depresión de Beck
BHE	Barrera hemato-encefálica
BOC	Bandas Oligoclonales
BRB-N	<i>Brief Repeatable Battery-Neuropsychology</i>
CDMI	<i>Chicago Multiscale Depression Inventory</i>
CIS	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
CMH	Complejo de Mayor Histocompatibilidad
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>
DP	Densidad Protónica
DRS-2	<i>Dementia Rating Scale-2</i>
DRS-2 (A)	<i>Dementia Rating Scale-2</i> subescala atencional
DRS-2 (CP)	<i>Dementia Rating Scale-2</i> subescala conceptualización
DRS-2 (CS)	<i>Dementia Rating Scale-2</i> subescala de construcción
DRS-2 (I/P)	<i>Dementia Rating Scale-2</i> subescala iniciación/perseveración
DRS-2 (M)	<i>Dementia Rating Scale-2</i> subescala de memoria
DRS-2 (TOT)	<i>Dementia Rating Scale-2</i> total
DSS	<i>Disability Status Scale</i> (Escala de Estado de Discapacidad)
DT	Desviación Típica
EA	Enfermedad de Alzheimer
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerosis Múltiple
FAMS	<i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument</i>
FAS	Test de asociación controlada de palabras
FS	<i>Functional score</i> (Puntuación Funcional)
HLA	Histocompatibilidad del Antígeno
HPT	<i>Hole Peg Test</i>
IgG	Inmunoglobulinas
K-W	Prueba H de Kruskal-Wallis

LCR	Líquido cefalorraquídeo
MACFIMS	<i>Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis</i>
MCP	Memoria a corto plazo
MLP	Memoria a largo plazo
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MUSIC	<i>Multiple Sclerosis Inventory Cognition</i>
M-W	<i>Prueba U de Mann-Withney</i>
NAA/Cr	N- Acetil Aspartato
NART	<i>New Adult Reading Test</i>
NMSS	<i>Nacional Multiple Sclerosis Society</i>
NSBMS	<i>Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis</i>
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PDI	Procesamiento de la Información
PE	Potenciales Evocados
PEAT	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral
PESS	Potenciales Evocados Somatosensoriales
PEV	Potenciales Evocados visuales
PP	Primaria-Progresiva
PR	Progresiva-Recurrente
RR	Remitente-Recidivante
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SB	Sustancia Blanca
SC	Sujetos controles
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SEFCI	<i>Screening Examination for Cognitive Impairment</i>
SG	Sustancia Gris
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SRT	<i>Selective Reminding Test</i>
SRT(CLTR)	<i>Selective Reminding Test (consistent long-term retrieval)</i>
SRT (CR)	<i>Selective Reminding Test (cue recall)</i>

SRT (I)	<i>Selective Reminding Test (intrusions)</i>
SRT (LTR)	<i>Selective Reminding Test (long-term retrieval)</i>
SRT (LTS)	<i>Selective Reminding Test (long-term storage)</i>
SRT (MC)	<i>Selective Reminding Test (multiple choice)</i>
SRT (MC30')	<i>Selective Reminding Test (multiple choice diferido)</i>
SRT (RLTR)	<i>Selective Reminding Test (random long-term retrieval)</i>
SRT (STR)	<i>Selective Reminding Test (short-term recall)</i>
SRT (TR)	<i>Selective Reminding Test (total recall)</i>
SRT (TR30')	<i>Selective Reminding Test (total recall diferido)</i>
SP	Secundaria-Progresiva
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
STAI	Cuestionario de Ansiedad/Rasgo
TAP	Test de Acentuación de Palabras
TC	Tomografía Computerizada
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TMT	<i>The Trail Making Test</i>
TP	Transicional-Progresiva
TR	Test del Reloj
TRC	Test del Reloj a la copia
TRO	Test del Reloj a la orden
TRVB	Test de Retención Visual de Benton
TWT	<i>Timed Walk Test</i>
WAIS-R	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sort Test</i>
WMS-R	<i>Wechsler Memory Scale-Revised</i>

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica, en la que interviene el sistema autoinmune atacando a la mielina que recubre los axones de las neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC). Esta destrucción de la mielina, produce un cortejo sintomático muy característico como debilidad, entumecimiento, dificultad motora, dolor, pérdida de sensibilidad, etc.

Es una enfermedad imprevisible y en ocasiones devastadora, que afecta a personas jóvenes en la tercera-cuarta década de su vida, provocando una disminución en la Calidad de Vida de los pacientes. Además ejerce un impacto sobre la vida, no sólo personal, sino de pareja, familiar, social, laboral, etc. de la persona que la padece.

Puesto que es una enfermedad que afecta al SNC, es lógico pensar que la sintomatología no sólo se produce a nivel físico, sino que también a nivel cognitivo. Aunque las alteraciones de la función cognitiva fueron propuestas por Charcot en su descripción de la enfermedad, no ha sido hasta los años 80-90 cuando el tema se ha reanudado y ha cobrado realmente importancia. En esta época, y hasta la actualidad, se han realizado numerosos estudios enfocados a valorar la función cognitiva en estos pacientes, explorar las diferentes áreas de la función cognitiva, encontrar relaciones con diferentes variables (clínicas, estado de ánimo, lesiones encontradas en técnicas de neuroimagen, fatiga, etc.).

En muchas ocasiones, las alteraciones de la función cognitiva pasan inadvertidas en la exploración clínica rutinaria de estos pacientes, debido principalmente a la existencia de otra sintomatología mucho más evidente. De esta forma, la sintomatología física y las alteraciones del estado de ánimo han enmascarado a las alteraciones de diferentes áreas de la función cognitiva (memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas, etc.).

El interés reciente por el estudio de la EM radica básicamente en dos puntos. Primero, en el empleo de técnicas de neuroimagen convencionales y no convencionales para la detección, no sólo de lesiones en sustancia blanca, como también de la sustancia gris. Por otro lado, cada vez se incide más en la necesidad de incluir la valoración neuropsicológica como una parte más de la exploración clínica

diaria y en estadios tempranos del diagnóstico de la enfermedad.

En este trabajo proponemos un estudio de la función cognitiva, medida a través de pruebas de cribado cognitivo, de una batería global de valoración del deterioro cognitivo, y de pruebas específicas para cada una de las áreas cognitivas valoradas, en pacientes diagnosticados de EM con un forma de presentación Remitente-Recidivante y con un grado de discapacidad funcional leve ($EDSS \leq 3.5$). Además, valoramos el papel que juega la depresión y algunas variables clínicas.

El trabajo se divide en dos partes. En la primera, describimos la enfermedad y realizamos una revisión teórica acerca de los diferentes estudios sobre la función cognitiva de los pacientes con EM. La segunda, constituye el estudio empírico en sí.

Hemos estructurado la revisión teórica en dos capítulos. En el primero de ellos definimos la enfermedad, sus características clínicas, patogénicas, cómo se lleva a cabo el diagnóstico de la misma, pronóstico de la enfermedad y abordamos el tema de la medicación actual para el tratamiento de la enfermedad. Seguidamente, en el segundo capítulo, presentamos resultados y conclusiones encontradas por los estudios realizados acerca de la valoración de las diferentes áreas de la función cognitiva en la EM, describimos cómo debe valorarse neuropsicológicamente a estos pacientes, abordamos el tema del deterioro cognitivo y la demencia en la EM, para finalizar con el tratamiento de las alteraciones cognitivas.

La segunda parte constituye el estudio empírico. En el tercer capítulo, recogemos el planteamiento del problema, la formulación de objetivos e hipótesis y los aspectos ético de la investigación. En el cuarto capítulo, describimos la muestra participante en el estudio, los instrumentos de evaluación empleados, cómo se ha llevado a cabo la investigación, qué análisis estadístico se ha realizado y el soporte informático empleado. En el quinto capítulo se exponen los resultados del estudio, en el sexto la discusión de esos resultados y finalmente, en el séptimo se presentan las conclusiones más importantes obtenidas de la investigación.

PARTE I: MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ASPECTOS HISTÓRICOS, CLÍNICOS Y TRATAMIENTO

1.1 Introducción

La esclerosis múltiple (EM), Esclerosis Diseminada, Poliesclerosis o Esclerosis en Placas, es una enfermedad desmielinizante que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC). Anatomopatológicamente se caracteriza por la presencia de numerosas áreas de desmielinización en el SNC (encéfalo y médula espinal). Clínicamente se presenta con una gran variedad de síntomas y signos neurológicos, que acontecen en forma de exacerbaciones y remisiones.

Es una enfermedad autoinmune, donde la destrucción de la mielina, da lugar a una sintomatología muy variada: debilidad, entumecimiento, dificultad motora, dolor, pérdida de sensibilidad, etc. La repercusión funcional de las lesiones producidas por la desmielinización dependerá de la localización y extensión de la lesión (Anthony *et al.*, 2000).

La EM se considera la patología desmielinizante del SNC más frecuente y aunque, inicialmente se pensaba que la aparición de placas de desmielinización afectaban sólo a la sustancia blanca (tanto a nivel medular como encefálico), estudios recientes, han puesto de manifiesto, que también afecta a la sustancia gris (Raine, 2000). Esta afectación parece ocurrir ya en fases tempranas de la enfermedad y aunque clásicamente se ha asociado con las formas de presentación primarias progresivas (Satre-Garriga *et al.*, 2004), recientemente, se han hallado evidencias de esta que afectación en la sustancia gris, también aparece en las formas remitentes-recidivantes de la enfermedad (Inglese *et al.*, 2004).

La edad de inicio de la enfermedad suele ocurrir entre la tercera y cuarta década de la vida, y aunque las causas de la enfermedad siguen siendo desconocidas hoy en día, se han propuesto diferentes factores de susceptibilidad, tanto ambientales como genéticos.

Los cambios más importantes en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la EM han tenido lugar en los últimos 20 años. Las técnicas de neuroimagen, la Tomografía

Computerizada (TC) y especialmente la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han supuesto una importante ayuda a los clínicos.

Finalmente, queremos acabar esta breve introducción resaltando la gran importancia social de la EM, ya que afecta a personas jóvenes que tienen que convivir durante mucho tiempo con la enfermedad y además, supone una de las causas más frecuentes de discapacidad por enfermedad neurológica (Benito-León *et al.*, 2003). Además, la evolución de la enfermedad tiene una gran variabilidad y en ocasiones, puede aparecer una discapacidad temprana que ocasiona una pérdida de funciones físicas, psicosociales y económicas (Fernández *et al.*, 2003). Sin embargo, no es hasta el año 1995 cuando se empieza a estudiar la calidad de vida en estos pacientes, en relación por una parte a la evolución de la enfermedad y por otra, en relación al efecto de los diferentes tratamientos en la calidad de vida de los pacientes con EM (Benito-León *et al.*, 2003)

1.2 Breve reseña histórica

Aunque probablemente la EM haya existido desde siempre, el primer caso que se describe en la literatura es el de Santa Lidwina de Schiedam, que vivió en Holanda entre 1380 y 1433. Se cree que esta Santa fue la primera persona que sufrió la enfermedad, ya que padeció diferentes síntomas neurológicos de distinta localización que comenzaron en su adolescencia, con agravamientos y remisiones, y que persistieron hasta su muerte a los 53 años (Meader, 1979). Otro caso, ya sí bien documentado, fue el del nieto del rey Jorge III de Inglaterra, Augustus Frederic D'Este (1794-1848). En su diario personal, dejó una detallada descripción de sus síntomas a lo largo del tiempo, aunque no fue diagnosticado en vida, ya que la enfermedad se describió 20 años después. Su caso fue publicado por Douglas Frith (1948). Otros casos menos documentados son el de Halla (1300?), una vikinga islandesa en la que se describe un cuadro de debilidad, dificultades para caminar y problemas en el lenguaje y el de Heinrich Heine. Este último fue un poeta del siglo XIX, en cuyas letras y versos se inspiraron artistas clásicos como Schubert, Schuman y Mendelsson. Parece ser que este poeta, tuvo una clínica parecida a la relatada actualmente por los pacientes con EM, clínica que se presentaba en forma

de recidivas y remisiones hasta que 24 años después de los primeros síntomas pasó a ser una forma secundaria progresiva. Los síntomas manifestados por el poeta a lo largo de su evolución de la enfermedad fueron: intensas migrañas, parestesias faciales, depresiones recurrentes, diplopía, distorsiones perceptivas, dolor de ojos, hiperestesias faciales, parálisis, disartria, espasmos musculares, debilidad, etc (Butler y Bennett, 2003).

Las primeras descripciones fisiopatológicas de la EM las realizan Robert Carswell (1793-1857) y Jean Cruveilhier (1791-1874). El primero de los autores encontró en una necropsia lesiones extrañas en la médula espinal de un paciente. No logró saber cual era la causa que las había originado, pero sí dejó constancia escrita con una descripción meticulosa de las lesiones microscópicas. A pesar de esta descripción patológica de las lesiones, Carswell (1838) no las asoció con los síntomas de la enfermedad. Por otro lado, Cruveilhier (1841) describió estas lesiones al mismo tiempo que Carswell. Este autor publicó un atlas en el que reflejó con bastante precisión las lesiones anatomopatológicas de la enfermedad, describiéndola como “*sclerose en taches e îles*” (“esclerosis en manchas e islas”). En 1849, Friedrich Theodor von Freichs, fue el primero en observar que las remisiones eran características de la enfermedad. También este autor describió el nistagmo como signo de la EM y realizó una primera aproximación a los trastornos mentales de la EM. Rokintanski (1867), completa estos estudios, con un análisis detallado de las lesiones anatomopatológicas y concluyó que las placas se debían a una proliferación del tejido conjuntivo.

La descripción de la EM como una entidad clínico-patológica, caracterizada por la presencia de lesiones diseminadas en el espacio y en el tiempo y con fases de agudización y de remisión de los síntomas se la debemos a Jean-Martin Charcot (1825-1893). Este autor contribuyó notablemente al desarrollo de unos criterios diagnósticos de la enfermedad, de esta forma, propuso la famosa tríada que lleva su nombre: diplopía (visión doble), ataxia (trastorno en el equilibrio y la coordinación) y disartria (dificultad en la articulación).

Sería un alumno de Charcot, Pierre Marie (1853-1940), el primero en intentar esclarecer cuáles podrían ser las causas de la enfermedad, proponiendo o sugiriendo

una teoría infecciosa como etiología de la enfermedad. Por otra parte, otro autor Rindfleisch (1893) descubre el componente inflamatorio de la enfermedad y cómo éste podría ser causado por un proceso de desmielinización.

A pesar de estos importantes hallazgos surgidos hasta esta época, no es hasta 1900, cuando los autores comienzan a investigar las causas etiopatogénicas responsables de la enfermedad. En un primer momento cobran relevancia las teorías infecciosas que se centran en encontrar el germen como agente causante de la enfermedad. Poco a poco, se publicaron numerosos trabajos, cada uno de los cuales proponía distintos gérmenes como causantes de la enfermedad, con lo que estas teorías se abandonaron por la falta de resultados concluyentes y unificadores. A principios de este siglo XX, James Walter Dawson (1919), demostró la íntima relación entre las placas de la EM y los pequeños vasos sanguíneos cerebrales. Unos años después Kabat (1942) observó que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes diagnosticados de EM existía un aumento de la proporción de las gammaglobulinas. Con este hallazgo, la teoría de la alteración inmunológica como causante de la enfermedad va tomando forma, ya que es la primera vez que se encuentra en laboratorio un dato biológico “in vivo” de la etiología de la EM. En esta misma línea, Töre Broman de la Universidad de Goteborg (Suecia, 1947) demostró la alteración de la barrera hemato-encefálica (BHE) en el borde de la lesión.

El avance tecnológico, permitió a varios autores, hacer descripciones más detalladas de la enfermedad, descripciones que por otra parte, hoy en día son claves para el diagnóstico. Así, se observaron alteraciones en los potenciales evocados visuales en aquellos pacientes con neuritis óptica y se observó que algunas de las lesiones producidas por la enfermedad y visualizadas en RMN, captaban gadolinio, mientras que otras no. La captación de la lesión de esta sustancia implicaba una ruptura de la barrera hemato-encefálica, lo que indicaba áreas de inflamación. Este hallazgo tiene una enorme importancia porque permite diferenciar las lesiones agudas de las crónicas, es decir, permiten ver qué zonas están activas en el momento de la prueba.

Resumiendo la evolución histórica del conocimiento de la enfermedad, podemos decir, que ésta consta de tres etapas. Una primera fase, caracterizada

principalmente por los estudios donde se realizan las descripciones anatomopatológicas de la enfermedad. Una segunda etapa, caracterizada por las descripciones de la sintomatología clínica. Una tercera y última, en la que el énfasis recae en la búsqueda de teorías que aporten datos acerca del origen o etiología de la enfermedad.

1.3 Definición de la Enfermedad

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica, desmielinizante y adquirida en la que la mielina del SNC es el órgano diana de un proceso o procesos autoinmunes (Whitaker y Mitchell, 2000).

Las manifestaciones clínicas aparecen aproximadamente entre los 20 y los 40 años con signos y síntomas generales, focales y multifocales.

Las principales características de la enfermedad son por una parte el perfil temporal de los síntomas y déficits neurológicos que ocurren en múltiples episodios y que se denominan brotes, recaídas o exacerbaciones, seguidas de períodos de desaparición de los síntomas o restauración de las funciones perdidas. Estos períodos se conocen como fase de remisión de síntomas. La segunda característica definitoria de la enfermedad es la diseminación de lesiones anatómicas en todo el SNC. O diseminación “en espacio”.

1.4 Epidemiología

En relación a la EM, los estudios epidemiológicos permiten extraer una serie de conclusiones importantes, tanto en la epidemiología descriptiva (tasas de prevalencia, incidencia y mortalidad), como en la analítica (análisis de las posibles relaciones de causalidad). En esta última, se emplean técnicas como estudios ecológicos, de casos-controles y de cohortes.

En este sentido, y de forma general las conclusiones derivadas de estos tipos de estudios son (Kurtzke, 2000):

- La EM, es una de las enfermedades neurológicas y crónicas más frecuentes en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica.

- La edad de inicio se sitúa entre los 20 y 30 años.
- Es más frecuente en mujeres en una proporción de 2:1.
- Entre las posibles causas responsables de la enfermedad es preciso tener en cuenta diferentes factores de susceptibilidad.
- Uno de estos factores sería el ambiental, que podría explicar que la enfermedad ocurra, en la etapa infantil, antes de los 15 años de edad. Este factor, intervendría en forma probablemente de una infección inapreciable o banal.
- El otro factor de susceptibilidad sería un factor genético.

Los estudios de prevalencia muestran una distribución irregular de la EM en el mundo. La mayor frecuencia de la enfermedad se da entre los 40 y 60 grados de latitud (norte y sur). En función de esta manifestación irregular, se han establecido distintas zonas de riesgo. Así hablamos de zonas de riesgo alto (> 30 casos/100.000), zonas de medio ($> 5-25$ casos/100.000) y zonas cuyo riesgo es bajo (< 5 casos/100.000). Estudios posteriores más detallados, elevan estas cifras: riesgo alto (> 100 casos/100.000), medio ($> 50-100$ casos/100.000) y bajo (< 50 casos/100.000). En España, se han completado diversos estudios de prevalencia que demuestran que nuestro país debe ser considerado como una zona de riesgo medio-alto con una prevalencia que oscilan entre los 17 y 65 casos/100.000. En Europa (Reino Unido, países escandinavos) la prevalencia es elevada, así como en Canadá y EEUU. En África y Asia es infrecuente y presenta unas características clínicas específicas, probablemente debido a factores raciales de resistencia (Benito-León *et al.*, 2003).

Los estudios con inmigrantes permiten concluir que existe un período crítico de susceptibilidad que se sitúa entre los 10-15 años de edad, con un período mínimo de exposición de dos años y un período de latencia de 18-19 años. Con este tipo de estudios, se ha podido observar que entre los hijos de emigrantes de la India, África y la Indias Occidentales al Reino Unido la EM, ocurre en la misma prevalencia que entre la población nativa. Estos datos, refuerzan la teoría ambiental.

Los estudios de mortalidad muestran una tasa de 0.35 fallecimientos/100.000, y sitúan a España en entre los países de riesgo medio-alto, al igual que ocurría con los estudios de prevalencia.

Los estudios étnicos permiten concluir que existen determinadas razas con una cierta resistencia a la enfermedad: lapones, maoríes de Nueva Zelanda, indios de Norteamérica, huteritas de Saskatchewan (Canadá), gitanos húngaros, etc. reconociendo así la importancia del antecedente escandinavo.

Por otra parte los estudios epidemiológicos genéticos, concluyen que, mientras el riesgo de padecer la enfermedad en la población general es de 0.1-0.2%, en los familiares de primer grado esta tasa aumenta al 3-5%. Cuando ambos padres están afectados la tasa sube al 30%. La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 40% y del 3-5% en gemelos dicigóticos. El riesgo disminuye a medida que el parentesco se distancia, lo cual parece estar a favor del modelo de herencia poligénica. Puesto que la EM es una enfermedad mediada por el sistema inmune en la que los linfocitos T, macrófagos y anticuerpos reaccionan de manera anómala destruyendo la mielina del SNC, los genes más estudiados han sido aquellos que controlan la respuesta inmune y los relacionados con proteínas de la sustancia blanca (Blasco y García Merino, 1999). Dentro de todos los grupos de genes estudiados, los que más se han relacionado con la susceptibilidad genética de la EM son los incluidos en el sistema HLA.

Una vez comentados las conclusiones más relevantes obtenidas por los estudios realizados desde la epidemiología descriptiva, pasamos a resumir, también brevemente, las conclusiones más importantes derivadas de los estudios epidemiológicos analíticos.

En primer lugar hablamos de los estudios ecológicos, los cuales concluyen que podría existir una posible relación entre la EM y los climas fríos (humedad, lluvia), así como con las infecciones respiratorias. También se han descrito causas relacionales como ingesta de grasas animales, aunque no se han obtenido resultados concluyentes a este respecto.

Los estudios de caso control presentan datos de factores de riesgo comparando a la población afectada de EM con población sana. En este sentido, estos estudios ofrecen numerosos factores que deben ser controlados. Los antecedentes escandinavos, la historia familiar positiva, el género femenino, los genes de clase II del CMH (Complejo de Mayor Histocompatibilidad, localizado en el brazo corto del cromosoma 6), la latitud norte, diversos virus, etc. Entre los virus

que más se han relacionado con la etiología de la EM se encuentran el moquillo canino, el del sarampión, el de la varicela zóster, encefalitis por garrapatas (Sibley, 2000)

Los estudios de cohorte aportan datos como que las infecciones respiratorias preceden al 27% de los brotes, que la frecuencia de los brotes aumenta en el puerperio, que existe una disminución marcada de lesiones nuevas medidas por RMN durante el embarazo y que los TCE no son un factor causal de la EM.

1.5 Etiología

La teoría más aceptada es que la causa de la EM sigue siendo hoy en día desconocida. Se cree que, aunque es una enfermedad autoinmune y con base genética, para el desencadenamiento de la enfermedad serían necesarios una serie de factores ambientales.

En función de los hallazgos de la epidemiología podemos decir que, puesto que los hallazgos encontradas por los diferentes estudios no son concluyentes acerca de una única causa de la enfermedad, se debe concluir que la causa de la enfermedad podría ser consecuencia de la interacción de factores ambientales y genéticos (Blasco *et al.*, 1999). Así, la EM se manifestaría en sujetos genéticamente predispuestos sobre los que, por azar, incidiría un factor ambiental desconocido que pondría en marcha un proceso inmunológico anormal (Fernández *et al.*, 2003).

1.6 Patogenia

Una de las hipótesis patogénicas más aceptadas es que la EM afectaría a sujetos genéticamente predispuestos, en los que incidiría un factor ambiental desconocido que originaría una serie de alteraciones en el sistema inmunitario. Así, entrarían en juego las células T autorreactivas que tras un período de latencia de 10-20 años, serían reactivadas por un factor sistémico o local, a través de un mecanismo de mimetismo molecular o por estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos. Una vez activadas estas células T pasarían selectivamente la barrera hemato-encefálica (BHE) y encontrarían a la célula que expresa en su superficie al

antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula HLA clase II. A continuación, las células T producirían citoquinas pro-inflamatorias y quimiocinas, que inducen a la proliferación clonal de las células T, atraen a los macrófagos y los activan. (McFarland *et al.*, 2000). De esta forma, se pone en marcha uno de los mecanismos más inmediato, la inflamación, que además de causar la desmielinización característica de la enfermedad (Martino *et al.* 2000), originaría el daño axonal (Anthony *et al.*, 2000, Urbizu-Urdiain, Martínez-Yélamos, 2000, Fernández *et al.*, 2003).

En el proceso de desmielinización, a parte de por un proceso inflamatorio, posiblemente intervienen mecanismos efectores entre los que destacan mecanismos celulares y humorales. Así, los linfocitos T tóxicos atacarían, de forma directa, a los oligodendrocitos con lo que en los mecanismos humorales se produciría una alteración de la BHE que permitiría el paso de los anticuerpos al SNC.

Los mecanismos patogénicos del daño axonal son menos conocidos, aunque podrían estar relacionados con la intensidad del proceso inflamatorio, tanto en las lesiones activas como en las crónicas. Esta pérdida o daño axonal ocasiona signos de atrofia en cerebro y médula claramente objetivables con las técnicas de RMN. Además, la atrofia en cerebro se relaciona con las alteraciones cognitivas (Anthony *et al.*, 2000). Otros autores, concluyen que cuando el daño axonal ocurre en la cápsula interna, existe una correlación entre dicho daño y el déficit motor que presentan algunos pacientes con EM (Lee *et al.* 2000). Síntomas como la debilidad, parestesias, signo de Lhermitte, neuritis óptica y otros síntomas característicos de la enfermedad se explicarían también por este daño axonal. El enlentecimiento de la vía o el deterioro completo de la misma, sería la responsable directa de todo este tipo de sintomatología (Sedgwick, 2000). En general, el impacto funcional de una lesión de la EM dependerá principalmente de dos factores: el primero de ellos es la localización de la lesión en el SNC y el segundo, la topografía de las fibras dentro de la lesión (Anthony *et al.*, 2000). El primero de los factores es bastante evidente, no se producirán los mismos síntomas cuando la lesión se produce en el encéfalo que cuando ocurre en la médula espinal. El segundo factor es algo más complicado de explicar, debido a que existe poca precisión en la topología de las fibras. Las fibras nerviosas que conectan regiones de la corteza cerebral con otras regiones,

transcurren en fascículos en los que en muchas ocasiones las fibras se entremezclan y de ahí la dificultad para discriminar la exactitud de la lesión.

La remielinización es una característica también importante de la EM. Es un tema muy actual y sobre el que todavía existen numerosas incógnitas. La remielinización intenta evitar el daño axonal producido por una lesión y repararlo. Los axones pueden volver a ser envueltos por la vaina de mielina por la acción de los astrocitos. Actualmente se lleva a cabo el análisis de este proceso, en el que ya por ejemplo existen evidencias en RMN. Este proceso se ha observado que se produce en algunas lesiones activas, especialmente en estadios iniciales o agudos de la enfermedad (Barkhof *et al.*, 2003). Esta nueva capa de mielina se caracterizaría por ser muy fina, de tal forma que el proceso de remielinización no sería nunca completo. (Fernández *et al.*, 2003). En general, la remielinización no suele llegar a formar vainas de mielina como las primitivas porque los internodos son más cortos y además porque aparecen las disfunciones más crónicas.

1.7 Anatomía patológica

La EM se caracteriza por la aparición de lesiones focales en sustancia blanca y también sustancia gris. Estas lesiones se denominan placas, y su característica principal es la pérdida de mielina, con una relativa conservación del axón. Las placas pueden ser múltiples y se reparten a lo largo del SNC (encéfalo y médula). El tamaño es variable y tienden a unirse con otras placas formando así áreas de lesión de mayor tamaño. (Fernández *et al.*, 2003).

Las placas de desmielinización pueden ser de dos tipos en función de la fase de la enfermedad. Lesión aguda, que se caracteriza anatomopatológicamente por presentar bordes mal definidos, por un proceso inflamatorio, pérdida de oligodendrocitos, degradación de las vainas de mielina, degeneración axonal en diferentes grados y posteriormente proliferación de astrocitos. Lesión crónica, en la que existe poca actividad inflamatoria, con importante pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos y con axones desmielinizados.

Es importante señalar la existencia de casos de EM clínicamente silentes (5-20%) y que se diagnostican sólo por estudios de neuroimagen o en la necropsia.

1.8 Fisiopatología

La clínica característica de la EM, se debe a las lesiones anatomopatológicas observadas en el SNC: desmielinización y degeneración axonal. La desmielinización produce una alteración en la transmisión saltatoria del impulso nervioso, haciéndola más lenta e incluso bloqueándola. Esto da lugar a la sintomatología que se observa en la clínica. Este fenómeno de desmielinización provoca una reorganización y reducción de los canales de Na^+ , que inhiben la propagación del impulso cuando afecta a segmentos relativamente largos del axón. Además, aumenta la excitabilidad lo que explicaría algunos síntomas positivos como los fenómenos paroxísticos (parestias persistentes, fenómeno de Lhermitte, fosfenos de la neuritis óptica, etc). Los síntomas permanentes de la enfermedad se deberían por tanto a un bloqueo permanente en la transmisión, mientras que los síntomas transitorios son causa directa de la lentificación en la conducción del impulso por la vía nerviosa (Sedgwick, 2000, Fernández *et al.*, 2003).

En la inflamación producida por el edema, intervienen mediadores inflamatorios (citocinas), productos tóxicos (óxido nítrico), etc. bloquean la transmisión sináptica y también pueden provocar alteraciones en la expresión de los genes que codifican para los distintos canales de Na^+ , alterando la funcional del axón y lentificando su conducción (Martino *et al.*, 2000).

En general, la aparición de una placa aguda desmielinizante y las placas crónicas están relacionadas con la aparición de nuevos síntomas de la enfermedad.

1.9 Características clínicas

La principal característica clínica de la EM es su variabilidad en cuanto a los síntomas y signos que aparecen. Las lesiones ocurren, fundamentalmente, en ciertas áreas del SNC, como la región periventricular, nervio y quiasma óptico, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos y médula, dando lugar a todo el cortejo sintomático característico de la enfermedad como son: debilidad, parestias, alteraciones de la visión, diplopía, disartria, temblor intencional, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesias, alteraciones

emocionales y deterioro intelectual (Fernández *et al.*, 2003).

A pesar de esta variabilidad clínica podemos destacar dos aspectos constantes y característicos de la enfermedad: la presentación en forma de remisiones y exacerbaciones, es decir, presentación súbita de los síntomas y mejoría posterior que puede ocurrir en días o semanas. Otra de las características es la tendencia a la repetición de los síntomas, es decir, aparición de nuevos brotes. Estos nuevos brotes, suelen tener una presentación similar al primer brote de comienzo, de tal manera que, si la forma inicial es medular, el nuevo brote suele tener la misma localización.

1.9.1 Edad de comienzo e incidencia por sexos

La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, pero es rara su aparición antes de los 10 años y después de los 60 años. Suele manifestarse entre los 20-40 años y afecta con mayor frecuencia al sexo femenino (60%) que al masculino (40%).

1.9.2 Síntomas-Signos en el comienzo de la enfermedad

Como hemos visto anteriormente, los síntomas derivados del proceso de desmielinización son muy variados, pero aún así, se habla de algunos síntomas más frecuentes presentados al comienzo de la enfermedad: la alteración de la sensibilidad (30-45%): aparición de sensaciones de pinchazo u hormigueos (parestias), acorchamiento de uno o más miembros, o del tronco (afectación del haz espinotalámico), sensación de banda constrictiva en el tronco o en los miembros (afectación de los cordones posteriores medulares), hipoestesia táctil, térmica o dolorosa, disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria y signo de Romberg, positivo. A continuación de estas alteraciones sensitivas, estarían las alteraciones motoras (40%): pérdida de fuerza en uno o más miembros que se manifiesta porque el paciente arrastra uno o los dos pies al caminar, torpeza o debilidad en las manos. También parálisis, hiperreflexia, ausencia de reflejos y signo de Babinski con frecuencia bilateral. Los síntomas derivados de la disfunción del tronco encefálico son menos frecuentes (25%): disartria, diplopía, disfagia o vértigos. En la exploración se observa la presencia de nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil y de oftalmoplejía internuclear. Este último hallazgo, si se presenta en una persona joven y es bilateral, se podría considerar casi como

patognomónico de la enfermedad. Las alteraciones visuales aparecerían en, aproximadamente, un 20% de los pacientes al comienzo de la enfermedad: escotoma central con disminución de la agudeza visual, alteraciones campimétricas. Las alteraciones cerebelosas se presentarían en un 10-20% de los casos: lenguaje escándido, incoordinación motora de los miembros, inestabilidad de la marcha, temblor intencional, dismetría, ataxia, etc. Finalmente, la alteración que menor frecuencia tienen al comienzo de la enfermedad es la afectación de los esfínteres. (Whitaker y Mitchell, 2000, Fernández, 2000a, Fernández *et al.*, 2003, Benito-León, 2003). Estos síntomas serían característicos de las formas evolutivas que comienzan con brotes, pero en la forma primaria progresiva, los síntomas de comienzo, suelen ser debilidad y pérdida de fuerza en miembros inferiores, ataxia de la marcha progresiva, etc. (Brieva *et al.*, 2002)

1.9.3 Síntomas-Signos en el curso de la enfermedad

En el curso de la enfermedad se afectan la mayor parte de los sistemas funcionales neurológicos: piramidal, sensitivo, cerebeloso, tronco encefálico, esfinteriano, visual y mental. En el transcurso de la enfermedad las alteraciones más frecuentes son las motoras (90%), sensitivas (77%) y cerebelosas (75%). Los síntomas motores se presentan como debilidad en uno o ambos miembros inferiores y/o superiores (aunque estos son de más rara aparición). Las lesiones que originan estos déficits se localizan a nivel de la vía piramidal. A medida que la enfermedad avanza los síntomas motores se van intensificando llegando incluso a suponer para el paciente una gran imposibilidad por ejemplo para caminar y necesitar la ayuda de un bastón, muleta, etc. Los síntomas sensitivos, se presentan como parestesia (lesiones en cordón posterior de la médula y excepcionalmente en cordones espinotalámicos). El paciente tiene una sensación de “hormigueos”, como pinchazos de aguja, “entumecimiento”, “acorchamiento”, localizándose principalmente en la punta de los dedos o en los pies. Entonces el paciente refiere “andar como entre algodones”. La afectación del haz espinotalámico es infrecuente y se manifestaría clínicamente por la sensación subjetiva de calor o frío en el sitio afectado y suele seguir de pérdida de sensibilidad termoalgésica. Los síntomas sensitivos suelen desaparecer en una o varias semanas.

Aparte de esta sintomatología, también se producen otras alteraciones clínicas que se presentan, con cierta frecuencia, a lo largo de la evolución de la enfermedad:

- **Fatiga:** es un síntoma frecuente (70%) que presentan los pacientes con EM. Es considerada como uno de los síntomas más incapacitantes que afecta de manera importante a la calidad de vida de los mismos. Es descrita por los pacientes como astenia o fatiga incluso en períodos de reposo, fatigabilidad excesiva con el ejercicio físico y se incrementa notablemente con el calor. Esta fatiga, en la EM, se relaciona con el daño axonal difuso (Tartaglia *et al.*, 2004). En concreto, estos autores sugieren que el daño difuso axonal periventricular se asocia con los incrementos de la fatiga en la EM. Esta relación es independiente de la puntuación en la EDSS, del volumen de las lesiones en T2, de la edad y de la duración de la enfermedad. Además, cuando se compara a los pacientes diagnosticados de EM que muestran una elevada fatiga con los que tienen una baja fatiga encuentran que el NAA/Cr (N- Acetil-Aspartato) ratio es significativamente más bajo en los primeros. Esta fatiga, se ha relacionado con problemas de sueño (Attarian *et al.*, 2004). De esta forma, los pacientes diagnosticados de EM con elevada fatiga presentan mayor número de interrupciones durante el sueño y ciclos del sueño anormales que los pacientes con EM con baja fatiga. También estos trastornos del sueño se han correlacionado con los fenómenos de desmielinización y daño axonal.

- **Atrofia Muscular y fasciculaciones** que se producen por una afectación de la segunda motoneurona.

- **Dolor:** aunque es un gran desconocido, se estima que entre el 30% y el 90% de pacientes refieren experiencias dolorosas en su evolución de la enfermedad. Neuralgias del trigémino, crisis tónicas dolorosas, disestesias paroxísticas también dolorosas, Lhermitte doloroso. Estos síntomas tienen un gran impacto en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria de los pacientes (Svendsen *et al.*, 2003).

- **Signo de Lhermitte:** sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda hasta los miembros inferiores al flexionar el cuello. Se presenta en un 20-40% de los pacientes.

- **Epilepsia:** en los pacientes con EM existe un riesgo de padecer epilepsia, en

forma de crisis parciales motoras. Las crisis epilépticas son más frecuentes en la EM (2-5%) que en la población general.

- Cuadros pseudotumorales: en el curso de la EM pueden presentarse estos cuadros tanto en la clínica como en las pruebas de neuroimagen. Fueron descritos por Lhermitte en 1950 y se presentan como cefaleas y vómitos, edema de papila y signos focales.

- Síntomas paroxísticos: se define así a una serie de manifestaciones que se dan en el transcurso de la enfermedad y que se caracterizan por ser exacerbaciones intensas y breves de determinados síntomas. Estos acontecimientos enfáticos se dan en un 1-4% de pacientes y pueden ocurrir de manera aislada o como preludio de un brote. Son frecuentes la neuralgia del trigémino, y menos frecuentes otros síntomas paroxísticos como disartria, ataxia, parestesias, crisis tónicas, dolor, prurito, diplopía y acinesia.

- Narcolepsia: la EM y la narcolepsia comparten una base genética ya que ambas se asocian al antígeno HLA DR2 y esta podría ser la causa de la posible asociación entre ambas.

- Movimientos anormales: pueden aparecer movimientos coreicos, atetosis, hemibolismos, mioclonías y distonías focales, aunque su aparición es muy ocasional.

- Síntomas cerebelosos: a lo largo de la enfermedad es frecuente la aparición sintomatología derivada de la afectación del cerebelo. Una de las manifestaciones es el temblor intencional, que puede ser mínimo, al final en la prueba dedo-nariz o ser más intenso provocando una auténtica dismetría. Otra manifestación cerebelosa sería la disartria derivada de un trastorno en la coordinación de los músculos fonatorios y que se puede presentar clínicamente como una voz escándida o como un lenguaje explosivo e ininteligible. Estos síntomas cerebelosos se acompañan normalmente de trastornos del tronco cerebral.

- Trastornos del Tronco cerebral: consiste en la afectación de los pares craneales. La afectación de los pares oculomotores (III, IV y VI), se traduce en diplopía, estrabismo convergente y/o divergente y nistagmus. Los trastornos del V par son infrecuentes y se traducen en parestesias en el área de distribución del trigémino. La afectación del nervio facial puede aparecer clínicamente como

parálisis facial periférica, espasmo hemifacial y mioquínia facial. Además en la EM puede afectarse tanto la rama vestibular como la coclear del VIII par craneal. Cuando es la rama vestibular la que se afecta, aparecen vértigos, vómitos y nistagmus. Los vértigos constituyen síntomas frecuentes en la EM, sobre todo al comienzo de la enfermedad, aunque también a lo largo de la evolución. Las características del vértigo son variadas, normalmente es de comienzo súbito y se acompaña de zumbidos, náuseas y vómitos que se acentúan con los movimientos de la cabeza. Los pacientes lo describen como una sensación de “ir en barco” y se acompaña de trastornos de la marcha. La duración del cuadro vertiginoso suele ser escasa. El nistagmo suele acompañar al vértigo aunque desaparece antes. Normalmente es horizontal y asimétrico. Finalmente, es preciso indicar, que la afectación de la rama coclear es infrecuente en la EM, se manifestaría como una sordera o hipoacusia de percepción.

- Afectación del sistema nervioso periférico

- Neuritis óptica retrobulbar: tanto el nervio, el quiasma y la cintilla óptica son especialmente vulnerables a la enfermedad y se debe principalmente a la desmielinización de estas zonas. Una tríada de síntomas preceden a la neuritis óptica: pérdida de visión, dolor ocular ipsilateral y discromatopsia (Wray, 2000). La pérdida de visión es de minutos u horas, pero frecuentemente recurre a los pocos días o semanas de forma espontánea, empeora con el calor y el ejercicio físico (Signo de Uhthoff, oscurecimiento transitorio episódico de la visión como consecuencia del esfuerzo físico). El dolor ocular es referido por los pacientes como un dolor constante o intermitente, retroocular o palpebral, que aumenta con los movimientos oculares. A veces se acompaña de un dolor frontal en la misma zona del ojo afectado. Los defectos campimétricos se manifiestan por escotomas en la parte central o pericentral del ojo. Son frecuentes los trastornos cuadrantonópticos o hemionópticos unilaterales, cuando la placa de desmielinización se ubica en la terminación del nervio óptico o defectos hemionópticos contralaterales cuando la placa es a nivel del nervio el quiasma óptico o cintillas ópticas (Wray, 2000).

- Alteraciones esfinterianas: el síntoma principal que aparece es la urgencia urinaria, siendo más infrecuente, la retención urinaria. Estos síntomas suelen aparecer con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. La disfunción vesical no

se asocia con la evolución de la enfermedad, aunque es cierto que es un síntoma raro al comienzo de la enfermedad y que, a medida que avanza, afecta a más de un 90% de los pacientes (Parsons y Bidair, 2000). La afectación de la vía piramidal hace que la vejiga se contraiga involuntariamente y el enfermo, sienta la sensación inminente de miccionar. La afectación de la zona sacra se traduce por una incontinencia fecal.

- Alteraciones sexuales: aproximadamente un 70% de los pacientes presentan, a lo largo de su evolución de la enfermedad, alteraciones en la esfera sexual, siendo éste uno de los síntomas que más angustia produce en el paciente con EM (Benson, 2000). Estas alteraciones, se deben tanto a factores neurológicos, como a aspectos psicológicos y de la medicación. Los varones refieren impotencia, dificultades en la eyaculación, disminución de la libido y sensibilidad genital disminuida. Las mujeres, por su parte, refieren disminución de la libido, anorgasmia, disminución de la lubricación y sensibilidad vaginal. Estas alteraciones, están directamente relacionadas con placas de desmielinización de la zona sacra y además, algunos autores, correlacionan estos déficits con el grado de discapacidad medido a través de la EDSS (Hulter y Lundberg, 1995)

- Trastornos afectivos: el trastorno afectivo más común es la depresión. Al comienzo podría hablarse de una depresión reactiva a todo el proceso de diagnóstico (clarificación, diagnóstico final y asunción del diagnóstico final), pero también puede aparecer a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. En este caso, los autores hablan de una depresión producida por las lesiones cerebrales características de la EM. Concretamente Zorzon *et al.*, (2002), realizan un estudio longitudinal de dos años y comprueban que los pacientes con EM y depresión mostraron, después de estos dos años, mayor grado de atrofia cerebral en los lóbulos frontal y temporal. La severidad de la depresión correlacionó con el grado de discapacidad y el volumen de lesión del lóbulo temporal derecho. Otros trastornos mentales que pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad son la euforia y la ansiedad.

- Trastornos cognitivos: debido a que es el tema central de este trabajo abordaremos ampliamente este punto en el capítulo segundo donde exponemos la Neuropsicología en la EM.

1.9.4 Formas de presentación

- Remitente-Recidivante (RR). El 90% de los pacientes presentan un curso evolutivo en forma de brotes episódicos, que tienen un diferente grado de afectación neurológica y que son más o menos reversibles. Esta forma de presentación se caracterizaría por episodios de recidivas de la enfermedad seguidas de episodios de recuperación, completa o parcial.
- Secundaria-Progresiva (SP). Después de 10 años de evolución, el 50 % de los pacientes que comienzan con una forma RR, pasan a otra forma evolutiva, la Secundaria-Progresiva (SP), en la cual no hay brotes sino que el deterioro que aparece es progresivo. A los 15 años de evolución, esta clasificación alcanza al 75% de los pacientes. Algunos autores como Rerndon (2002) sugieren que este cambio de forma RR a un curso progresivo o forma SP no se debe a un cambio en el proceso inmune o por el comienzo más o menos activo o continuo, sino que este cambio se debe relacionar con los efectos directos de la desmielinización (daño axonal) y los secundarios (sobre los procesos de transmisión que conlleva fallos en el transporte del material de los cuerpos neuronales a la parte distal del axón).
- Primaria-Progresiva (PP). Otro grupo de pacientes (10%) comienzan de forma lentamente progresiva, sin brotes, constituyendo el subtipo de Primaria-Progresiva (PP). En los últimos años se han propuestos ciertos criterios de consenso a la hora de considerar esta forma evolutiva, ya que había una cierta confusión, puesto que se trata de una forma de presentación bastante diferente a la RR y existía poca información acerca de las características clínicas, demográficas y de la historia natural de esta forma evolutiva. Para empezar, hay una ausencia de brotes, el comienzo es insidioso, lento, con quejas de los pacientes a veces inespecíficas y difíciles de identificar. La edad de comienzo y la incidencia por sexos, varía en relación a la forma RR, en este caso la edad de comienzo es ligeramente superior a la forma RR, 40 años y la razón por sexos se iguala 1:1. Debido a la edad avanzada de comienzo existe una mayor posibilidad de patología concomitante (mielopatía compresiva, isquemia crónica). La forma de inicio de los pacientes que cursan con una EM PP suele ser de paraparesia

lentamente progresiva, aunque también puede aparecer una disminución de la agudeza visual, síndrome cerebeloso, hemiparesia o trastorno cognitivo. El índice de progresión (puntuación en la EDSS/ duración en años de la enfermedad), de esta forma evolutiva es de 0.6 puntos en la EDSS por año, lo que implica que aproximadamente a los 10 años, la EDSS alcanza la puntuación de 6.0 (necesidad de ayuda para caminar 100m). A parte de estas diferencias, hay que señalar que la RMN de estos pacientes es menos llamativa que la de las formas R-R y eso también lleva a un cierto grado de confusión a la hora del diagnóstico. (Brieva, Río y Montalbán, 2002).

- Transicional-Progresiva (TP). Puede considerarse una variante de la forma de presentación anterior. Ocurre en aquellos pacientes en los que comienzan con un único brote varios años antes de la progresión de la enfermedad. Esta forma surge, porque al realizar las historias clínicas sobre la evolución y comienzo de la enfermedad, algunos neurólogos se dieron cuenta de que algunos pacientes cuyo comienzo parecía ser progresivo desde el comienzo, no fue tal, ya que los pacientes referían un brote aislado en algún momento de su vida. Esto llevó a replantear el diagnóstico de muchos pacientes y a crear esta nueva forma evolutiva. De esta forma, Brieva y Montalbán. (2002), revisan 208 pacientes diagnosticados de EM y cuya forma evolutiva era de PP. De ellos conservaron ese subtipo evolutivo 140 pacientes, mientras que 68 pacientes refirieron un brote y se les diagnosticó como EM TP. Por tanto, estos autores concluyeron que las formas TP constituyeron algo menos un tercio de las formas PP. La media de edad de comienzo de la enfermedad de estos pacientes fue de aproximadamente 36.3 años y lo más frecuente fue que ese primer y único brote se anticipó al comienzo de la progresión de la enfermedad en meses o años, en forma de mielitis, neuritis óptica o alteraciones del tronco cerebral. Otros autores consideran que a esta categoría también pertenecen aquellos pacientes en los que el brote único no se da al comienzo, como anticipación de la evolución, sino en cualquier momento de la progresión (Filippi *et al.*, 1995). Por tanto, estaríamos frente a pacientes que comienzan de forma progresiva, EM P-P, pero que en algún momento de su evolución tienen un brote o exacerbación de la enfermedad, se recuperan de ese brote y vuelven a su estado de progresión. En

aquellos pacientes con curso progresivo en los que a lo largo de su evolución presentan más de un brote, hablaríamos de una forma evolutiva Progresiva-Recurrente (PR)

- Benigna. Pacientes que tuvieron al comienzo de la enfermedad uno o dos brotes y en los que después la enfermedad parece que ha quedado “dormida”, sin ningún tipo de progresión ni aparición de nuevos brotes. La enfermedad no empeora con el tiempo y no hay discapacidad. La frecuencia es de aproximadamente un 20%.

1.9.5 Factores asociados al comienzo de la enfermedad

Existen diversos factores que se han considerado desencadenantes del comienzo de la enfermedad, aunque en muchos casos, la relación entre determinados factores y el comienzo de la enfermedad es dudosa. A continuación pasamos a comentar algunos factores que influyen en la aparición de los brotes:

- Infecciones víricas: parecen ser uno de los desencadenantes de la enfermedad debido a la puesta en juego de mecanismos inmunológicos que conllevan un aumento de IFN- γ e IFN- α .
- Punción lumbar: no tienen riesgo alguno en la aparición de los brotes.
- Vacunas: suelen contraindicarse por producir una activación en el sistema inmunológico y haberse asociado al comienzo de la enfermedad o al desencadenamiento de un brote. Los datos de los estudios sobre este desencadenante no son del todo fiables.
- Anticonceptivos orales, TCE, operaciones quirúrgicas, estrés emocional, cansancio: no parecen tener ningún tipo de relación con el comienzo de la enfermedad o con la aparición de brotes.
- Calor: parece relacionarse íntimamente sobre todo con la aparición de un brote, en particular los baños de agua caliente son especialmente perjudiciales.
- Embarazo: parece tener un efecto protector de la enfermedad, pues el número de brotes disminuye o desaparece durante el mismo, aunque en el puerperio (hasta tres meses después del parto) aumenta el número de brotes, probablemente debido a que los cambios hormonales induzcan a alteraciones en el sistema inmunológico.

1.9.6 Frecuencia de los brotes

La frecuencia de los brotes es variable. Autores como Fernández *et al.* (2003) proponen que pacientes que cursan con una forma evolutiva RR tienen 0.9/año y si no se tiene en cuenta la forma de evolución sería de 0.30/año. Además el intervalo entre los síntomas de comienzo y el siguiente brote es también muy variable, en el primer año recae un 30% de los pacientes, en el segundo un 20%, entre los 5 y los 9 años otro 20% y finalmente entre los 10 y los 30 años el 10%.

1.9.7 Exploración neurológica: disfunción e discapacidad

Mediante la anamnesis, el neurólogo, obtiene los datos suficientes para el diagnóstico clínico, la evolución de la enfermedad, etc. Mediante el empleo de diferentes escalas, establecen la cuantificación del grado de discapacidad neurológica. Una de las más empleadas es la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983) que comentaremos ampliamente en el apartado de instrumentos de evaluación. También en ese apartado explicamos otra escala de medición de la funcionalidad en la EM que es la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) (Fischer *et al.*, 1999).

Debido a que la EM se presenta como una enfermedad crónica que afecta a personas jóvenes produce una serie de síntomas y signos que conducen a un deterioro neurológico, y en ocasiones a una discapacidad y a una minusvalía.

Se han desarrollado numerosas escalas con la intención de cuantificar aspectos como el grado de daño o deterioro de forma general (Escala de Arkin, Escala de Alexander) y específico de la EM (*Multiple Sclerosis Impairment Scale*), discapacidad neurológica (EDSS, MSFC), discapacidad (Medida de Independencia Funcional, *Guy's Neurological Disability Scale*), minusvalía (Índice de Barthel, Escala de Rankin, Escala de Handicap de Londres), Calidad de vida (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis, General Health Questionnaire*).

Además, se han desarrollado numerosas escalas que miden aspectos específicos de la enfermedad como la fatiga (Escala de Impacto de la Fatiga, Escala Específica de la Fatiga, Escala de Severidad de la Fatiga), espasticidad (Escala de espasticidad y espasmos dolorosos de Ashworth), depresión (*Chicago Multiscale*

Depression Inventory), dolor, etc.

1.10 Pruebas paraclínicas

Este tipo de pruebas se emplean para complementar los datos obtenidos con la anamnesis y exploración neurológica, y en algunos casos, confirmar el diagnóstico clínico de EM. De esta forma, los resultados de estas pruebas se han incluido recientemente en los criterios diagnósticos actuales para clarificar ciertos aspectos y llegar a resultados que certifiquen el diagnóstico, especialmente en la diferenciación de los subtipos posible o probable (Whitaker y Mitchell, 2000).

1.10.1 Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Los diferentes estudios sobre el LCR de los pacientes nos permiten obtener datos útiles para establecer el diagnóstico de la EM. Los estudios realizados para establecer el diagnóstico concluyen que, aunque el aspecto macroscópico del LCR de los pacientes con EM es normal, transparente, incoloro y de presión normal, un análisis microscópico permite apreciar que: existe una cantidad de células normal o ligeramente aumentada (principalmente linfocitos T), la BHE está dañada (factor que se mide a través del cociente de la Albúmina en LCR y en suero), la síntesis intratecal de Inmunoglobulinas (IgG) está elevada en la EM y hay presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR que no existen en el suero. Pero el análisis del LCR no sólo es útil en la fase de diagnóstico de la enfermedad, sino que también tiene importancia en la valoración del pronóstico y evolución de los pacientes a través del análisis de la síntesis intratecal de las inmunoglobulinas IgM, los patrones celulares y de citocinas. La presencia de las BOC de IgM se asocia a discapacidad y permiten predecir la aparición de nuevos brotes. En los brotes, se observa un aumento de la proteína básica de mielina y de las moléculas de adhesión (Fernández *et al.*, 2003; Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes, 2003). También, en la fase de exacerbación de la enfermedad se ha observado un aumento significativo de células en el LCR (Cacho, 1981).

1.10.2 Potenciales Evocados (PE)

Los PE son potenciales eléctricos generados en el SNC después de la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. En la EM se emplean por su utilidad, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad, ya que proporcionan una medida aproximada del proceso de desmielinización. Los más utilizados son los Potenciales Evocados Visuales (PEV), auditivos de tronco cerebral (PEAT) y somatosensoriales (PESS). En el diagnóstico, los PEV muestran una mayor sensibilidad (hasta un 85% de los pacientes con PEV patológicos presentan una EM confirmada por la evolución y otras pruebas), después los PESS (75%) de los miembros inferiores, siendo los menos sensibles en el diagnóstico los PET (60%) y los Potenciales Evocados Motores.

Dentro de los PE existe otra modalidad interesante que son los Potenciales Evocados cognitivos (P300). Estos se relacionan con el episodio, no directamente con el estímulo, sino con el procesamiento del mismo por lo que nos permite obtener una medida objetiva de la velocidad del procesamiento de la información (PDI). En un 32% de pacientes existiría una afectación de la onda P300, demostrándose así la existencia de un déficit en la velocidad del PDI en los pacientes EM.

1.10.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

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

Las placas en la EM, independientemente de su sustrato patológico o fase evolutiva, se muestran en RMN secuenciadas de Densidad Protónica (DP) y T2 como lesiones hiperintensas. Las lesiones en cerebro suelen ser múltiples, de tamaño

pequeño y a veces se produce una confluencia de varias placas lo que provoca una lesión visualmente mayor. La morfología es nodular, aunque en la mayoría de los pacientes con EM clínicamente definida aparece al menos una placa de morfología ovoide con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales. Estas lesiones se localizan principalmente en la sustancia blanca periventricular (parte posterior), cuerpo calloso, sustancia blanca yuxtacortical y parénquima infratentorial.

Por su parte, las lesiones en la médula espinal muestran una morfología ovoide, con su eje orientado craneocaudalmente y una predisposición a situarse periféricamente y a afectar a los cordones posteriores.

1.11 Diagnóstico

El diagnóstico de la EM es eminentemente clínico, basado en la integración de la información clínica que aporta el paciente y el examen neurológico realizado por el neurólogo (Lublin, 2002). Además, en el diagnóstico puede hacerse uso de pruebas complementarias o paraclínicas ya comentadas anteriormente. Estas pruebas aportan claridad y objetividad para determinada sintomatología clínica, aunque ninguna prueba paraclínica, por sí misma, se debe considerar como patognomónica de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza teniendo en cuenta dos aspectos fundamentales: diseminación espacial (presencia de síntomas y signos que indiquen la existencia de dos lesiones independientes en el SNC) y diseminación temporal (dos o más episodios de disfunción neurológica).

1.11.1 Criterios diagnósticos

Aunque fueron varios los autores que propusieron criterios diagnósticos para la EM, finalmente, los más aceptados fueron los planteados por el Grupo de Trabajo en el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple (Poser *et al.*, 1983). El comité presidido por este autor, incluye datos clínicos y paraclínicos. Además definen con exactitud diferentes conceptos importantes dentro del diagnóstico de la EM:

- Brote (recurrencia, recidiva, exacerbación): es la ocurrencia de síntomas de

disfunción neurológica de más de 24 horas de duración (se acepta que este dato sea subjetivo o anamnésico). Para aceptar que existen dos brotes, éstos deben afectar a diferentes partes del SNC y separarse en el tiempo por un período de, al menos, un mes.

- Remisión: mejoría hasta la desaparición de los síntomas y signos que han estado presentes al menos durante 24 horas. La remisión debe permanecer un mes como mínimo para considerarse como tal.
- Evidencia clínica de una lesión: presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica. Se acepta cualquier dato que proceda de la historia clínica, aunque no esté presente en el momento de ver al paciente, siempre que se haya recogido por un clínico competente.
- Evidencia paraclínica de una lesión: demostración de una lesión en el SNC, haya o no dado lugar a síntomas o signos. Incluye los resultados de los potenciales evocados, técnicas de neuroimagen y valoración urológica realizada por un experto.
- Exclusiones: se deben excluir los signos y síntomas secundarios a una alteración del sistema nervioso periférico (SNP). La cefalea, convulsiones, depresión o alteraciones de conciencia no deben aceptarse como debidos a la EM.
- Lesiones separadas: aquellas que implican distintas partes del neuroeje. Por ejemplo, la neuritis óptica, si afecta a ambos ojos en un intervalo inferior a 15 días, entre un ojo y el otro no constituye un índice de lesiones separadas.
- Apoyo de laboratorio: implica la existencia de síntesis intratecal de inmunoglobulinas (IgG) y bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Estos autores establecen dos categorías de EM: definida y probable. Dentro de estas categorías proponen los subgrupos de: clínica y con apoyo laboratorio. Así crea las diferentes categorías de clasificación:

- EM definida clínicamente: caracterizada por dos brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas en el tiempo y con distinta localización en el SNC.
- EM definida con apoyo de laboratorio: caracterizada por dos brotes con

evidencia clínica o paraclínica de una lesión y BOC en LCR. También podría darse solo un brote con evidencia clínica de una o dos lesiones separadas y BOC/IgG en LCR.

- EM probable clínicamente: dos brotes y evidencia clínica de una lesión, un brote con evidencia clínica de dos lesiones separadas o un brote con evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra, ambas separadas en espacio y tiempo.
- EM probable con apoyo de laboratorio: dos brotes y BOC/IgG en LCR.

Estos criterios diagnósticos propuestos por Poser *et al.* (1983) permiten establecer un diagnóstico preciso de la enfermedad pero no permite el diagnóstico precoz de la misma. Por este motivo el “Grupo Internacional sobre el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple” (McDonald *et al.*, 2001) proponen nuevos criterios que permiten adelantar el diagnóstico de EM para así iniciar cuanto antes el tratamiento oportuno. Los objetivos del grupo en el establecimiento de los nuevos criterios fueron: a) crear unos criterios de diagnóstico que pudieran ser utilizados por el médico especialista y que pudieran adaptarse a los ensayos clínicos, b) integrar el estudio de RM en el protocolo diagnóstico global debido a su gran sensibilidad en la detección de alteraciones anatomopatológicas, c) incluir un protocolo diagnóstico para la enfermedad primaria progresiva y d) aclarar ciertas definiciones empleadas hasta entonces en el diagnóstico de la EM y simplificar la clasificación diagnóstica y las descripciones. Obtienen una serie de conclusiones sobre las que realizaron los cambios en la clasificación diagnóstica existente hasta entonces:

- La diseminación en el tiempo y en el espacio de las lesiones son esenciales para establecer un diagnóstico seguro.
- Los datos clínicos deben ser confirmados por signos clínicos objetivos.
- Las pruebas paraclínicas (PE, RMN y LCR) sirven para completar el diagnóstico cuando la clínica por sí sola no pudo hacerlo. La prueba más sensible es la RMN.
- Después de una evaluación diagnóstica general se clasifica al paciente como con EM o sin EM. Por tanto, se eliminan de las denominaciones

propuestas por Poser *et al.*, (1983) por considerarse innecesarias.

McDonald *et al.*, (2001) revisaron algunas de las definiciones empleadas en los criterios diagnósticos previos para clarificarlos y facilitar todo el proceso de diagnóstico de la enfermedad:

- Crisis (exacerbación, recidiva): episodio de un trastorno neurológico, de una duración de al menos 24 horas, cuando los estudios clínicos y anatomopatológicos han demostrado lesiones causales de carácter inflamatorio y desmielinizante. La información se obtiene de informes subjetivos o por una observación objetiva realizada por un experto.
- Tiempo entre las crisis: para establecer que dos crisis son separadas deben transcurrir 30 días desde el inicio del primer episodio hasta el inicio de un segundo episodio.
- Determinación de anomalías en las pruebas paraclínicas. En RM las lesiones deben proporcionar signos de diseminación de las lesiones en el espacio y en el tiempo. La anomalía cerebral se establece en función de una serie de criterios: una lesión realzada con gadolinio o nueve hiperintensas ponderadas en T2, al menos una lesión infratentorial, al menos una lesión yuxtacortical, al menos 3 lesiones periventriculares. (Barkhof *et al.*, 1997, citado en McDonald *et al.*, 2001). En el análisis del LCR se muestra la presencia de BOC/IgG y en los PEV retraso de la onda con conservación de la forma de la onda. Estos últimos datos son menos sensibles que la RM y por tanto los datos hay que tomarlos con cierta cautela.

Finalmente estos autores, McDonald *et al.*, establecen un protocolo diagnóstico a seguir para establecer el diagnóstico final, empleando el criterio de presentación clínica y el de la obtención de datos paraclínicos. El primero de los criterios jerarquizan en función de la frecuencia de aparición de la sintomatología: a) dos o más brotes con signos clínicos objetivos de 2 o más lesiones, b) dos o más brotes con signos clínicos objetivos de 1 lesión, c) un brote con signos clínicos

objetivos de 2 o más lesiones, d) un brote con signos clínicos objetivos de 1 lesión, e) presentación neurológica lenta indicativa de EM. Si no se cumplen los criterios para el diagnóstico de EM establecen el diagnóstico de “EM posible” cuando el paciente está pendiente de futuros análisis, o de “no EM” cuando ya se ha completado toda la fase del diagnóstico y no se han hallado evidencias necesarias para la confirmación del mismo (McDonald *et al.*, 2001)

1.11.2 Diagnóstico diferencial

Puesto que la sintomatología clínica de la enfermedad se puede confundir con patologías que cursan con una clínica parecida, es importante realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial para esclarecer al máximo y lo antes posible el diagnóstico

Debe dudarse del diagnóstico de EM cuando: a) no existen alteraciones visuales ni oculomotoras, b) hay ausencia completa de alteraciones sensitivas y esfinterianas, c) existe un curso progresivo en pacientes jóvenes, d) todos los hallazgos clínicos pueden explicarse por una lesión única, e) el LCR es normal y f) exista una elevación anormalmente alta del número de células (polimorfonucleares) o de las proteínas totales, en ausencia de BOC o de lesiones en la RMN de cráneo y médula espinal (Fernández *et al.*, 2003).

El diagnóstico diferencial de la EM se hace principalmente con las siguientes patologías: enfermedades genéticas (ataxias hereditarias, paraplejías hereditarias, atrofia óptica de Leber, etc), enfermedades infecciosas virales (sarampión, VIH, paraparesia espástica tropical), enfermedades infecciosas bacterianas (borreliosis, brucelosis), enfermedades inflamatorias no infecciosas (Síndrome de Behçet, Lupus eritomatoso sistémico, Síndrome de Sjögren, , sarcoidosis), enfermedades nutricionales (déficit de vitamina B12, vitamina E, ácido fólico), enfermedades neoplásicas, enfermedades vasculares (arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, CADASIL, vasculitis, etc), patología estructural (compresiones medulares, Malformaciones artero-venosas, Malformación de Arnold-Chiari y Espondilitis cervical), enfermedades tóxicas (mielinólisis pontina central, etc), enfermedades psiquiátricas (trastorno de conversión) y una miscelánea (Síndrome de fatiga crónico, polineuropatía sensitiva migratoria).

1.12 Pronóstico

La expectativa de vida tras el diagnóstico de la enfermedad es de 25-35 años. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones, enfermedades no relacionadas y el suicidio.

1.12.1 Formas malignas y benignas

Dentro de la EM existen formas agudas, de rápida evolución, curso fulminante, monofásico y que ocasiona la muerte a las pocas semanas del diagnóstico. Es la conocida como “*Enfermedad de Marburg*”. En este caso, la muerte se produce por una rápida afectación de las estructuras del tronco encefálico. Otras formas de presentación consideradas como malignas son todas aquellas que originan la muerte del paciente tras unos 5 años aproximadamente de evolución.

Son formas benignas aquellas que permiten al paciente desarrollar al paciente una vida normal tras 10 años de evolución (EDSS no superior a 3.0). Estas formas aparecen en un 30% de los casos y con el tiempo pueden llegar a ser eventualmente incapacitantes.

1.12.2 Factores pronósticos de la progresión

Los factores clínicos que sugieren una evolución benigna son (Benito-León *et al.*, 2003, Fernández *et al.*, 2003):

- síntomas sensoriales puros o neuritis óptica
- largo intervalo temporal entre los brotes
- comienzo de la enfermedad antes de los 25 años
- pocos sistemas neurológicos afectados después de 5 años de evolución
- pocas secuelas neurológicas después de 5 años de evolución
- remisión clínica desde la última recaída
- ausencia de proteína básica de mielina en LCR durante las remisiones
- síntomas monosintomáticos

Por otra parte los factores clínicos que indican una mala evolución de la

enfermedad son (Benito-León *et al.*, 2003, Fernández *et al.*, 2003):

- inicio polisintomático
- afectación piramidal, del tronco, cerebelo o esfínteres al comienzo de la enfermedad
- curso progresivo desde el comienzo
- presencia de BOC en LCR desde el inicio
- comienzo de la enfermedad a partir de los 40 años
- menos de un año de intervalo entre los primeros brotes
- ser varón

1.13 Tratamiento

En los últimos 10 años se han experimentado cambios importantes en el tratamiento de la EM, gracias a los estudios sobre la patogenia de la enfermedad, sobre los que se ha podido diseñar tratamientos con base inmunológica (Fernández, 2000b). Hasta principios de los años 90 ningún tratamiento había demostrado ser eficaz en la prevención de los brotes o en modificar la progresión de la enfermedad (Izquierdo, 2002). La introducción de interferon beta (IFN- β) ha supuesto un avance en la capacidad de modificar el curso de la enfermedad (Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes, 2003).

Los tratamientos en la actualidad se pueden clasificar en aquellos que tienen una base inmunológica, empleados tanto para el tratamiento del brote agudo como para prevenir la progresión de la enfermedad, tratamientos para la sintomatología derivada de la enfermedad como la espasticidad o la fatiga y finalmente tratamientos rehabilitadores.

1.13.1 Tratamientos con base inmunológica

Dentro de este grupo de tratamientos podemos distinguir, en primer lugar, a aquellos tratamientos empleados en fases agudas de la enfermedad, en los episodios de brote agudo. El tratamiento que se emplea en estos casos son los corticoides, que aunque aceleran el ritmo de recuperación, pero no se ha de mostrado ninguna

relación con la disminución del número de brotes.

En cuanto a los tratamientos empleados para prevenir la progresión de la enfermedad podemos distinguir (Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes, 2003):

- Interferones. Son un grupo de más de 20 glucoproteínas producidas por células del organismo tras infecciones virales. Actualmente en el mercado existen tres tipos de interferon- β : interferon- β 1b subcutáneo (Betaferon®), interferon- β 1a subcutáneo (Rebif®) e interferon- β 1a intramuscular (Avonex®). Estos tratamientos han demostrado su eficacia en la reducción del número de brotes en un 30%, de la intensidad en un 50%, en la progresión y en la aparición de lesiones activas en la RM. Como efectos secundarios de este grupo de medicamentos se han descrito la aparición de cuadros pseudogripales, depresión, astenia, alteraciones dermatológicas en el sitio de punción, aumento de la espasticidad, leucopenia y alteraciones de las enzimas hepáticas.
- Copolímero (Acetato de Glatiramero). El Copaxone® es una mezcla de polipéptidos sintéticos formados por cuatro aminoácidos que podrían competir con la proteína básica de la mielina produciendo un fenómeno de tolerancia inmunológica.
- Inmunoglobulinas intravenosas. Podrían promover la remielinización, aunque su eficacia reside en la reducción del número de brotes.
- Azatioprina. Inmunosupresor específico que podría reducir el número de brotes y alterar la progresión de la enfermedad.

1.13.2 Tratamientos sintomáticos

El objetivo de estos tratamientos es aliviar los síntomas derivados de la enfermedad. Así para la espasticidad se emplea el baclofén (Lioresal®), la tizanidina (Sirdalud®), diazepam (Valium®) y las inyecciones de toxina botulínica. Para el temblor el fármaco más empleado es el clonazepam (Rivotril®), para la fatiga se han demostrado eficaces la amantadina, la pemolina y el modafinilo. Las alteraciones urinarias pueden ser tratadas mediante diferentes tratamientos: anticolinérgicos orales como la oxibutinina (Ditropan®) para la vejiga espástica,

sondaje vesical para la vejiga flácida, prazosín para relajar el esfínter en caso de una disinergia vesical. En la disfunción eréctil masculina se ha demostrado eficaz el sildenafil (Viagra®). Finalmente, síntomas paroxísticos como la neuralgia de trigémino recibirán su tratamiento habitual.

1.13.3 Tratamientos rehabilitadores

Este tipo de tratamientos están diseñados en base al enfoque multidisciplinar que debe darse a la enfermedad. De esta forma es importante que los tratamientos anteriores se acompañen, siempre y cuando sea necesario, de fisioterapia, psicoterapia, musicoterapia, logopedia, terapia ocupacional, etc. Este tipo de tratamientos son eficaces sobre todo en el impacto que tienen sobre la calidad de vida del paciente con EM.

CAPÍTULO 2. NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.1 Introducción

La EM es una enfermedad neurológica y desmielinizante, en la que se ve implicado el SNC. Las lesiones producidas por la desmielinización afectan a la sustancia blanca (SB) y a la sustancia gris (SG), tanto a nivel medular como encefálico (Raine, 2000).

La diseminación de las lesiones características de la enfermedad nos hace pensar que no sólo se produce sintomatología a nivel físico, sino que también existe sintomatología a nivel cognitivo (Arnett *et al.*, 1994).

El compromiso de la SG, cada vez se hace más evidente en las últimas investigaciones por dos razones. En primer lugar, por el avance de las técnicas de neuroimagen. Técnicas no convencionales (ej. espectroscopia basada en voxel, etc.) han demostrado su sensibilidad y eficacia a la hora de detectar atrofia a nivel de SG cerebral. En segundo lugar, los estudios sobre la evaluación cognitiva y técnicas de neuroimagen, han demostrado que existen, no sólo, correlaciones entre diferentes test y áreas cerebrales concretas de SG, sino que además hay deterioro en estas áreas de SG en los pacientes de esclerosis múltiple (Lazeron *et al.*, 2005; Morgen, *et al.*, 2006; Prinster *et al.*, 2006; Brass *et al.*, 2006; Benedict *et al.*, 2007; Tavazzi *et al.*, 2007; Zohar *et al.*, 2008). El compromiso de la SG ocurre desde estadios iniciales de la enfermedad, ocurre en paralelo al deterioro de la SB (Pirko *et al.*, 2007) y es un buen predictor del deterioro cognitivo (Summers *et al.*, 2008).

Los déficit cognitivos de la EM se conocen desde los primeros estudios de la enfermedad, fue Charcot, al describir la enfermedad, el primer autor que propuso que una de las características de la enfermedad era el deterioro de la función cognitiva, sobre todo de la función mnésica (Charcot, 1877). Aunque otros autores posteriores hablaron de la función cognitiva de la EM, realmente el tema no se aborda específicamente hasta nuestra época. Es en los años 90 cuando la neuropsicología experimenta un gran avance y cuando empiezan a surgir numerosas investigaciones

acerca de la valoración de la función cognitiva en la EM.

Recientemente, el interés por la exploración neuropsicológica en la EM ha ido creciendo y diferentes estudios demuestran que en la EM existe un deterioro cognitivo en aproximadamente un 40-60% de los pacientes (Rao *et al.*, 1991; Vicens *et al.*, 1992; Deloire *et al.*, 2005; Einarsson *et al.*, 2006; Sepulcre *et al.*, 2006; Feuillet *et al.*, 2007; Glanz *et al.*, 2007). Este rango, fluctúa de unos autores a otros, en estudios con el mismo subtipo de enfermedad y con el mismo grado de discapacidad de los pacientes. De tal forma, que algunos autores encuentran deterioro tan sólo en un 35% de la muestra que estudian (Nocentini *et al.*, 2006), mientras que otros, hallan deterioro en más de un 60% de los pacientes estudiados (Lazeron *et al.*, 2005).

Algunos trabajos, también ponen de manifiesto, que en un 6-10% de pacientes se podría hablar de demencia (Vicens y de Castro., 1992; Rao, 1995; Brassington y Marsh, 1998; DeSousa, Albert y Kalman, 2002; Hoffmann *et al.*, 2007; Arnet y Forn, 2007; Engel *et al.*, 2007; Winkelmann *et al.*, 2007; Prakash *et al.*, 2008; Patti, 2009). Clásicamente, este patrón de deterioro, en la EM, se ha caracterizado por ser heterogéneo y por tener un patrón típico de demencia subcortical. Recientemente, autores como Zarei, presentan una “variante de demencia cortical” dentro de la EM (Zarei *et al.*, 2003). En este punto, algunos autores plantean que el empleo del término “demencia subcortical” es cada vez más controvertido, puesto que tanto las lesiones en SG como en SB contribuyen al deterioro cognitivo encontrado en la EM. De esta forma, se introducen nuevos conceptos a la hora de definir el patrón de deterioro cognitivo característico en la enfermedad como “síndrome de desconexión múltiple” (Calabrese, Penner, 2007) y “síndrome fronto-subcortical” (Roca *et al.*, 2008).

En los primeros estudios sobre la función cognitiva de la EM, las conclusiones que se obtienen es que el deterioro de las funciones cognitivas en la enfermedad, ocurren en fases avanzadas de la misma (Rao, 1986). Estudios posteriores, concluyen que el deterioro de la función cognitiva en la EM puede aparecer incluso en estadios iniciales de la enfermedad, cuando la discapacidad física es leve o ligera (Rao, *et al.*, 1991; Klonoff, *et al.*, 1999; Olivares *et al.*, 2005; Nocentini *et al.*, 2006; Schulz *et al.*, 2006; Santiago *et al.*, 2006), cuando no existe

discapacidad física (DeSousa *et al.*, 2002) o incluso cuando los pacientes están en fase de diagnóstico, “síndrome clínico aislado” (CIS) (Feuillet *et al.*, 2007; Glanz *et al.*, 2007).

En la EM, las alteraciones cognitivas a menudo han pasado y siguen pasando inadvertidas, tanto para los familiares como para los médicos, porque son enmascaradas por las limitaciones derivadas de la discapacidad física y por los trastornos psiquiátricos, como la depresión (Vicens *et al.* 1992). Además, pruebas de cribado cognitivo clásicamente utilizadas, como el *Mini Mental Status Examination* (MMSE) (Folstein, *et al.*, 1975) muestran escasa sensibilidad para detectar déficits en la función cognitiva de los estos enfermos (Vicens *et al.*, 1992; Scherer, 2007). Estas causas, hacen que el déficit cognitivo de estos pacientes no sea detectado en una exploración rutinaria (Peyser *et al.* 1980; Cacho *et al.*, 2006; Hoffmann *et al.*, 2007; Arnett *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2007; Praskash *et al.*, 2008; Patti *et al.*, 2009).

Es importante puntualizar, a modo de introducción, que el deterioro cognitivo en la EM puede estar influido por diferentes variables. Por una parte, tenemos las características propias de la enfermedad (forma de presentación de la enfermedad, número de brotes, años de evolución, tratamiento, grado de discapacidad física, fatiga, etc.), y otras variables de tipo psicológico y psiquiátrico, como la ansiedad, depresión, euforia, etc. (Filippi *et al.* 1994). Por este motivo, se considera que la evaluación neuropsicológica de la EM debe tener en cuenta todas estas variables para determinar el grado de deterioro cognitivo (Arnett, 2002). La relación de todas estas variables con el deterioro cognitivo en los pacientes de EM sigue siendo, aún hoy, un tema no aclarado por los diferentes estudios.

En este capítulo vamos a hacer una revisión de los diferentes trabajos sobre la función cognitiva en la EM, la correlación con la neuroimagen y la influencia de variables como las anteriormente comentadas. En primer lugar, y de acuerdo a los artículos revisados, intentaremos establecer el perfil neuropsicológico en la EM, qué funciones estarían afectadas y cuáles no, cómo influyen las variables psicológicas y las variables propias de la enfermedad, así como la relación que existe entre el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y la neuroimagen. En segundo lugar,

explicaremos qué es la evaluación neuropsicológica, qué pretendemos medir con ella y describiremos las pruebas clásicamente utilizadas para medir la función cognitiva en la EM. En el tercer punto, abordaremos el tema controvertido de si en la EM podríamos hablar de deterioro cognitivo o de demencia. Finalmente, abordaremos el tema del tratamiento de las alteraciones cognitivas en la EM, haciendo hincapié en la enorme importancia que tiene sobre todo en la EM.

2.2 Perfil Neuropsicológico de la EM

Intentar establecer un perfil neuropsicológico de deterioro cognitivo en la EM es una tarea complicada porque existen numerosos estudios sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes EM, porque la metodología empleada es muy diversa y por la variabilidad de los pacientes estudiados. Estos estudios, a menudo obtienen resultados inconsistentes así como contradictorios, ya no sólo en establecer si una función determinada está o no afectada, sino también en determinar la relación entre la alteración de la función cognitiva y variables como las propias de la enfermedad y/o las variables psicológicas.

Tal y como afirman Bolholz y Rao (2003) en una de las últimas revisiones del tema, existen muchos estudios sobre la función cognitiva de la EM, pero muchos de ellos tienen errores metodológicos, los cuales se observan en: la selección de los sujetos, el número reducido de las muestras, en no comparar los resultados obtenidos por sujetos con EM con un grupo control de referencia, pruebas aplicadas, estadística incorrecta, etc. Un ejemplo significativo, es un estudio realizado por Wishart y Sharpe (1997) donde se plantean hacer una revisión cuantitativa del patrón neuropsicológico de deterioro cognitivo de la EM. Para ello, hacen un metaanálisis de los artículos publicados entre 1974 y 1994. Resulta llamativo el hecho de que de los 271 estudios encontrados en esa época, solo pueden analizar el 13% porque el resto de los estudios tienen fallos metodológicos como los anteriormente comentados.

En otro metaanálisis realizado recientemente, se ponen de manifiesto, además, algunas dificultades a la hora de comparar los estudios puesto que, aunque los pacientes seleccionados aparentemente estén en la misma fase de la enfermedad,

la consideración de los diferentes autores de qué es una fase incipiente (ej. valor de la EDSS, años de evolución, etc.) es también muy diferente (Prakash *et al.*, 2008).

En general, podemos decir que los estudios sobre la función cognitiva en la EM parecen concluir que existe un deterioro de dicha función incluso en fases tempranas de la enfermedad, cuando la presentación de la enfermedad es en forma Remitente-Recidivante (RR) y el grado de discapacidad leve (Vicens y Castro, 1992; Vicens *et al.* 1992; Brassington, 1998; DeSousa *et al.*, 2002; Olivares *et al.*, 2005; Lynch *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Nocentini *et al.*, 2006; Schulz *et al.*, 2006; Santiago *et al.*, 2006; Faiss, 2007).

La mayor parte de los estudios, en general y a grandes rasgos, sugieren que en la EM están deterioradas las áreas de memoria, atención, rapidez de procesamiento de la información (PDI), funciones ejecutivas y capacidad visuoespacial. Mientras que se mantienen conservadas, las funciones de inteligencia general, lenguaje, y memoria implícita (Rao, 1995; Sanz de la Torre y Pérez-Ríos, 2000).

Como sabemos, las áreas de la función cognitiva (memoria, atención, funciones ejecutivas) no son sistemas unitarios. Dentro de cada una de ellas podemos hablar de diferentes subtipos. De tal forma, que por ejemplo, dentro de la memoria se puede diferenciar una memoria verbal, visual, inmediata, diferida. Además si consideramos la forma de obtención del material podemos hablar de una memoria declarativa o consciente, e implícita. Y si lo que tenemos en cuenta son las fases por las que pasa el material desde que es presentado hasta que es memorizado, podemos hablar de una fase de aprendizaje o adquisición, almacenamiento y recuperación.

Por otra parte, la atención también puede ser considerada como un sistema no unitario, formado por diferentes subtipos de atención (vigilancia, atención sostenida o concentración, atención dividida y selectiva).

Las funciones ejecutivas, actuarían como un “director de orquesta” (Goldberg, 2002) y participarían activamente en todos los procesos cognitivos. De tal forma que, contribuyen a la planificación, el razonamiento abstracto, resolución e problemas, formación de conceptos, ordenación temporal de los estímulos, función atencional, aprendizaje asociativo, proceso de búsqueda en memoria y mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, metacognición y

cognición social, autorregulación de la conducta, etc. (Tirapu, 2008).

Teniendo en cuenta estos diferentes tipos y subtipos de funciones cognitivas, vemos cómo los diferentes estudios realizados obtienen resultados muy heterogéneos, no sólo por los test que emplean para medir las funciones (subtipos), sino en considerar qué mide cada test.

Olivares *et al.* realizan un estudio, donde pretenden examinar, a través de una batería de pruebas, el patrón específico de deterioro en la EM RR, en una fase incipiente de la enfermedad y con un grado de discapacidad leve. El estudio lo llevan a cabo con 33 pacientes diagnosticados de EM que son comparados con 33 SC. Estos autores, concluyen que ambos grupos muestran un rendimiento similar en la mayor parte de las pruebas aplicadas. Los pacientes EM muestran un enlentecimiento general del PDI que afecta al procesamiento cognitivo y a la ejecución motora. Además, en el área mnésica, mostrarían deterioro en la adquisición (tanto verbal como visual). No habría deterioro en la memoria de trabajo, en el almacenamiento ni en la recuperación de la memoria (Olivares *et al.*, 2005)

Otros autores manifiestan un claro deterioro de estos pacientes en la memoria de trabajo (Achiron *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Santiago *et al.*, 2006; Sepulcre *et al.*, 2006; Arango- Lasprilla *et al.*, 2007)

A continuación vamos a presentar una revisión, por áreas de la función cognitiva, de diferentes estudios y qué aportan las técnicas de neuroimagen, la electrofisiología, etc. al estudio de la función cognitiva en la EM (relación deterioro funcional-deterioro cognitivo, relación test neuropsicológicos-áreas cerebrales concretas, etc.)

2.2.1 Inteligencia general y pruebas de rastreo cognitivo

La escala de medida utilizada clásicamente para la inteligencia general es la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, 1955). Los diferentes estudios revisados parecen coincidir en que la inteligencia general no estaría afectada en la EM y a pesar de los pacientes con EM puntuarían más bajo en todas estas medidas de inteligencia que los sujetos sanos control, las puntuaciones están en los rangos de normalidad (Rao, 1991)

Por otra parte, según Arnett (2002), la función intelectual está afectada de forma significativa en alrededor del 20% de los pacientes con EM.

En una revisión teórica reciente, Paskash *et al.*, revisan 57 estudios publicados entre los años 1983 y 2007, con el objetivo de detectar la magnitud del deterioro cognitivo en la EM RR y cómo influyen en él, variables clínicas y sociodemográficas. En lo referente a la habilidad cognitiva general, exponen que los estudios analizados, obtienen diferencias moderadas de los pacientes con respecto a los controles, y que el mayor deterioro de la inteligencia general se muestra en habilidades no verbales (Praskash *et al.*, 2008).

En la EM determinadas pruebas de rastreo cognitivo, como el MMSE, tienen escasa eficacia y sensibilidad para detectar cualquier posible déficit de la función cognitiva en estos sujetos (Vicens y Castro., 1992; Scherer, 2007). Al tratarse de personas jóvenes, las pruebas de rastreo deben ser más exhaustivas y completas para ya, desde el diagnóstico de la enfermedad realizar una buena evaluación cognitiva y así detectar cuanto antes los posibles déficits cognitivos que puedan aparecer.

2.2.2 Orientación

La orientación es una capacidad cognitiva que tradicionalmente se incluye en los test de rastreo cognitivo y no parece estar deteriorada en la EM. No hemos encontrado ningún estudio donde se explore específicamente (orientación espacial, temporal, autopsíquica, alopsíquica, derecha-izquierda, topográfica).

En general, cabría esperar un deterioro de esta función cognitiva en aquellos sujetos diagnosticados de EM con un deterioro cognitivo avanzado o con un proceso demencial.

2.2.3 Atención

La atención es una de las funciones cognitivas más afectadas en la EM y además lo estaría ya, desde fases incipientes de la enfermedad (Dujardin *et al.*, 1998; Jansen y Cimprich, 1994; Kujala *et al.*, 1996; Paul *et al.*, 1998; Achiron *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Schulz *et al.*, 2006; Santiago *et al.*, 2006; Arango-Lasprilla *et al.*, 2007; Glanz *et al.*, 2007).

En esta afirmación parecen coincidir tanto los autores que exclusiva y

específicamente evalúan la atención (subtipos), como los que miden la función atencional dentro de una valoración neuropsicológica más amplia. Esto último ocurre, principalmente en los estudios publicados recientemente. No se centran en sólo un área de la función cognitiva, como sería en este caso la atención, sino que intentan buscar un perfil de deterioro cognitivo en la EM y miden las diferentes áreas de la función cognitiva a través de baterías (ya diseñadas o creadas para el estudio).

¿Pero estarían todos los tipos de atención deteriorada? Como ya comentamos anteriormente la atención, no es una función unitaria, sino que podríamos hablar de diferentes tipos de atención: selectiva, sostenida, dividida. De este modo, los déficits de los distintos tipos de atención se muestran como: discapacidad para seleccionar la información relevante, discapacidad para mantener la atención durante un tiempo relativamente largo e imposibilidad para la doble tarea, respectivamente.

Diferentes estudios concluyen que los tres tipos de atención estarían deteriorados en la EM, incluso en fases tempranas de la enfermedad (Arnett, 2002; Engel *et al.*, 2007; Wilkelmann *et al.*, 2007).

Según algunos autores, el deterioro de la capacidad atencional estaría determinado por la cantidad de información, las demandas requeridas y el tiempo de ejecución que se deja al sujeto para llevar a cabo la tarea (Dujardin *et al.*, 1998; Kujala *et al.*, 1996; Paul *et al.*, 1998). En base a esto, los sujetos con EM estarían deteriorados en pruebas que conllevan un procesamiento controlado (atención focalizada y dividida) pero no, en las que implican un procesamiento automático (Kujala *et al.*, 1996). De esta forma, también podríamos concluir que los pacientes tendrían más dificultades a la hora de realizar tareas que requieren un mayor esfuerzo atencional con respecto a aquellas que consumen menos recursos.

El deterioro de la atención selectiva en los sujetos con EM, les lleva a la discapacidad para tener un control total de su atención y para seleccionar la información relevante de la irrelevante, con lo que se produciría una saturación del sistema y a una fatiga psicológica derivada directamente de este hecho (Jansen y Cimprich, 1994; Staffen *et al.*, 2002). Para autores como Jansen y Cimprich (1994) la capacidad de controlar la atención sería una función importantísima para el funcionamiento diario. Así, estos autores, estudian si en la EM en fase de remisión, existe un fallo en la capacidad de controlar la atención. Los autores obtienen que la

atención está afectada en distintos grados en la EM y que en relación a un grupo control de referencia existe un deterioro significativo en la capacidad del control atencional entre EM y los SC. Hay que decir que los propios autores reconocen las limitaciones del estudio: número reducido de la muestra, desequilibrio entre hombres y mujeres, etc., aún así concluyen que el deterioro de la atención sería incluso anterior a la aparición de los primeros síntomas físicos.

En esta afirmación parecen coincidir otros autores que estudian pacientes con “síndrome clínico aislado” (CIS) (Feuillet *et al.*, 2007; Glanz *et al.*, 2007; Summers, Swanton *et al.*, 2008; Audoin *et al.*, 2008). En concreto concluyen, que ya en esta fase, se encontrarían diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y SC en pruebas de atención como el SDMT o el PASAT. Además, estas pruebas y en pacientes con CIS correlacionan con áreas cerebrales concretas como el córtex cingulado anterior y el córtex lateral prefrontal derecho.

Otros autores, también establecen relaciones directas entre pruebas atencionales con áreas cerebrales concretas en pacientes diagnosticados de EM (Kail, 1998; Pujol *et al.* 2001; Lazeron *et al.*, 2005; Morgen *et al.*, 2006; Lanz *et al.*, 2007; Benedict *et al.*, 2007).

De esta forma, el SDMT correlaciona con diferentes áreas (frontal, parietal, temporal y occipital) (Lazeron *et al.*, 2005), con una hipointensidad en T2 en los núcleos pálido y caudado (Brass *et al.*, 2006), el tamaño ventricular, la atrofia cerebral global y una reducción el volumen de SG neocortical. (Lanz *et al.*, 2007; Benedict *et al.*, 2007)

Por otra parte, el PASAT se relaciona con áreas frontales, parietales y temporales (Lazeron *et al.*, 2005), el volumen global de SG, así como con el volumen de SG asociado a otras funciones como memoria de trabajo, funciones ejecutivas (córtex prefrontal) (Morgen *et al.*, 2006; Lanz *et al.*, 2007). También, correlaciona con hipointensidad en T2 en el núcleo en pálido (Brass *et al.*, 2006), lóbulo parietal inferior izquierdo, atrofia cerebral global, tamaño ventricular. (Lanz *et al.*, 2007), región fronto-lateral (Roca *et al.*, 2008) y con la activación en córtex parietal posterior izquierdo y giro frontal anterior derecho (Morgen *et al.*, 2007)

2.2.4. Procesamiento de la información (PDI)

El PDI ha cobrado un interés creciente en los últimos, de tal forma, que se ha convertido en una función central a la hora de la valoración e interpretación del deterioro cognitivo en la EM.

La importancia de la valoración del PDI deriva, por una parte de su implicación en el deterioro cognitivo global, pudiendo ser una de las manifestaciones tempranas del deterioro cognitivo en la EM (Archibald, 2000); y por otra de su íntima relación con otras funciones cognitivas como la atención, la memoria y las funciones ejecutiva. De esta forma, Olivares *et al.* encuentran una relación directa entre el PDI y la memoria (Olivares *et al.*, 2005).

En la EM existen tres tipos de enlentecimiento: motor, el derivado de la fatiga y el cognitivo, que afectan a la discapacidad física, a la atención sostenida y a la función cognitiva respectivamente (Paul *et al.*, 1998).

Por otra parte, la afectación de la rapidez de PDI, provoca, no sólo una lentitud en tiempos de reacción, sino que también fallos en el tiempo de decisión (Arnett y Forn, 2007).

Diferentes autores concluyen que en la EM el PDI está afectado, incluso en fases tempranas de la enfermedad. Además constituye un déficit primario que supondría la mala ejecución en muchas otras pruebas que miden otras funciones (Kujala *et al.*, 1996; Demaree *et al.*, 1999; Arnett, 2002; Staffen *et al.*, 2002; Lynch *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Nocentini *et al.*, Santiago *et al.*, 2006; Arango-Lasprilla *et al.*, 2007).

Por otra parte, Achiron *et al.* (2003) realizan un estudio donde pretenden identificar el patrón de declive cognitivo a los largo del tiempo. Para ello, evalúan 150 pacientes diagnosticados de EM RR en una batería de valoración cognitiva, la *Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis* (NSBMS, Bobholz y Rao, 2003). El patrón de deterioro, ocurriría de la siguiente forma: de manera temprana (en los cinco primeros años), habría deterioro en la pruebas que miden fluidez verbal y en las pruebas de valoración de la memoria verbal. Posteriormente, el aprendizaje visuoespacial, la memoria diferida, la atención y la rapidez en el PDI, se verían afectados.

Demaree *et al.* (1999) realizan un estudio donde miden el PDI en una muestra de 81 EM y 30 SC con el fin de no confundir la velocidad de PDI con la exactitud. Concluyeron que cuando se impone un umbral para dar la respuesta correcta, EM tienen peores rendimientos. Los sujetos con EM muestran un enlentecimiento en el PDI y éste es el causante de muchos de los déficits que aparecen en otras áreas. Además cuando a los sujetos EM se les deja tiempo para llevar a cabo las diferentes tareas, éstos tienen rendimientos similares a los SC.

Finalmente, autores como Archibald y Fisk (2000), manifiestan que a la hora de valorar la eficacia del PDI se debe considerar el importante papel de la memoria de trabajo y no sólo la velocidad del PDI. Proponen un estudio para investigar la naturaleza del PDI eficaz en la EM RR y SP empleando medidas de velocidad de PDI y de memoria de trabajo. Dentro de la memoria de trabajo consideran una capacidad estructural (número de unidades de información que se pueden recordar en un tiempo determinado) y la capacidad operacional (número de operaciones de PDI que se pueden llevar a cabo en un momento determinado). Estudian a una muestra de 35 EM (20 RR y 15 SP) con una discapacidad de leve a moderada y a 35 SC. Concluyen que sólo los sujetos EM en la forma SP tienen una limitación de la capacidad estructural y operacional de la memoria de trabajo. (Archibald, 2000)

El enlentecimiento del PDI se explica por la severidad de los síntomas, por los procesos de desmielinización, y por la implicación tanto de la SB como de la SG (Morgen *et al.*, 2006). Además, la rapidez del PDI correlaciona con el tamaño ventricular y la atrofia cerebral global (Lanz *et al.*, 2007).

2.2.5 Memoria

Como ocurría en el tema de la atención, la memoria no es una función unitaria y por lo tanto, podríamos hablar de diferentes tipos de memoria, así como de diferentes fases en el proceso mnésico.

Los procesos mnésicos estarían afectados en un 40-60% de los pacientes, y además desde fases incipientes de la enfermedad, según recientes revisiones del tema (Winkelmann *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2007).

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

Por otra parte, estos pacientes no estarían deteriorados la memoria implícita y procedimental (Beatty, *et al.*, 1990; Seinela *et al.*, 2002; Blum *et al.*, 2002; Wilkemann *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2007; Reuter *et al.*, 2007), memoria a corto plazo (MCP) (Seinela *et al.*, 2002; Blum *et al.*, 2002; Wilkemann *et al.*, 2007), reconocimiento (Rogers *et al.*, 2007; Prakash *et al.*, 2008)

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

La puntuaciones obtenidas por test de memoria, en concreto SRT y el *California Verbal Learning Test* (CVLT), han mostrado correlaciones significativas con el tamaño ventricular y la atrofia cerebral global (Lanz *et al.*, 2007).

Benedict *et al.* publican un estudio reciente, donde a través de técnicas de imágenes estructurales cuantitativas miden el volumen del lóbulo temporal mesial y de la SG cerebral profunda. Además, buscan su relación con pruebas de memoria aplicadas (SRT y CVLT). El estudio lo llevan a cabo con 50 EM (35RR y 15SP). En relación al lóbulo temporal mesial, obtienen medidas del hipocampo y la amígdala. Por otro lado, y en relación a la SG usan medidas del tálamo y del núcleo caudado (zonas implicadas en los procesos cognitivos). Como resultados interesantes, obtienen que la atrofia de la SG profunda es el primer predictor de los problemas en el aprendizaje y en la adquisición del material. Además, la atrofia del lóbulo temporal mesial se relaciona con problemas de retención de la información reciente,

con el recuerdo diferido y con el reconocimiento. (Benedict *et al.*, 2009)

Otros autores, también hacen hincapié, cómo además las conexiones córtico-subcorticales, serían las responsables del retraso en el acceso consciente de la información (Reuter *et al.*, 2007)

2.2.6 Funciones ejecutivas

En general, existe un acuerdo por parte de los autores en afirmar que los pacientes diagnosticados de EM estarían deteriorados en las funciones ejecutivas, y además, y como sucedía con la atención y la memoria, el deterioro se produce en fases incipientes o tempranas de la enfermedad (Arnett *et al.*, 1994; Foong *et al.*, 1998; Foong *et al.*, 1999; Arnett, 2002; Achiron *et al.*, 2005; Lynch *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Schulz *et al.*, 2006; Arango-Lasprilla *et al.*, 2007). Esto, se traduce en un deterioro en el razonamiento conceptual (Arnett *et al.*, 1994) una imposibilidad para inhibir respuestas, por ejemplo en la tarea de Stroop (Kail, 1998; Vitkovitch *et al.*, 2002) y en una discapacidad para llevar a cabo una correcta planificación, ordenación temporal y codificación semántica (Arnett, 2002).

Además, el deterioro de la función ejecutiva está directamente relacionado con áreas específicas cerebrales. Arnett *et al.* (1994) relacionan la extensión de la sustancia blanca cerebral, medida por RMN, con el rendimiento en una prueba clásica de medición de la función ejecutiva, el *Wisconsin Card Sort Test* (WCST). Estos autores, estudian a una muestra de 42 pacientes diagnosticados de EM, los cuales son divididos en función del área lesionada: (1) EM con bajo índice de área de lesiones cerebrales, (2) EM con alto índice de área de lesiones cerebrales y alto ratio de lesiones de sustancia blanca frontal y (3) EM con alto índice de área de lesiones cerebrales y bajo ratio de lesiones de sustancia blanca frontal. A todos les aplican el WCST y concluyen que los sujetos del segundo grupo obtienen rendimientos significativamente peores que los otros dos, es decir, sujetos con muchas lesiones en el lóbulo frontal tienen peores rendimientos en pruebas de función ejecutiva que sujetos con lesiones no frontales.

En general los estudios muestran que los pacientes con EM muestran la mayor área de lesión en los lóbulos frontales (Lazeron *et al.*, 2005; Lanz *et al.*, 2007)

de los que dependerían las funciones ejecutivas.

Roca *et al.* realizaron un estudio, en el que miden diferentes áreas de la función cognitiva en una muestra de EM RR. En relación a las funciones ejecutivas, encuentra que los sujetos no estarían deteriorados en las pruebas: *Wisconsin Card Sort Test* (WCST), TMT ni en la prueba de dígitos del WAIS. Por otra parte, sí mostrarían deterioro en la ejecución del PASAT, la planificación y la organización. Finalmente, obtienen que la mayor correlación se produce entre el PASAT y la región fronto-lateral. (Roca *et al.*, 2008)

2.2.7 Lenguaje

El lenguaje es una función cognitiva a la que se le ha prestado poca atención dentro de la exploración neuropsicológica en la EM. En diferentes estudios, se concluye que el lenguaje sería una función no deteriorada o poco deteriorada en la EM (Vicens y Castro, 1992; Rao, 1986; Rao *et al.*, 1991; Rogers *et al.*, 2007; Prakash *et al.*, 2008). En concreto, Prakash *et al.*, en una revisión reciente de diferentes estudios, concluyen que entre los pacientes diagnosticados de EM y los sujetos control existen diferencias moderadas en la parcela del lenguaje. El deterioro mayor aparecería en la fluidez verbal, mientras que la comprensión, la expresión verbal y el discurso estarían menos deteriorados. Además no habría diferencias entre ambos grupos en las habilidades académicas verbales (Prakash *et al.*, 2008)

Otros estudios, sin embargo, demuestran déficits en la capacidad general del lenguaje (Friend *et al.*, 1999) y sobre todo en lo que se refiere a la denominación, generación de palabras (Kujala *et al.*, 1996, Friend *et al.*, 1999; Drake *et al.*, 2002).

El tema de la fluidez verbal, sobre todo recientemente, ha sido ampliamente estudiado, pero dentro del marco de las funciones ejecutivas. Las pruebas de generación de palabras se han incorporado a baterías de medición de la función cognitiva en la EM, como por ejemplo, la *Brief Repeatable Battery-Neuropsychology* (BRB-N, Rao, 1990) y la *Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis* (NSBMS, Bobholz *et al.*, 2003).

Para algunos autores, la fluidez verbal estaría deteriorada en la EM en fases incipientes de la enfermedad. Concretamente, Achiron *et al.*, manifiestan que la alteración de la fluidez verbal, junto con el deterioro de la memoria verbal se

deterioran en los primeros cinco años del comienzo de la enfermedad, por tanto, aparecería en estadios tempranos de la enfermedad (Achiron *et al.*, 2005). En este punto, algunos trabajos de revisión, llegan a la conclusión de que los test de fluidez verbal, son una de las pruebas más sensibles (Hoffmann *et al.*, 2007)

Además, en algunos estudios, han demostrado que los pacientes diagnosticados de EM RR y EM SP rinden de manera diferente en las pruebas de fluidez verbal (Lynch *et al.*, 2005).

Finalmente, en algunos estudios, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes diagnosticados de EM y controles, en la prueba de fluidez verbal (Santiago *et al.*, 2006; Sepulcre *et al.*, 2006).

2.2.8 Capacidad Visuoespacial

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

Esta función se incluye en las no deterioradas o poco deteriorada dentro de la EM (Rao, 1986; Vicens y Castro, 1992; Rao *et al.*, 1991), aunque otros autores concluyen que en la EM existe un deterioro en las habilidades visuoespaciales (Beatty y Monson, 1994). En lo que se refiere a las conclusiones de los datos del estudio de Beatty *et al.* (1994) hay que decir que la interpretación de estos datos son complicados ya que, como refieren los propios autores, muchos pacientes con EM padecen un déficit visual primario producido por una neuritis óptica, y estos pacientes no son excluidos del estudio de Beatty.

Tal y como afirman diferentes autores (Arnett, 2002; Bobholz y Rao, 2003) se debe prestar más atención tanto a las habilidades visuoespaciales como al lenguaje dentro de la exploración de la función cognitiva en la EM.

2.3 Influencia de variables sociodemográficas

Variables como la edad, sexo y formación académica no están afectando al rendimiento cognitivo en la EM. Según Vicens *et al.* (1992) a mayor edad y menor nivel sociocultural, se producen puntuaciones más bajas en las pruebas de rendimiento cognitivo, como esto ocurre en personas sanas no podemos atribuir el

deterioro de la función cognitiva a estas variables. Por otra parte, Nieto *et al.* (2008) obtienen que los años de estudio sí que ejercen una influencia en el rendimiento cognitivo de los pacientes.

Recientes revisiones sobre estudios de la función cognitiva en la EM, encuentran que variables como el sexo y la edad influyen en la relación EM y función cognitiva (Prakash *et al.*, 2008). Además, para otros autores, la severidad de los síntomas, así como factores sociodemográficos, ejercen una influencia en la función cognitiva y motora. De este modo, mayor discapacidad y bajo nivel educacional se relacionarían con peores resultados en las pruebas cognitivas. A su vez, una mayor discapacidad y el tener o no empleo se convirtieron en factores predictivos de la función motora (Einarsson *et al.*, 2006).

2.4 Influencia de variables clínicas

En cuanto a la influencia de las características propias de la enfermedad, parece ser que la forma de presentación de la enfermedad (RR, SP y PP) es la más relacionada con la función cognitiva. Así sujetos con EM y curso progresivo están más deteriorados que sujetos con EM y curso en brotes (Foong *et al.*, 1999; Arnett, 2002). Sin embargo, Pozilli *et al.* (1991), estudian a una muestra de sujetos con EM R-R, con un grado de discapacidad mínima, donde la media de la EDSS (Kurtzke, 1983) fue de 1.7, y manifiestan que estos sujetos, incluso encontrándose en una discapacidad mínima muestran algún deterioro en la función cognitiva, por tanto, concluyen que el deterioro cognitivo en la EM no se limita a las formas crónicas progresivas ni a un deterioro motor severo.

En cuanto a la forma de presentación, autores como Mostert *et al.* (2007), concluyen que la presencia de más de diez lesiones en T2 de RMN, aumentan el riesgo al doble de pasar de una forma de presentación RR a SP. Estos autores, realizan un estudio longitudinal, donde siguen a una muestra de pacientes diagnosticados de EM RR durante diez años.

La relación entre otras variables clínicas y los resultado de las pruebas cognitivas es complicada. Existe una gran cantidad de estudios, con una gran variabilidad de resultados.

Para algunos autores no parece existir relación entre el deterioro cognitivo y variables como la severidad de la enfermedad, la duración o los años de evolución (Maurelli *et al.*, 1992; Rao, 1995) para otros autores, a medida que la enfermedad avanza y estas variables se incrementan, aumenta el número de pacientes con deterioro cognitivo (Amato *et al.*, 2001).

La correlación entre el grado de discapacidad, medido a través de la EDSS, y el deterioro cognitivo se ha hecho evidente en algunos estudios (Lynch *et al.*, 2005; Schulz *et al.*, 2006; Einarsson *et al.*, 2006). De esta forma, Lynch *et al.*, manifiestan que los sistemas funcionales que mejor predicen las puntuaciones de las pruebas cognitivas son el cerebral y el cerebeloso de la EDSS (Lynch *et al.* 2005).

En cuanto a la relación entre el grado de discapacidad y test concretos de medición de la función cognitiva, encontramos que, mientras unos autores encuentran una relación significativa entre la EDSS y la prueba atencional SDMT (Einarsson *et al.*, 2006; Sepulcre *et al.*, 2006; Duque *et al.*, 2008), para otros, esta relación es tan sólo moderada (Deloire *et al.*, 2005). Además, la puntuación de la EDSS mostraría una correlación moderada tanto con la MSFC como con la BRB-N (Sepulcre *et al.*, 2006)

Asimismo, otros estudios, se concluye que no existen correlación entre los test cognitivos y las variables clínicas en EM RR con un grado de discapacidad leve (EDSS, edad de inicio, años de evolución y número total de brotes) (Santiago *et al.*, 2006)

La MSFC ha demostrado ser más eficaz a la hora de encontrar relación entre el deterioro cognitivo y el grado de discapacidad en la EM (Foong *et al.*, 1998)

En cuanto al aporte de las técnicas de neuroimagen, en la relación de éstas con el grado de discapacidad y las pruebas cognitivas, vemos que los datos son igualmente dispares.

Para algunos autores, existiría una correlación test lesiones en RMN en EM RR con discapacidad leve, pero el daño estructural tan sólo explicaría el 25% de la varianza en los resultados de los test cognitivos (Lazeron *et al.*, 2005). Otros autores, hablan de la relación directa entre deterioro cognitivo y el daño macro y microscópico en RMN (Deloire *et al.*, 2005), así como de la relación entre la

imágenes de difusión ponderada (*diffusion-weighted imaging*, DWI) con la disfunción cognitiva en la EM (Benedict *et al.*, 2007) y con variables clínicas (Tavazzi *et al.*, 2007)

Finalmente, la duración de la enfermedad, en algunos estudios ha correlacionado con la puntuaciones de pruebas cognitivas que miden velocidad PDI, memoria verbal, visuopercepción (Schulz *et al.*, 2006) y con el PASAT (Achiron *et al.*, 2005). Otros autores concluyen que no existe relación entre la duración de la enfermedad ni con la disminución del volumen de la SG (Prinster *et al.*, 2006) ni con el rendimiento cognitivo general (Lynch *et al.* 2005).

Un estudio muy interesante, es el realizado por Amato *et al.* (2001). Estos autores, realizan un estudio longitudinal de 10 años de evolución, donde estudian el funcionamiento cognitivo en una muestra de sujetos EM de comienzo temprano y discapacidad mínima (Media EDDS= 1.98) y su relación con la progresión clínica de la enfermedad. Hacen tres mediciones: una primera o línea de base, a los 4 años y a los 10 años. Los resultados que obtuvieron fueron que, incluso en fases incipientes de la enfermedad existe deterioro cognitivo y que con la progresión de la enfermedad aumentan los déficits cognitivos, neurológicos y los cambios patológicos en la SB cerebral.

En otro estudio, Foong *et al.* (1998) investigan la función cognitiva en un grupo de pacientes diagnosticados de EM después de un brote agudo y su mejoría después de 6 meses del brote. Concluyen, que durante el brote existe un empeoramiento de la función cognitiva, sobre todo en las pruebas atencionales, que mejoran notablemente a medida que para la actividad de la enfermedad. Esta mejoría se observa también en pruebas de memoria inmediata y diferida. Por tanto, vemos que durante la actividad de la enfermedad se produce un empeoramiento de la función cognitiva en la EM. En la relación directa de la actividad de la enfermedad y el deterioro cognitivo parecen coincidir otros autores como Simon *et al.* (1999).

2.5 Influencia de variables del estado de ánimo

Las alteraciones en el estado de ánimo y psiquiátricas son comunes en la EM (Minden y Schiffer, 1999) pero existe un debate acerca de si esas alteraciones son

función del proceso de desmielinización en sí o si por el contrario son una reacción producida por la discapacidad de la enfermedad (Petersen y Kokmen, 1989).

En general, podemos afirmar que los pacientes diagnosticados de EM obtienen puntuaciones más altas, en los test del estado de ánimo, en relación a los sujetos sanos control (Santiago *et al.*, 2006). En contra a estos resultados, Schulz *et al.*, concluyen en su estudio que ambos grupos de sujetos no difieren en la puntuación de depresión (Schulz *et al.*, 2006).

Aunque algunos autores, afirman que el deterioro cognitivo en la EM no correlaciona con la depresión (Rao, 1995; Lazeron *et al.*, 2005; Benedict *et al.*, 2007, Engel *et al.*, 2007), otros autores, afirman que sí existen diferencias significativas en el rendimiento cognitivo de los pacientes diagnosticados de EM en función de la depresión y la ansiedad (Foong *et al.*, 1998; Arnett, *et al.*, 1999). En este sentido, la depresión se asociaría a las puntuaciones en las pruebas de memoria y PDI, mientras que la apatía se relacionaría con el número de intrusiones cometidas por los pacientes en las pruebas de memoria (Figved *et al.*, 2008).

En relación al estado de ánimo y variables clínicas como el grado de discapacidad, Arnett y Forn, no encuentran que ambas variables tengan una relación significativa (Arnett y Forn 2007)

Finalmente, algunos autores proponen cómo la depresión correlaciona con la queja subjetiva de los pacientes en relación a su funcionamiento cognitivo (Winkelmann *et al.*, 2007), pero esta variable no influye en la valoración cognitiva objetiva (Julian *et al.*, 2007)

2.6 Tratamiento y función cognitiva

Bajo este epígrafe vamos a comentar en primer lugar, las investigaciones que existen acerca de los tratamientos administrados en la enfermedad, y su relación con la función cognitiva del sujeto. Además, también repasaremos la eficacia de tratamientos para la mejoría de la cognición en estos enfermos.

Existen relativamente pocas investigaciones donde se estudie la relación entre la función cognitiva y el tratamiento farmacológico administrado en la EM.

Algunos autores, obtienen una mejoría de la función cognitiva en pacientes tratados con inmunomoduladores, Interferon β -1a y 1b, principalmente en las áreas de memoria y atención (Pliskin *et al.*, 1996; Fischer *et al.*, 2000; Barak *et al.*, 2002). Otros trabajos no encuentran ninguna mejoría en las áreas de la función cognitiva en pacientes tratados con este tipo de tratamientos (Selby *et al.*, 1998).

En concreto, Fischer *et al.* (2000) demuestran que después de dos años de tratamiento con Interferon β -1a (Avonex) sujetos EM (R-R) muestran mejorías en su función cognitiva. Esta mejoría se da en las áreas de aprendizaje, memoria reciente, PDI, habilidades visuoespaciales y función ejecutiva. No hay mejoría ni en las habilidades verbales ni en atención.

También, ha resultado eficaz el tratamiento con Interferon alfa-2b recombinante para la mejoría de las alteraciones cognitivas en la EM (Cabrera-Gómez *et al.*, 2003). Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento con Acetato de Glatímero sobre las alteraciones cognitivas en estos pacientes (Weinstein *et al.*, 1999).

Recientemente, Zephir *et al.* (2008) llevan a cabo un estudio para demostrar los efectos positivos, sobre la función cognitiva, en pacientes diagnosticados de EM, en los que la actividad de la enfermedad es alta (progresión de al menos dos puntos en la EDSS o más de dos brotes en el último año). Estos pacientes son tratados con pulsos intravenos de mitoxantrona (20mg) mensualmente y durante seis meses y con metilprednisona (1g). Los pacientes son evaluados desde el punto de vista cognitivo antes del tratamiento, a los seis y doce meses del tratamiento. Los resultados indican una notable mejoría en la función cognitiva global y específicamente en las áreas de memoria y funciones ejecutivas.

La eficacia de la metilprednisona sobre la mejoría de la función cognitiva ha sido demostrada también en otros estudios (Patzold *et al.*, 2002)

El tratamiento de los trastornos cognitivos en la EM ha quedado relegado a un segundo plano en el tratamiento que reciben los pacientes con EM, en la medida que son escasas las investigaciones que han sido realizadas sobre el manejo de la disfunción cognitiva en la EM (Bobholz y Rao, 2003).

Las investigaciones que se han centrado en valorar los tratamientos

sintomáticos de los trastornos cognitivos a través de agentes farmacológicos obtienen resultados dispares (Greene *et al.*, 2000; Gillson *et al.*, 2002).

Por una parte, el agente 4-aminopyridine, un bloqueador de los canales de potasio, no produce un efecto positivo sobre las funciones cognitivas deterioradas en la EM (Smits *et al.*, 1994; Rossini, *et al.*, 2001). Sin embargo, el donepezilo ha demostrado su eficacia sobre la función cognitiva en los pacientes diagnosticados de EM (en áreas como la atención, memoria y funciones ejecutivas), así como en trastornos del comportamiento en estos pacientes (Greene *et al.*, 2000).

2.7 Patrón cognitivo de la EM comparado con otras patologías

El patrón de ejecución neuropsicológica de los sujetos con EM ha sido comparado con el de otras patologías. Se ha demostrado claramente que existen diferencias entre el patrón de estos sujetos EM con patrones de deterioro cortical, como la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Filley *et al.* 1989).

Autores como Butters *et al.* (1998) estudian las diferencias en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas en una muestra formada por EM, Enfermedad de Huntington y EA. En general, los tres grupos tienen preservada la función cognitiva verbal y deteriorada la coordinación y la velocidad psicomotora. Los sujetos EM tienen el mejor rendimiento en las diferentes pruebas, además los sujetos con Enfermedad de Huntington y EA, difieren significativamente en áreas de pruebas visuoespaciales, lenguaje y perseveraciones.

2.8 Exploración Neuropsicológica

Como hemos visto hasta ahora, la aparición de déficits cognitivos en la EM ocurren desde estadios iniciales de la enfermedad. Por esta razón, la exploración neuropsicológica de las funciones cognitivas debería formar parte del proceso diagnóstico de la enfermedad.

Una exploración neuropsicológica inicial permite establecer una línea de base del funcionamiento cognitivo propio de cada paciente y su comparación con posteriores evaluaciones neuropsicológicas, para poder estimar el incremento del

deterioro cognitivo en cada paciente con el transcurso de la enfermedad (Bobholz y Rao, 2003). La inclusión de tests neuropsicológicos en la valoración de pacientes con EM permite tener una idea más amplia y exacta de la severidad clínica de la enfermedad (Rovaris et al., 2002).

Muchos son los estudios que confirman y aconsejan la valoración cognitiva de los pacientes diagnosticados de EM, independientemente de la forma de presentación de la enfermedad, el grado de discapacidad, etc. En todos los casos, la valoración cognitiva ha mostrado su utilidad. Además, el avance en los últimos años, tanto de la neuropsicología como de las técnicas de neuroimagen, hace que cada vez tengamos una visión más completa de la enfermedad, y así ser más precisos a la hora del diagnóstico y en elección de las estrategias que se van a seguir con cada paciente.

Son varias las estrategias que se pueden llevar a cabo a la hora de preparar un protocolo de valoración de la función cognitiva en estos pacientes. Por un lado, existen baterías creadas específicamente para la valoración cognitiva de manera global, que han demostrado su eficacia en diferentes estudios. Así, entre las baterías más empleadas se encuentran:

- *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* (BRB-N) (Rao et al., 1990)
- *Screening Examination for Cognitive Impairment* (SEFCI) (Beatty et al., 1995)
- *Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis* (MACFIMS) (Benedict et al., 2002)
- *Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis* (Basso et al., 1996)
- *Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis* (NSBMS) (Bobholz y Rao, 2003)
- *Multiple Sclerosis Inventory Cognition* (MUSIC) (Calabrese et al., 2004)

Todas estas baterías, varían en función del tiempo de administración y en función de los dominios que estudian.

Por otra parte, podemos abordar la evaluación cognitiva en la EM, a través del empleo de test o pruebas específicas para cada dominio cognitivo. De esta forma, y por ejemplo, se pueden aplicar pruebas específicas para la medición de la memoria

(SRT, CVLT, etc.), la atención (SDMT, Test de la A, etc.), velocidad de PDI (PASAT), funciones ejecutivas (FAS, WCST, etc.), lenguaje (Test de denominación de Boston), etc.

En cualquier caso, tanto en el uso de baterías estandarizadas, como en el de test específicos, hay que señalar la importancia no sólo de la valoración cuantitativa, sino de la cualitativa (Engel *et al.*, 2007).

Recientemente hay un interés, sobre todo por parte de los clínicos, por encontrar una prueba de rastreo, rápida y sencilla, que permita de manera ágil explorar si pudiera existir o no un posible deterioro en un paciente de EM.

En este sentido, varios son los autores que proponen al SDMT como uno de los test mejores para este tipo de tarea (Sepulcre *et al.*, 2006; Deloire *et al.*, 2006; Parmenter *et al.*, 2007; Benedict *et al.*, 2007). En concreto, este test ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección del deterioro cognitivo en la EM (Deloire *et al.*, 2006; Parmenter *et al.*, 2007) y una buena correlación, tanto con la queja subjetiva en memoria del paciente (Deloire *et al.*, 2006), como con los resultados encontrados en la neuroimagen (Lazeron *et al.*, 2005; Lanz *et al.*, 2007; Benedict *et al.*, 2007).

Además de la valoración cognitiva, es importante, y también desde fases iniciales del diagnóstico, valorar en el paciente otras variables que pueden afectar, no sólo al curso de la enfermedad, sino a la función cognitiva del paciente y en definitiva a su calidad de vida. Estas variables son: el estado de ánimo (depresión, ansiedad), la fatiga, las manifestaciones comportamentales, etc, consideradas por diversos autores como “discapacidades encubiertas” (Kraft *et al.*, 2008)

2.9 Esclerosis Múltiple, función cognitiva y Calidad de Vida

La EM se caracteriza por ser una enfermedad crónica, potencialmente devastadora, de carácter imprevisible y que afecta a personas jóvenes limitando sus años más productivos. Estos factores y el hecho de que no exista actualmente ningún tratamiento curativo de forma definitiva, hacen que la EM tenga importantes consecuencias psicológicas y sociales en los pacientes. De tal forma, que no sólo

afecta a la mielina del SNC, sino que influye sobre la vida personal, de pareja, familiar, social y laboral del paciente.

Además, puede evolucionar hacia una discapacidad temprana con pérdida de funciones físicas, psicosociales y económicas, y aunque no reduce la esperanza de vida de forma dramática sí que puede afectar de notablemente a la calidad de vida de los pacientes.

El interés por el impacto social de la EM es relativamente reciente, aunque existen pocos estudios donde se integren los aspectos emocionales, cognitivos, sociales y físicos de la enfermedad para la valoración integral de la calidad de vida del paciente, es decir de una manera interdisciplinar. De hecho para autores como Kraft *et al.*, (2008), en los últimos años, se ha pasado de ver a la EM como una enfermedad de la deambulación, a una enfermedad de sistemas funcionales (visual), para finalmente, asumir la enfermedad como una compleja interacción entre síntomas físicos, cognitivos, depresivos, de fatiga, etc.

Una investigación integral es la realizada por Benito-León *et al.*, (2003). Los autores estudian la calidad de vida relacionada con la salud, desde un punto de vista multidisciplinar, en un grupo de pacientes diagnosticados de EM. El estudio es de carácter transversal y se realiza a través de una entrevista directa con los pacientes y cuidadores principales. Aplican el cuestionario *Functional Assessment of Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument* (FAMS), en su versión castellana. Concluyen, que la calidad de vida de los pacientes con EM está determinada por diversos factores como las barreras arquitectónicas, la repercusión de la enfermedad en el ámbito laboral, académico, y en la estructura familiar. Además, estos autores proponen la creación de una red asistencial específica para el enfermo con EM, que complemente a las terapias farmacológicas, que ayude a paliar la escasez de terapias no farmacológicas y que comprenda centros de rehabilitación y ayudas al cuidador informal.

El deterioro cognitivo en la EM influye en la vida social y en las actividades de la vida diaria (Amato *et al.*, 2001). Personas con EM y con deterioro cognitivo, requieren más ayuda en las actividades del hogar y en el cuidado personal, participan menos en actividades sociales y tienen menos empleo (Rao *et al.*, 1991). Además, también este deterioro tendría un importante impacto en las destrezas y habilidades

de conducción (Schultheis *et al.*, 2001; Lincoln *et al.*, 2008).

Además, es importante señalar, que la alteración de la cognición en la EM puede existir incluso en ausencia de un deterioro de las actividades de la vida diaria (Callanan, Logsdail, Ron y Warrington, 1989).

Por último, el deterioro cognitivo en los pacientes EM influye, tanto en las estrategias de afrontamiento de la enfermedad (Rivera-Navarro *et al.*, 2008), como en la adherencia a tratamientos rehabilitadores (Kraft *et al.*, 2008) y médicos (Rogers *et al.*, 2007; Winkelmann *et al.*, 2007).

PARTE II: ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Planteamiento del problema

Hasta este punto del trabajo, hemos realizado una revisión exhaustiva de qué es la EM. Hemos analizado la enfermedad desde un punto de vista clínico (etiología, patogenia, anatomía patológica, fisiología, características clínicas, etc) y desde un punto de vista neuropsicológico. En este sentido, hemos expuesto los resultados de diferentes estudios acerca del rendimiento cognitivo de los pacientes diagnosticados de EM, centrándonos en la forma de presentación RR y en el grado de discapacidad leve, puesto que son las características de los pacientes de nuestro estudio. Además, hemos analizado, cómo influyen determinadas variables clínicas y del estado de ánimo en este rendimiento cognitivo. Finalmente, con todo ello, hemos expuesto el papel que cada variable (clínicas, cognitiva, estado de ánimo, etc.) tiene en la calidad de vida del paciente, haciendo énfasis en la visión integral de la enfermedad.

Pero es importante, además, considerar la enfermedad no sólo desde el punto de vista clínico, sino también desde la perspectiva del propio paciente. De esta manera, es interesante escuchar al paciente y ver si las preocupaciones científicas coinciden con las personales de los pacientes.

“¿Que qué es la esclerosis múltiple para mí??? Es Ufff!!!!!!!!!! Es limitación de cosas, encima con el temblor que tengo es mucho peor, no puedo guisar, comer, andar, ni ducharme,... ni nada. Es un agobio, no puedes reñir a nadie porque encima te están ayudando. Lo peor es el temblor y el orinar cada dos o tres horas” (E.A.G. Mujer 48 años, EM SP, 19 años de evolución, EDSS= 7.0)

“Para mí la EM es mucho cansancio y lentitud, estoy cansada por todo y con el calor mucho peor. Además últimamente se ve va la olla mogollón, no me concentro bien, leo algo y no sé ni qué he leído, tengo que volver para atrás porque no me he enterado de nada” (B.D.A mujer 35 años, EM RR, 11 años de evolución, EDSS= 3,5)

“Es una situación en la que aunque esté bien, nunca estoy bien. Siempre estoy preocupada sobre qué me va a pasar, qué me pasará con 40 ó 50 años. Anímicamente estoy mal pensando eso. Además todo lo que me pasa, sea lo que sea, lo achaco a la enfermedad” (B.E.M, mujer 34 años, EM RR, EDSS: 1,5)

“Está enfermedad te crea , sobre todo un sentimiento de autocompasión muy grande” (P.A.M, mujer, 37 años, 14 años de evolución, EDSS $\leq$ 3.5)

“Es cansancio, mira ahora cuando estaba en la sala de espera me estaba fijando en otras personas, en como caminan rápido y veo que yo no puedo. Es sobre todo incapacidad en piernas porque las manos las manejo bien. Además es una cosa que no me apetece que la gente lo sepa, no por nada sino porque no quiero... mi marido me anima a que se lo diga a la gente, por ejemplo a las madres de los niños del colegio de mis hijos, porque así dice me pueden ayudar” (E.C.G, mujer 44 años, EM RR, 17 años de evolución, EDSS= 4.0)

“Es una putada que te cambia la vida. Yo a veces pienso que me ha hecho ser más humano y comprender más a la gente. Me ha hecho más social, soy más solidario. Para mí, la enfermedad, supone más limitación, yo antes era muy deportista y ahora hasta se me ha olvidado correr. He cambiado totalmente mi ritmo de vida. No puedo pegar, ni siquiera, una patada al balón. Intento que el daño sea lo más leve posible y seguir haciendo las más cosas posibles, pero a veces es complicado” (A.H.F, varón, 42 años EM RR, 11 años de evolución, EDSS= 5,00)

“Lucho cada día contra ella y digo: no me vas a poder!!!!, pero al final me puede y yo lucho, lucho por mis hijos. Es una enfermedad muy dura que si no tienes apoyo de tu familia, para ti sola llevarla sería imposible. Me limita a hacer casi todo, se me cae todo, cojo algo y se me va a tomar por saco. Es un sacrificio muy muy duro. Soy muy positiva y lucho por mis hijos” (A.G.P, mujer, 44 años, EM SP, 18 años de evolución EDSS= 7,5)

(pide permiso para decir un taco)

“Es una enfermedad jodida, me ha destrozado la vida. Tengo la suerte de tener una buena mujer, sino, estaría perdido. Con los años te llegas a acostumbrar, a aceptarla y a convivir con ella. Tengo muchas limitaciones y ya sé, que lo que no puedo hacer no lo hago porque sino me repercute a mí. Hay cosas que con palabras no se pueden explicar, lo que un afectado siente, a veces, es difícil decirlo. Antes las cosas eran sencillas, ahora con la enfermedad todo se complica. Pasas por situaciones en las que te dices: cómo se puede llegar a esto” (J.F.S, varón 56 años, EM SP, 27 años de evolución, EDSS= 8)

En los relatos de los pacientes, podemos ver la enorme importancia que tiene la enfermedad desde el punto de vista ya no sólo personal, sino social, de pareja, familiar y laboral. La edad de los pacientes, unido al cortejo sintomático que

acompaña a la enfermedad, hacen que la calidad de vida se vea plenamente afectada.

Vemos, cómo la investigación acerca de la clínica, tratamientos, etc. está en pleno acuerdo con la valoración que hace el paciente sobre la enfermedad. Además, también podemos observar que los pacientes, en forma de queja subjetiva y de una manera u otra, sienten cómo su capacidad cognitiva está afectada. Déficits en memoria, en concentración, en lentitud para pensar, etc. son referidos por los pacientes, incluso en formas incipientes y discapacidad leve, como una de las mayores preocupaciones.

Uniando ambos puntos de vista, el clínico y el del paciente, pensamos que es importante la investigación integral en la EM. Investigación en la clínica de la enfermedad, en nuevos tratamientos, en el empleo de técnicas de neuroimagen, en variables como la fatiga, depresión y sobre todo en el funcionamiento cognitivo. De esta forma, señalamos aquí no sólo la importancia de la valoración cognitiva en estos pacientes, sino que ésta se haga en las fases iniciales del diagnóstico.

Finalmente, y como conclusiones importantes, vemos que aún hoy, existen datos contradictorios acerca del patrón de deterioro cognitivo en la EM. Que dicho deterioro aparece en fases incipientes de la enfermedad, en formas de presentación RR y no se asocia sólo, ni a estadios avanzados ni a formas progresivas. Además, es heterogéneo, depende del tipo de paciente examinado y de las pruebas neuropsicológicas aplicadas en la exploración (Achiron y Barak, 2003). En ocasiones, se encuentra enmascarado por la clínica de la enfermedad y por variables como la ansiedad, depresión, fatiga, etc. De esta forma, y durante mucho tiempo, las alteraciones cognitivas han pasado inadvertidas en la exploración clínica rutinaria. Estas alteraciones, constituyen una preocupación no sólo para los clínicos (adherencia a tratamientos, etc.), sino para el propio paciente, puesto que afectan notablemente a su calidad de vida (incluso más que la discapacidad física).

Por este motivo y en este trabajo nos planteamos el estudio de la función cognitiva en pacientes diagnosticados de EM, en una forma de presentación RR, y con un grado de discapacidad leve. Además, analizamos el papel que juegan algunas variables clínicas y del estado de ánimo en las alteraciones cognitivas observadas.

3.2 Objetivos

En el presente estudio nos hemos planteado como objetivo general:

Estudiar el rendimiento en diferentes pruebas de evaluación de la función cognitiva, en una muestra de sujetos diagnosticados de Esclerosis Múltiple Remitente–Recidivante (EMRR), con un grado de discapacidad leve ($EDSS \leq 3.5$), teniendo en cuenta el estado de ánimo de los pacientes y ciertas características clínicas de la enfermedad (grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes). Comparar sus resultados con los de un grupo control de sujetos (SC) sin deterioro cognitivo equiparados en edad, sexo, y años de escolarización. Además, nos planteamos obtener un perfil del grado de deterioro de las distintas áreas de la función cognitiva evaluadas.

Para desarrollar este objetivo general, nos planteamos los siguientes objetivos específicos:

- 1- Analizar el rendimiento de los pacientes diagnosticados de EMRR en dos tipos de pruebas: a) de cribado cognitivo: *Mini Mental Status Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975) y Test del Reloj (TR) (Cacho et al., 1996) y b) en la batería estructurada de valoración del deterioro cognitivo: *Dementia Rating Scale-2* (DRS-2) (Jurica et al., 2001) en su puntuación total y en la de las subescalas (atención, iniciación/perseveración, construcción, conceptualización y memoria). Comparar los resultados con los de un grupo de sujetos SC.
- 2- Analizar el rendimiento de los pacientes con EM RR en diferentes pruebas de medición de la función atencional (atención sostenida, selectiva y dividida), mnésica (adquisición, almacenamiento, recuperación), funciones ejecutivas, lenguaje y visuconstrucción. Comparar los resultados con los obtenidos por el grupo de sujetos SC.
- 3- Obtener un perfil de deterioro de las diferentes áreas estudiadas (atención,

memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción) en el grupo de pacientes EM RR.

- 4- Evaluar todas las áreas de la función cognitiva anteriormente mencionadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción) en el grupo de sujetos EM RR en función de si tienen o no elevadas puntuaciones en la escala que mide depresión *Chicago Multiscale Depression Inventory* (CMDI, Nyenhuis, 1995). Comparar los resultados con SC.
- 5- Estudiar el grado de relación entre las variables clínicas (grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes), la depresión, y las diferentes áreas cognitivas estudiadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción) en el grupo de pacientes EM RR.
- 6- Analizar si las diferentes variables clínicas evaluadas (grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes), así como la variable del estado de ánimo, predicen el rendimiento cognitivo en las diferentes áreas medidas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción) en el grupo de pacientes EM RR.

3.3 Hipótesis

En base a los objetivos anteriormente planteados, proponemos las siguientes hipótesis:

- 1- Los pacientes diagnosticados de EM RR obtienen puntuaciones significativamente más bajas, que los sujetos del grupo SC, en la DRS-2 (Jurica *et al.*, 2001) tanto en su puntuación total como en la de las subescalas de memoria, iniciación/perseveración y atención. Asimismo, los pacientes del grupo EM RR no obtienen diferencias estadísticamente significativas en MMSE (Folstein *et al.*, 1975), TRO y TRC (Cacho *et al.*, 1996) y subescalas construcción y conceptualización de la DRS-2 respecto al grupo de sujetos SC.
- 2- Los enfermos diagnosticados de EM RR obtienen puntuaciones

significativamente más bajas en las pruebas de atención, memoria, funciones ejecutivas y visuoconstrucción con respecto a los sujetos del grupo SC. A su vez, obtendrían puntuaciones similares al grupo SC en las pruebas de lenguaje.

- 3- El patrón de deterioro cognitivo de los pacientes diagnosticados de EM RR con un grado de discapacidad leve estudiados, se ajustará a un patrón típicamente de tipo subcortical, principalmente las áreas más deterioradas serán la atención y las funciones ejecutivas.
- 4- Los pacientes diagnosticados de EM RR con puntuaciones elevadas en depresión obtienen puntuaciones significativamente más bajas, que los sujetos del grupo SC y los pacientes con EM RR sin depresión, en todas las áreas de la función cognitiva estudiadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción).
- 5- Existe una relación entre las variables clínicas analizadas (grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes), la depresión y las áreas de la función cognitiva estudiadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción).
- 6- Las variables clínicas grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes, así como el estado de animo, son buenas predictoras del deterioro de las áreas de la función cognitivas estudiadas.

3.4 Tipo de estudio

La presente investigación se basa en un tipo de estudio observacional, transversal y de caso-control.

3.5 Aspectos éticos

En el presente estudio se han intentado preservar al máximo varios aspectos éticos. En primer lugar, tanto a los pacientes como a los sujetos del grupo sanos control, se les ha informado en una sesión previa al comienzo del estudio en qué iba

a consistir la investigación y se les ha pedido la colaboración voluntaria. Todos los participantes han podido realizar preguntas y dudas acerca del estudio a todos se les ha dado la opción de poder abandonar el mismo en cualquier momento sin dar explicaciones y sin que ello afectara a sus cuidados médicos. Tanto los participantes del grupo de pacientes como los del grupo de sujetos sanos control han firmado un consentimiento informado, donde se les explicaba todo lo anteriormente expuesto. Se ha conservado el anonimato de los participantes, tanto pacientes como sujetos del grupo control, en todo momento así como el resultado de sus pruebas de los pacientes, incluso a los familiares, cuando nos lo requería el propio paciente. Además, se ha procurado trabajar en todo momento con el máximo rigor científico.

CAPÍTULO 4. MÉTODO

4.1 Muestra

Para llevar a cabo los objetivos planteados, se seleccionó una muestra de 131 sujetos, 69 sujetos tenían el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM) y 62 eran sujetos sanos control (SC).

4.1.1 Grupo de pacientes EM

Los pacientes pertenecientes al grupo EM fueron derivados a la Unidad de Demencias del Hospital Universitario de Salamanca por el Servicio de Neurología de dicho hospital y por la Sección de Neurología del Hospital del Río Hortega de Valladolid.

4.1.1.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes fueron diagnosticados de “Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida” (según criterios de Poser *et al.*, 1983), en forma de presentación Remitente- Recidivante (Lublin y Reingold, 1996) y con un grado de deterioro funcional leve, que comprende del 0 al 3,5 en la EDSS (Kurtzke, 1983).

La valoración del grado de discapacidad, medida a través de la EDSS fue realizada por dos neurólogos (uno en Salamanca y otro en Valladolid).

Además de la EDSS, el grado de discapacidad también se midió a través de la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) (Fischer *et al.*, 1999).

Los datos de las diferentes subescalas, tanto de la EDSS como de la MSFC, así como del número de brotes y los años de evolución de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Datos descriptivos de las subescalas y total de la EDSS y MSFC, número de brotes y años de evolución del grupo EM

	VALOR MÍN.	VALOR MÁX.	MEDIA (DT)
EDSS (P)	0,00	4,00	1,34 (1,16)
EDSS (C)	0,00	3,00	0,71 (0,97)
EDSS (TC)	0,00	3,00	0,63 (0,95)
EDSS (S)	0,00	3,00	0,57 (0,76)
EDSS (V)	0,00	1,00	0,08 (0,27)
EDSS (I/V)	0,00	3,00	0,35 (0,63)
EDSS (COG)	0,00	2,00	1,14 (0,41)
EDSS (O)	0,00	0,00	0,00 (0,00)
EDSS (TOTAL)	1,00	3,50	1,92 (1,05)
INDICE DE PROGRESIÓN	1,00	3,50	0,34 (0,49)
MSFC (TWT)	3,16	19,52	6,64 (3,24)
MSFC (9-HPT, MD)	14,85	49,99	22,68 (6,12)
MSFC (9-HPT, MND)	16,28	55,18	25,80 (7,829)
MSFC (PASAT)	9,00	60,00	38,03 (13,07)
MSFC (Z TOTAL)	-1,92	1,10	-0,11 (0,61)
Nº BROTES	2,00	15,00	4,68 (2,95)
AÑOS EVOLUCIÓN	1	30	9,19 (6,40)

EDSS (P): Expanded Disability Status Scale (función piramidal). EDSS (C): Expanded Disability Status Scale (función cerebelosa). EDSS (TC): Expanded Disability Status Scale (función de tronco cerebral). EDSS (S): Expanded Disability Status Scale (función sensitiva). EDSS (V): Expanded Disability Status Scale (función visual). EDSS (I/V): Expanded Disability Status Scale (función intestinal/vesical). EDSS (COG): Expanded Disability Status Scale (función cognitiva). EDSS (O): Expanded Disability Status Scale (otras funciones). MSFC (TWT): Multiple Sclerosis Functional Composite (Timed Walk Test). MSFC (9-HPT, MD): Multiple Sclerosis Functional Composite (9-Hole Peg Test, mano dominante). MSFC (9-HPT, MND): Multiple Sclerosis Functional Composite (9-Hole Peg Test, mano no dominante). MSFC (PASAT): Multiple Sclerosis Functional Composite (Paced Auditory Serial Addition Test)

Todos los pacientes del grupo EM eran mayores de 18 años y tenían de lengua materna el castellano.

En este grupo analizamos, de forma descriptiva, la frecuencia de algunas variables, que nos pueden resultar útiles para saber con qué tipo de muestra estamos trabajando. Estas variables son: edad del primer brote, localización de ese primer brote, si recibieron o no tratamiento, qué tipo de secuelas hubo, si hubo o no recuperación total ese brote, y por último la medicación que tenían los sujetos en el momento de la exploración. Dentro de la medicación, se registró tanto la específica

de la enfermedad como toda aquella medicación que tomaban para otros síntomas (estado de ánimo, ansiedad, fatiga, incontinencia urinaria, espasticidad, etc)

En primer lugar pasamos a analizar todas las variables que tienen que ver con el primer brote de los pacientes. La edad de primer brote de estos pacientes estaba comprendida en un rango que iba desde los 9 años a los 48 años, siendo la media de 30,01 años y la DT de 8,73 años. La localizaciones del primer brote se distribuye de la siguiente manera: en 19 pacientes sustancia blanca cerebral (centro oval, cápsula interna), 7 sufrieron neuritis óptica, 23 de los pacientes tronco cerebral, 15 localización medular y en 4 de los pacientes se hubo una combinación de la localización (2 cerebro-tronco cerebral, 1 cerebral-medular y 1 médula-tronco). Además, 47 pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento en su primer brote, 19 fueron tratados con corticoides y 1 paciente recibió otro tipo de tratamiento. En cuanto las secuelas en ese primer brote, 50 pacientes tuvieron una recuperación completa del brote, es decir, no presentaron ningún tipo de secuela mientras que 19 tuvieron algún tipo de secuela/s derivadas de ese brote.

Finalmente y con respecto al tratamiento al que estaban sometidos los pacientes en el momento de la exploración física y neuropsicológica, 18 no tenían ningún tipo de medicación, 22 tomaban interferon- β 1b subcutáneo (Betaferon®), 16 interferon- β 1a subcutáneo (Rebif®), 8 interferon- β 1a intramuscular (Avonex®) y 5 acetato de glatiramero (Copaxone®). Además, 14 pacientes tomaban Imurel como tratamiento inmunosupresor, 14 pacientes estaban bajo tratamiento antidepresivo, 3 estaban tomando algún ansiolítico, 3 de los pacientes tenían tratamiento para la fatiga (Amantadine®), 5 estaban bajo tratamiento de incontinencia urinaria (Urotrol®) y 3 pacientes tenían un tratamiento para la espasticidad (Lioresal®).

4.1.1.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el grupo de pacientes fueron:

- 1- que en el momento de la exploración física y neuropsicológica no cumplieren los criterios anteriormente citados referentes al diagnóstico de la enfermedad, es decir, se excluyeron a sujetos que estaban todavía en proceso de

clarificación del diagnóstico.

- 2- EM con otras formas de presentación, como la Secundaria-Progresiva (S-P) o la Primaria-Progresiva (P-P).
- 3- pacientes que aún presentado la forma Remitente- Recidivante, tenían un grado de discapacidad moderada o grave, es decir presentan una puntuación en la EDSS superior a 3,5 (Kalkers *et al.*, 2000).
- 4- EM que presentaron algún brote en el mes previo a las exploraciones física y cognitiva y que en el momento de las mismas estuviesen tomando corticoides.
- 5- déficit de la visión (neuritis óptica) y/o un déficit motor severo.
- 6- grado de ansiedad elevado. Esta medida la obtuvimos a través del Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI) (Spielberger *et al.*, 1986). Empleamos, los baremos propuestos por el manual para muestra española en adultos. Para la ansiedad estado (A/E) en varones: 20,54 (10,56) y en mujeres: 23,30 (11,93). En el caso de la ansiedad rasgo (A/R) en varones: 20,19 (8,89) y en mujeres: 24,99 (10,05)

4.1.2 Grupo de sujetos SC

4.1.2.1 Criterios de inclusión

El grupo de SC está formado principalmente por familiares y amigos que acompañan a los pacientes en el momento de sus evaluaciones.

Se incluyó a sujetos mayores de 18 años y cuya lengua materna es el castellano.

Además estos sujetos debían obtener una puntuación en el MMSE mayor o igual que 27.

4.1.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron del grupo SC a aquellos sujetos que:

- 1- presentaban una historia de enfermedad psiquiátrica, neurológica, de

consumo de drogas (alcohol, psicoactivos, etc.), pacientes con un TCE o que estaban sometidos a un tratamiento psicofarmacológico.

- 2- obtuvieron una puntuación en el MMSE menor que 27.
- 3- mostraron en el momento del estudio depresión y/o ansiedad, es decir, sujetos que obtuvieron puntuaciones elevadas en las escalas CMDI y STAI.

4.2 Instrumentos de evaluación

Para la realización del estudio y en relación a los objetivos planteados hemos seleccionado los siguientes instrumentos de evaluación:

4.2.1 Pruebas de valoración del grado de funcionalidad

Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983): es el instrumento de valoración de la discapacidad en la EM más utilizado durante las dos últimas décadas. No es una medida directa de la severidad de la enfermedad sino una medida indirecta, ya que mide la discapacidad a través del examen neurológico cuantitativo. Por tanto, la escala se basa en la exploración neurológica del paciente con EM y mediante ella, no sólo se establece el diagnóstico de la enfermedad, sino que también sirve para valorar el curso y la progresión de la enfermedad, aunque, de forma poco estandarizada y escasamente comparable entre distintos evaluadores (Fernández *et al.*, 2003). Es una escala, que deriva de otras dos propuestas anteriormente por el mismo autor, la Escala de Estado de Discapacidad (DSS) (Kurtzke, 1955) y la Puntuación Funcional (FS) (Kurtzke, 1961), ambas desarrolladas para evaluar la efectividad de la isoniacida como tratamiento de la EM (Kurtzke y Berlin, 1954). La DSS fue ampliada de diez a veinte puntos dando lugar a la EDSS. Con la FS, Kurtzke diseñó ocho subescalas destinadas a cuantificar los hallazgos de la historia y la exploración neurológicas y en base a lo que él denominó sistemas funcionales. La FS define alteraciones sistémicas específicas, incluyendo los sistemas funcionales: piramidal, cerebeloso, sensorial, del tronco cerebral, la vejiga y el intestino, el sistema visual y otros sistemas funcionales.

Los sistemas funcionales cerebeloso, tronco cerebral y cerebral son valorados

en un rango de 0 a 5 puntos. Por su parte, los sistemas piramidal, sensitivo, visual e intestinal/vesical se valoran en un rango de 0 a 6 puntos. Finalmente, el sistema “otras funciones” se valora de forma dicotómica de cero y uno.

Según Kurtzke, algunos de estos sistemas funcionales se ven afectados con mayor frecuencia (piramidal, cerebeloso, sensorial, tronco cerebral) y por eso denominó a estos FS como principales, y a los restantes, secundarios o menores. Por tanto, la EDSS, explora ocho sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensitivo, visual, intestinal/vesical, cerebral o cognitivo y otras funciones) y ofrece una puntuación global que oscila entre el 0 y el 10 (de menor a mayor pérdida de funcionalidad), con intervalos de 0.50 puntos. En la puntuación de 1.0-4.0, la EDSS queda determinada por la FS en la medida en que se basa principalmente en estos sistemas funcionales anteriormente mencionados. Entre 4.0-8.0, la escala fue diseñada con la idea de reflejar el problema clínico de mayor impacto sufrido por los pacientes con EM, la deambulación. En la puntuación 6.0 la escala evalúa tanto la distancia que puede ser recorrida como la ayuda necesaria para llevarla a cabo. Cuando un paciente entra en la puntuación 8.0-9.0, la función de las extremidades inferiores está prácticamente anulada y la función de las extremidades superiores será la principal medida. En la puntuación 9.0 es la función bulbar la principal determinante. El 10 conlleva la muerte del paciente con esclerosis múltiple.

La escala permite el seguimiento de la enfermedad, y de este modo detectar con mayor facilidad el momento en que el paciente pasa a forma progresiva. Permite además, calcular el “índice de progresión” que es igual a la puntuación en la escala EDSS dividida por la duración de la enfermedad expresada en años. La media del índice de progresión es de 0.40-0.50 puntos por año (Fernández *et al.*, 2003).

La EDSS, a pesar de ser la escala de valoración funcional más empleada, presenta una serie de problemas. El primero de ellos, es el de que debe ser aplicada por un neurólogo/médico, específicamente entrenado para reducir al máximo la variabilidad intra e interobservador. Además, los datos son poco fidedignos debido a cuestiones como: a- la imprecisión de los términos descriptivos; b- la sensibilidad al cambio limitada, lo que constituye un inconveniente para los ensayos clínicos; c- la naturaleza métrica de carácter “no lineal” (ordinal, no cuantitativo), con diferentes sensibilidades en cada tramo de medida; d- al énfasis en la deambulación en la

amplia y crítica gama de 4.0-8.0; e- una inadecuada cuantificación de la función mental y visual; f- al ser administrada por un clínico, no considera la percepción subjetiva del paciente (Sharrack *et al.*, 1999; Hobart *et al.*, 2000; Benito-León *et al.*, 2003; Fernández *et al.*, 2003; Izquierdo y Ruiz-Peña, 2003).

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Fischer *et al.*, 1999): es una escala que surge en respuesta a las carencias de la EDSS y fue creada por la *Nacional Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force* (Fischer *et al.*, 1999). Es una escala objetiva de medición de la funcionalidad en la EM. Está formada por tres pruebas. La primera de ellas es el “Paseo cronometrado de 7.62 metros” (TWT, *Timed Walk Test*), es una medida cuantitativa de la función de las extremidades inferiores. El sujeto ha de caminar esta distancia, mientras el evaluador toma el tiempo que tarda en recorrerla. La prueba se realiza dos veces, siendo la puntuación final la media de ambos paseos.

La segunda de las pruebas es la del “Tablero de 9 orificios con 9 tacos” (9-HPT, *9-Hole Peg Test*) y es una medida cuantitativa de las extremidades superiores. La prueba consiste en que el sujeto tome los tacos de uno en uno y los vaya colocando en cada uno de los orificios del tablero y después los retire rápidamente. La prueba se realiza dos veces con la mano dominante y otras dos con la no dominante. La puntuación final para cada una de las manos será la media de ambas medidas.

La última de las pruebas de MSFC es el “*Paced Auditory Serial Addition Test*” (PASAT), la cual es una medida de la función cognitiva que valora específicamente la flexibilidad y la velocidad de procesamiento de la información auditiva, así como la capacidad para el cálculo (Ponsford, 2000). La prueba se lleva a cabo con una grabación donde, cada tres segundos, se oye un número y el sujeto a de ir sumar cada dígito nuevo al inmediatamente anterior. El resultado de la prueba es el número de sumas correctas realizadas de las sesenta posibles. Existen dos formas paralelas de la prueba (Ficha A y B). En nuestro estudio hemos aplicado la Ficha A a todos los sujetos del estudio.

Con las tres pruebas obtenemos tres medidas: una referentes a miembros superiores, otra para miembros inferiores y la última para el estado cognitivo. Para cada una de las tres pruebas se obtiene la puntuación z y finalmente, la puntuación z

total. Las puntuaciones z son el número de desviaciones estándar que un paciente tiene por encima o por debajo de la media de una población comparable. La puntuación z de cada una de las pruebas se puede obtener, tal y como indica el manual (Fischer *et al.*, 1999) de tres formas: la primera de ellas es usando la media y desviación típica de un grupo de sujetos sanos control de referencia, la segunda es empleando la media y desviación típica basal del propio sujeto y finalmente empleando la media y desviación típica extraídas de la base de datos de Grupo de trabajo de la NMSS (*Nacional Multiple Sclerosis Society*). El primero de los casos permite ver cómo están funcionalmente nuestros pacientes en relación a su grupo control de referencia, el segundo caso es útil para el seguimiento del paciente, ya que las medidas son comparadas con las suyas propias en la primera visita basal y el último caso permite la comparación entre distintos estudios.

En nuestro caso no pudimos emplear la primera de las formas de obtención de la puntuación z , puesto que la medición de este estudio constituía la primera visita basal. Optamos por emplear los datos del grupo de trabajo de la NMSS, porque eso nos permitía comparar nuestros datos con los de otros estudios y ver el grado de discapacidad de nuestros pacientes, ya que no existen datos normativos de cuantificación de la gravedad en población española. Además, aunque el valor de la z varía según la población utilizada de referencia, la significación estadística se mantiene inalterable (Fischer *et al.*, 1999; Viñuela *et al.*, 2001). La puntuación z total de la MSFC se obtiene sumando cada una de las puntuaciones z de las tres pruebas y dividiendo ese valor entre tres.

En cuanto a las ventajas de la escala, podemos señalar que en primer lugar, aunque debe ser administrada por un profesional debidamente entrenado, éste no tiene que ser necesariamente un médico. Permite obtener una variable cuantitativa continua que sigue una distribución normal; además, se ha demostrado que un cambio en la puntuación de la MSFC, mantenido durante tres meses o más, se relaciona bien con un cambio de la EDSS mantenido simultáneamente, y predice futuros cambios de la EDSS (Cohen *et al.*, 2001, Fernández *et al.*, 2003). Correlaciona con escalas de calidad de vida (Miller *et al.*, 2000; Ozakbas, *et al.*, 2004) y ha demostrado una excelente fiabilidad intraobservadores (Cohen *et al.*, 2001).

Sin embargo, la escala también presenta una serie de desventajas como son: a- muchos autores se plantean qué es lo que realmente mide la escala, deterioro o discapacidad; y b- no tiene en cuenta determinados aspectos de la enfermedad que tienen importancia desde el punto de vista clínico y evolutivo (ej. neuritis óptica, deterioros leves de parestesias, incontinencia urinaria) (Arbizu-Urdiain *et al.*, 2002).

4.2.2 Pruebas de valoración del estado de ánimo

Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI) (Nyenhuis *et al.*, 1998): la CMDI es una escala autoaplicada, que consta de cincuenta adjetivos que describen estados de ánimo. Cada uno de los ítems, o adjetivos, lleva una escala de valoración tipo Likert con puntuaciones del 1 al 5 (nada, poco, moderado, bastante y mucho). El sujeto valora para cada uno de los ítems cómo se ha sentido o cuánto le describe el ítem en la última semana incluido el día en el que contesta el cuestionario.

Los ítems o adjetivos de la CMDI, se agrupan en tres subescalas: humor, evaluativa y vegetativa. La primera de las subescalas, “humor”, consta de nueve adjetivos puros de estados de ánimo (triste, desanimado, apenado, deprimido, infeliz, melancólico, mediocre, pesimista y afligido) y el punto de corte está marcado en la puntuación 23. La segunda de la subescalas, “evaluativa”, está formada por seis adjetivos (castigado, fracasado, despreciado, odiado, desdichado y ofendido) y su punto de corte es la puntuación 11. Finalmente, la subescala “vegetativa”, la forman nueve adjetivos que se dividirían en tres apartados importantes: fatiga (agotado, cansado, inactivo y fatigado), trastornos del sueño (fácil despertar, sueño leve, problemas para dormir) y cognitivo (problemas de atención y de concentración). La puntuación 28 es el punto de corte de esta subescala.

El resto de los adjetivos fueron eliminados de las subescalas después de diferentes análisis factoriales.

Las diferentes subescalas se pueden aplicar bien de forma separada o bien sumándolas para obtener así una puntuación total de la escala. Ambas formas son igualmente válidas (Chang *et al.*, 2003). El punto de corte de la escala general es de 98 puntos.

La escala, fue desarrollada para medir los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad médica o neurológica, en los que se ha demostrado que la depresión

se produce en un elevado número de pacientes (enfermedad de Parkinson, ictus cerebrales, esclerosis múltiple, etc.)

Según Nyenhuis *et al.* (1998), la depresión en la esclerosis múltiple está sobreestimada debido a que escalas tradicionalmente empleadas para medirla como el “Inventario de Depresión de Beck” (Beck y Steer, 1987) o la “Escala autoaplicada de Depresión de Zung” (1965) están formadas por ítems que incluyen síntomas neurovegetativos (problemas de sueño, cansancio, fatiga, etc.) que se solapan con síntomas que propios de la enfermedad. Estos síntomas, se convierten en “indicadores no válidos” de la depresión en la EM. Este hecho podría hacer que la depresión en la EM esté sobrestimada en severidad y en prevalencia, así muchos pacientes con EM, contestarían positivamente a estos ítems refiriéndose a síntomas de la enfermedad y no a un estado depresivo.

En este sentido, la CMDI, separa todo este conjunto de síntomas en una de las subescalas (vegetativa) con lo que se puede obtener una medida más objetiva de la depresión.

En nuestro estudio, para valorar si los pacientes tenían o no depresión, hemos empleado únicamente la subescala “humor”.

Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI) (Spielberger *et al.*, 1986): está formado por dos escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos independientes de la ansiedad: estado y rasgo. La ansiedad estado (A/E), es una condición emocional transitoria del organismo, que se caracteriza por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de tensión, aprensión, así como una hiperactividad del Sistema Nervioso Autónomo. Puede variar con el tiempo y fluctuar en intensidad. La ansiedad rasgo (A/R), señala una propensión ansiosa por la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras. Cada una de las partes consta de veinte ítems. En la primera, el sujeto ha de valorar cómo se siente en el momento de contestar el cuestionario (ansiedad estado, condición emocional transitoria). Para ello, el sujeto ha de valorar cada ítem en una escala de 0 a 3 (nada, algo, bastante y mucho). En la segunda, el sujeto ha de valorar cómo se siente en general, en la mayoría de las ocasiones (ansiedad rasgo, propensión ansiosa relativamente estable). También, los ítems se presentan con una

escala de valoración del 0 a 3 (casi nunca, a veces, a menudo y casi siempre). Algunos de los ítems, se han redactado de forma que la puntuación 3 indica un elevado nivel de ansiedad, mientras en que otros, esa misma puntuación indica un nivel bajo. En la elaboración de la prueba, se han entremezclado los ítems de ambos tipos, para evitar el efecto de aquiescencia en las respuestas del sujeto. La puntuación total oscila entre 0 y 60 y se obtiene empleando la plantilla de corrección incluida en el manual. El tiempo de aplicación es de, aproximadamente, diez minutos.

4.2.3 Pruebas de valoración de la función cognitiva.

4.2.3.1 Prueba de medición de la inteligencia premórbida.

Test de acentuación de palabras (TAP) (González-Montalvo, 1991). Esta prueba está basada en el *New Adult Reading Test* (NART) de Nelson y O'Connell (1978). La forma de aplicación es la siguiente: se le da al sujeto una hoja con una lista de treinta palabras escritas en mayúsculas y sin acentuar y se le dice que las vaya leyendo de una en una, despacio e intentando darles la acentuación correcta, independientemente, de que conozcan o no el significado de la palabra. Se considera correcta cada palabra que los sujetos acentúan de forma adecuada y como error cada palabra mal acentuada. Se consideró el número de aciertos como puntuación total de la prueba.

4.2.3.2 Pruebas de cribado cognitivo y batería de valoración global de la función cognitiva

Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975). Prueba de cribado cognitivo breve, fácil de administrar y de corregir. Esta prueba permite la valoración global de las funciones superiores del sujeto desde una perspectiva general. Está dividida en seis secciones: orientación (tanto temporal como espacial), atención, memoria verbal (a corto y largo plazo), lenguaje (oral y escrito), comprensión y praxias constructivas. El máximo de puntuación que se puede obtener es de 30 puntos. La puntuación nos da información de diferentes grados de deterioro de la función cognitiva. También existe una adaptación española de Lobo *et al.*, (1976).

En esta última versión se modifican un par de ítems con respecto a la escala original y se añaden otros dos ítems, la puntuación máxima que se puede obtener es de 35 puntos.

En nuestro estudio hemos aplicado la versión de Folstein *et al.* (1975).

A pesar de ser una de los test más ampliamente utilizado, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones: a- influencia del nivel educacional de los participantes y b- escasa sensibilidad a la hora de diferenciar entre sujetos normales cognitivamente, de pacientes con estadios leves de demencia (Spreeen y Strauss, 1998, Sbordone, 2000)

Test del reloj (TR) (Cacho *et al.*, 1996). El Test del Reloj es una de las pruebas de cribado cognitivo más utilizadas en la actualidad aunque, no existe unanimidad de criterios ni en cuanto a las instrucciones que deben darse al sujeto para su realización, ni en cuanto a los criterios de corrección (Cacho *et al.*, 2002). Nosotros en el presente estudio hemos empleamos los criterios de aplicación y corrección propuestos por Cacho *et al.*, (1999).

El test consta de dos condiciones de aplicación. En la primera de ellas, “Test del reloj a la orden” (TRO), se le presenta al sujeto una hoja de papel en blanco, un lapicero y una goma de borrar y se le da la siguiente instrucción: “me gustaría que dibujara un reloj redondo y grande, sitúe en él todos los números y las manecillas marcando las once y diez. En caso de que cometa algún error, aquí tiene una goma de borrar para que pueda rectificarlo. Esta prueba no tiene tiempo límite, por lo que le pedimos que la haga con tranquilidad, prestándole toda la atención que le sea posible” (Cacho *et al.*, 1999). A cada sujeto se le da la instrucción las veces necesarias hasta asegurarnos de la total comprensión de la misma. Si después de dibujar la esfera y los números, falta alguno, se le pregunta al sujeto si ya los ha puesto todos, permitiéndole rectificar el dibujo si toma conciencia de sus errores. En caso de que el sujeto no dibuje las manecillas, se le pregunta si ya ha terminado su reloj y se le pide que se asegure bien. En caso de repetir la pauta horaria, se apunta en la hoja de papel donde el sujeto ha dibujado el reloj. A continuación se pasa a la siguiente condición, “Test del reloj a la copia” (TRC). Se presenta al sujeto un folio en posición vertical, con un reloj impreso en el tercio superior de la hoja y se le pide

que copie el dibujo lo más exactamente posible. También se insta al sujeto a que preste la mayor atención posible con el fin de percibir todos los detalles y poder así copiarlos. Esta condición tampoco dispone de tiempo límite con lo que se pide al sujeto que realice la prueba con tranquilidad y empleando la goma de borrar en caso de ser necesario. Tras proporcionar las instrucciones al sujeto y con la certeza de que las ha comprendido bien, le permitimos comenzar la tarea. Igual que el caso anterior, si observamos que el dibujo está incompleto, preguntamos al sujeto si ya lo ha terminado y que se fije bien por si faltara algún detalle. Si el sujeto advierte algún fallo, le permitimos rectificar.

La primera de las condiciones, TRO nos permite explorar diferentes áreas de la función cognitiva como las habilidades visuoperceptivas, visuomotoras y visuconstructivas, memoria semántica y visual (Cacho *et al.*, 1999), representaciones mentales simbólicas (Cacho *et al.*, 1996) así como funciones ejecutivas (planificación, programación motora, ejecución e inhibición) (Royall *et al.*, 1999) y atención, abstracción, conocimiento numérico y comprensión (Bush *et al.*, 1997). La condición de copia del dibujo, TRC nos permite explorar las praxias constructivas.

Dementia Rating Scale-2 (DRS-2) (Jurica *et al.*, 2001): Esta escala supone una adaptación y normalización de la DRS original, creada por Mattis (1988), que surge ante la necesidad de crear un instrumento que mida el rendimiento cognitivo en diferentes áreas y sirva para el control evolutivo de los pacientes.

La escala fue diseñada para evaluar de forma rápida, estandarizada, cuantitativa y recogiendo diferentes áreas, la función cognitiva. Con la DRS-2, los autores (Jurica *et al.*, 2001) crean unas normas de administración y puntuación más sencillas.

La DRS-2 consiste en prueba que incluye treinta y seis pruebas y treinta y dos tarjetas de estímulos, y comprende cinco subescalas que provienen de la escala original.

La primera de las subescalas es la de Atención. En esta subescala se mide memoria de trabajo (dígitos en orden directo e inverso) y la capacidad de prestar atención a órdenes verbales en diferentes grados de complejidad e imitar gestos. La

puntuación total de la subescala atencional viene expresada por tres medidas. En la primera de ellas, el sujeto ha de recordar una serie de números (primero en orden directo y después en orden inverso) que el investigador le va diciendo con voz alta y clara. Después, se pide al sujeto que lleve a cabo una serie de órdenes que se le van a dar, son órdenes complejas, que si son realizadas con éxito, a las órdenes siguientes (simples) se le da la máxima puntuación sin llevarlas a cabo. En caso de que el sujeto no realice con éxito las órdenes complejas, entonces se administran las simples y la imitación de gestos. La segunda puntuación de la subescala atencional se obtiene pidiendo al sujeto que localice la letra “A” entre varias letras y las cuente. La tercera puntuación sumando dos pruebas. En la primera se pide al sujeto que lea una lista breve de palabras y en la segunda, que señale en una lámina que se coloca delante del sujeto, el mismo dibujo que esta tocando el examinador en otra lámina exactamente igual que está delante del examinador. La máxima puntuación que se puede obtener en esta prueba de atención es de 37 puntos.

La siguiente subescala es la de Iniciación /perseveración, en la cual se mide la fluidez verbal, la articulación de patrones de vocales y consonantes, la alternancia de movimientos y las habilidades grafomotoras simples. La puntuación total deriva de otras dos puntuaciones. La primera de ellas a través de una prueba de fluidez verbal (cosas que se pueden encontrar o comprar en un supermercado/ ropa que llevamos puesta) y alternando una serie de vocales y consonantes (B-P-D y BE-BA-BO). La segunda se obtiene a través de una prueba de alternancia de movimientos y dibujos. El máximo de puntuación de esta subescala también es de 37 puntos.

El valor de la subescala de Construcción se obtiene de una puntuación única en la que se pide al sujeto que copie una serie de dibujos que aparecen en las tarjetas de la prueba. Si el sujeto realiza correctamente un dibujo complejo, los simples que siguen no se administran y se les da la máxima puntuación. Con esta subescala medimos la habilidad del sujeto para copiar dibujos simples y complejos. El total de la subescala es de 6 puntos.

La cuarta subescala es la de Conceptualización. También consta de una única puntuación que se obtiene de diferentes pruebas. Primero se pide al sujeto que, en una lámina donde hay diferentes figuras representadas, señale o diga, cuales de los tres dibujos son iguales o se parecen en alguna característica y cual es

completamente diferente. A continuación, se lleva a cabo una prueba de semejanzas en la que se pide al sujeto que diga en qué se parecen dos cosas que se le van a nombrar, que son en general, etc. Si el sujeto realiza correctamente estas dos pruebas, entonces el resto se saltan dándoles la máxima puntuación. Si el sujeto no logra con éxito la realización de las pruebas, entonces se pasan las pruebas restantes en las que se disminuye la dificultad: prueba de razonamiento inductivo, diferencias y semejanzas (elección múltiple). Se acaba la prueba de conceptualización pidiendo al sujeto que lea la frase impresa en una tarjeta (esta prueba no se puntúa) y que él mismo construya una frase con dos palabras que se le dan (hombre y coche). La escala de conceptualización se valora sobre un máximo de 39 puntos.

Finalmente, está la subescala de Memoria, que se obtiene mediante la suma de dos puntuaciones. Para obtener la primera de ellas, se realiza una prueba de orientación espacial y temporal y después se pide al sujeto que intente recordar tanto la frase que leyó en la tarjeta como la frase que construyó él mismo. La segunda de las puntuaciones se obtiene (después de la lectura de la breve lista de cinco palabras presentadas y puntuadas en la subescala atencional) tras mostrar al sujeto varias láminas en las que están impresas dos palabras, una que pertenecía a la lista que leyó y otra distractora y se le pide al sujeto reconozca entre las dos palabras, la presentada anteriormente. También después de señalar el sujeto en su lámina el mismo dibujo que señaló el experimentador, en la suya, (prueba valorada en la subescala atencional), se le presentan al sujeto varias láminas en las que están impresos dos dibujos, uno que pertenecía a la lámina anterior y otro distractor y se le pide al sujeto reconozca entre los dos dibujos, el que estaba en la lámina con la que se trabajó anteriormente. La máxima puntuación de la escala es de 25 puntos. En esta subescala de memoria medimos: orientación, recuerdo libre verbal diferido, reconocimiento verbal y visual inmediato.

La puntuación final de la DRS-2 se obtiene con la suma de las cinco subescalas, siendo la puntuación máxima de 144 puntos. Como comentamos anteriormente, es una escala breve de valoración de la función cognitiva, que además, nos ofrece un rendimiento por áreas. El tiempo de administración varía en función del tipo de patología, por lo que el rango varía de los 20 a los 45 minutos. La gran ventaja de la escala, es que comienza con ítems difíciles que si el sujeto los

realiza con éxito permite que los siguientes, en los que el ítem difícil se divide en varios con menor dificultad, se salten y se les adjudique la máxima puntuación. Esta posibilidad, en patologías donde los sujetos puedan responder con agilidad permite una valoración rápida de diferentes áreas de la función cognitiva.

Existen diversos estudios donde se establece la correlación con el MMSE. Concretamente, Bobholz y Brandt (1993) aunque dicen que la correlación entre ambas pruebas es moderada (r de Pearson = .78), la DRS es una prueba de rastreo más completa y exhaustiva que el MMSE, el cual parece no evaluar correctamente algunos aspectos de la cognición. Por ejemplo la DRS y no el MMSE, incluye medidas de conceptualización verbal y movimientos complejos. Además, también enfatizan el hecho de que aunque el tiempo de administración es más largo que el del MMSE, este se puede acortar considerablemente en determinadas patologías.

4.2.3.3 Pruebas atencionales

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977). Esta prueba se describió en el apartado donde se explicó la escala de medida de la discapacidad: MSFC.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1991). La prueba original fue diseñada por Smith en el año 1973 y revisada por el mismo autor en el año 1982. El propósito del test consiste en medir, de una manera rápida y como *screening*, la disfunción cerebral en niños y adultos (Spreeen y Strauss, 1998). La prueba está diseñada para poder ser realizada de manera escrita, pero también, para aquellos pacientes que tengan problemas psicomotores existe una versión oral. El test es muy similar a la prueba “Clave de números” de la escala de Wechsler (1955). En este caso, en vez de emparejar números a símbolos, lo que se le pide al sujeto es que empareje símbolos con números (del 1 al 9). Se le entrega una hoja al sujeto en la que en la parte superior hay una serie de casillas donde se equipara una figura o símbolo con un número, debajo hay una serie de figuras con espacios en blanco donde el sujeto ha de colocar el número que le corresponde a cada figura. Al sujeto se le escriben los tres primeros números como demostración y después se le dice que complete él solo los siete siguientes de ejemplo, pudiéndole corregir si en algún momento se equivoca. Finalmente, se le dice que continúe rellenando los espacios,

sin saltarse ninguno, y se le deja un tiempo de 90 segundos. Cuando acaba el tiempo se contabilizan los aciertos. La puntuación es el número total de casillas rellenas correctamente.

Esta prueba nos permite medir la capacidad para el aprendizaje repetitivo, la memoria visual a corto plazo, la rapidez psicomotora, las habilidades visuomotoras y flexibilidad mental. Aunque el SDMT, es un test que mide básicamente funcionamiento psicomotor, requiere la combinación de atención sostenida, focalizada, concentración, capacidad para aprender nueva información (memoria visual a corto plazo), persistencia, coordinación visuomotora, velocidad de reacción y flexibilidad mental (Lezak, 1983; Groth-Marnat, 2000).

Test de serie de letras leídas (Strub y Black, 1985). En esta prueba el examinador lee al sujeto una lista de 60 letras con voz clara y alta, una por segundo, y se le da la orden de que cada vez que oiga la letra “a” de un golpe en la mesa. Este test nos permite medir, de manera rápida y sencilla, la atención sostenida. Se contabilizan los aciertos, los errores de omisión (cuando no da un golpe ante la aparición de la letra “A”) y los de confusión (cuando da un golpe en una letra diferente a la “A”).

Secuencias automáticas (Mattis, 1988). Se pide a los sujetos que digan los días de la semana primero en su orden correcto y después en orden inverso. Se sigue el mismo modelo para los meses del año. Así medimos la atención sostenida.

4.2.3.4 Pruebas mnésicas

Selective Reminding Test (SRT) (Buschke, 1974). Es una prueba de memoria verbal con la que se obtienen medidas de la memoria verbal inmediata y diferida, de la capacidad de aprendizaje y del rendimiento en pruebas de recuerdo con ayuda fonética inmediata y con ayuda semántica (inmediata y diferida). El SRT consta de cuatro formas paralelas, de las cuales nosotros hemos empleado la “forma 1” para todos los sujetos del estudio, tanto pacientes como sujetos sanos controles. El material que incluye el test es una lista de doce palabras (prueba de recuerdo libre), unas tarjetas con las dos/tres primeras letras de cada palabra (prueba de recuerdo con clave fonética) y otras tarjetas con cuatro palabras: palabra de la lista, sinónimo,

homónimo y palabra no relacionada de ninguna forma con la de la lista (prueba de elección múltiple). El procedimiento de aplicación del test consiste en la lectura, en voz alta y una cada dos segundos, de las doce palabras de la lista por parte del experimentador y seguidamente se pide al sujeto que evoque aquellas que pueda recordar. El experimentador en el segundo ensayo repite de la lista sólo aquellas palabras que no han sido evocadas por el sujeto en el ensayo anterior (de ahí el nombre de selectivo), aunque el sujeto debe recordar la lista completa, es decir, las palabras que el experimentador lee y aquellas que el sujeto recordó en el ensayo anterior (y que no son leídas por el experimentador). Esta operación la realiza a lo largo de los doce ensayos de aprendizaje. Se para la administración de la prueba si el sujeto recuerda la lista completa en tres ensayos consecutivos, o bien en el ensayo número doce. Acto seguido, se lleva a cabo la prueba de recuerdo con clave fonética, es decir, se presenta al sujeto unas tarjetas en las que se dan las dos/tres primeras letras de cada una de las palabras de la lista, en el mismo orden, y el sujeto ha de decir cuál era la palabra de la lista que comenzaba con esas letras. Después, se le presentan unas tarjetas en las que hay cuatro palabras y el sujeto debe decidir cual de las cuatro palabras estaba en la lista que ha aprendido. Finalmente, a los 30 minutos se pide al sujeto que en una evocación libre intente recordar todas las palabras que pueda de la lista anteriormente aprendida y por último se le vuelven a presentar las tarjetas de elección múltiple, dándole las mismas instrucciones que la vez anterior.

Con este test podemos obtener diferentes medidas de la función mnésica (Buschke, 1973; Buschke y Fuld, 1974; Spreen y Struss, 2000; Campo y Morales, 2004). En primer lugar, podemos registrar el número de palabras que han sido recordadas por el sujeto en el primero de los ensayos (*trial 1*) y el número total de palabras recordadas a lo largo de los doce ensayos (*TR, total recall*), que son medidas de la memoria verbal inmediata. Una vez que una palabra ha sido recordada en dos ensayos seguidos entra a formar parte del almacén a largo plazo (*long-term storage, LTS*). Cuando el sujeto recuerda libremente una palabra que estaba en LTS, esa puntuación pasa a formar parte de otro almacén llamado “recuperación a largo plazo” (*long-term retrieval, LTR*). Nuevamente, si el sujeto empieza a recordar de manera consistente en los siguientes ensayos una palabra, esa puntuación va a formar parte del “almacén de recuperación a largo plazo consistente” (*consistent long-term*

retrieval, CLTR) o aprendizaje, ya que contabiliza las palabras aprendidas comenzando en el primer ensayo ininterrumpido y con éxito. Cuando una palabra se recuerda de manera libre y está en LTS, y de repente se falla en su recuerdo libre, esa palabra se contabiliza dentro de otra puntuación en la que se van a reflejar las palabras recordadas al azar (*random long-term retrieval*, RLTR). Esta puntuación se obtiene restando LTR menos CLTR. Una palabra que se ha recordado libremente, pero que no cumple condiciones para formar parte de lo que hemos denominado LTR, se puntúa como recuerdo libre a corto plazo (*short-term recall*, STR). Esta puntuación se obtiene de la resta de TR menos LTR. Además, se obtienen puntuaciones para el número de intrusiones (I), y el recuerdo con claves inmediato (CR, *Cued Recall*), es decir, para el número de palabras que el sujeto recuerda, de manera inmediata, cuando le ayudamos fonéticamente y le presentamos una lámina donde están las tres primeras letras de las palabras que formaban parte de la lista inicial. Finalmente, obtenemos puntuaciones para el ensayo de elección múltiple inmediata y diferida (MC y MC30').

4.2.3.5 Pruebas de medición de las funciones ejecutivas

The Trail Making Test (TMT) (Army individual test Battery, 1944). El TMT es una prueba de papel y lápiz que consta de dos formas A y B. En la parte A, se presenta al sujeto una lámina ejemplo con números del 1 al 8, que están colocados aleatoriamente y se le pide que los una con una línea, de forma correlativa, es decir, el uno con el dos, el dos con el tres, etc. Una vez que el sujeto entiende la instrucción se le da otra lámina con números que van del 1 al 25, también mezclados y se le da la misma instrucción que en la lámina de ejemplo. El experimentador registra el tiempo que el sujeto tarda en llevar a cabo la tarea. La parte A valora velocidad de procesamiento cognitivo simple (Broshek y Barth, 2000).

En la parte B, se le presenta una lámina con números (del 1 al 4) y con letras (de la A a la D), ambos presentados de forma aleatoria y mezclados. Se indica al sujeto que debe unir con una línea, mezclando los números y las letras, y ambos siguiendo su orden natural (numérico y alfabético), es decir: de número a letra y de letra a número (1-A-2-B, etc.). Una vez que el sujeto entiende la instrucción se le da otra lámina con números (del 1 al 13) y letras (de la A a la L), también mezclados, y

se le da la misma instrucción que la vez anterior. Se registra el tiempo de ejecución. La parte B evalúa la velocidad de procesamiento cognitivo complejo y la flexibilidad mental (Broshek y Barth, 2000).

En general la prueba nos permite obtener diferentes medidas relacionadas con las funciones ejecutivas como: flexibilidad mental, cambio atencional, capacidad de llevar a cabo un plan de acción, manejar acciones simultáneas, etc.

Finalmente, es preciso comentar que es una prueba muy influenciada por el nivel cultural y la edad.

Test de palabras y colores de Stroop (Spring y Strauss, 1998). Esta prueba es una de las más empleadas, tanto en la psicología experimental como en la neuropsicología clínica, para la medición de las funciones ejecutivas (Spring y Strauss, 1998) así como de la atención selectiva y focalizada (Ponsford, 2000). Aunque existen múltiples versiones desarrolladas a partir del paradigma de Stroop (1935), nosotros hemos empleado en este estudio “la versión Victoria” (Regard, 1981 en Spring y Strauss, 1998), por su fácil y breve administración. Esta versión, está formada por tres láminas que se aplican siempre en el mismo orden. La primera de ellas (“*dots*”/“puntos”), contiene veinticuatro puntos de colores (verde, azul, rojo y amarillo en diferentes combinaciones), distribuidos en cuatro columnas de una manera pseudo-aleatoria. El sujeto ha de ir nombrando el color de cada punto, por columnas y empezando siempre por el primer punto, lo más deprisa que pueda y sin saltarse ninguno. Una vez acaba, se registra el tiempo que éste tarda en llevar a cabo la tarea encomendada. Esta lámina se considera la basal y permite medir un rendimiento general de velocidad y seguimiento visual (Spreen y Strauss, 1998). La segunda lámina (“*words*”/“palabras”) se aplica inmediatamente después de la primera. En ella, y distribuidas de la misma manera que en la lámina anterior, aparecen escritas unas palabras (“para, duro, con y tras”) en tinta de diferentes colores (rojo, azul, verde y amarillo). Se pide al sujeto que nombre el color de la tinta con la que están escritas las palabras, ignorado lo que dice la palabra. En este caso el sujeto ha de inhibir la vía léxica por la visual. Igualmente, se pide que lo ejecute de la

manera más rápida posible y de arriba abajo y de izquierda a derecha. Una vez terminado se apunta el tiempo que tarda en llevar a cabo la tarea. En caso de que el sujeto cometa algún error y por ejemplo lea la palabra, si no lo corrige él, se le corrige inmediatamente y se le dice que recuerde que tiene que decir el color de la tinta y no leer la palabra. Finalmente y acto seguido se le presenta al sujeto la tercera de la láminas (“*colors*”/“colores”) en la que aparecen los nombres de los colores escritos en diferente tinta a la del color que se lee, por ejemplo la palabra escrita es “rojo” y aparece escrita con tinta verde. En este caso, se le da la instrucción al sujeto de que no lea la palabra escrita sino que diga el color de la tinta con la que está escrita la palabra. Esta última condición, representa el nivel máximo de interferencia. Igual que en los dos casos anteriores se registra el tiempo que tarda el sujeto en completar la lámina y en caso de error se corrige al sujeto (Spreen y Strauss, 1998).

Las puntuaciones que se pueden registrar son por una parte el tiempo de la condición “c”, puesto que es el que nos ofrece el mayor grado de interferencia y nos permite obtener medidas de flexibilidad mental. Además se pueden calcular dos índices de interferencia, el primero de ellos se obtendría restando del tiempo que el sujeto emplea en la parte “c”, el tiempo que tarda en la parte “d”, o bien dividiendo el tiempo de la parte “c” entre el tiempo de la parte “d” (ratio) (Spreen y Strauss, 1998; Groth-Marnat, 2000).

FAS Test de Fluidez Verbal (Spreen y Benton, 1969, 1977). Aplicamos la modalidad fonológica y la semántica. En la primera de ellas, pedimos al sujeto que en un minuto de tiempo diga todas las palabras que se le ocurran que empiecen por la letra “F”, sin que incluya nombres propios ni derivados de una palabra ya dicha. Se repite la instrucción para las letras “A” y “S”. En la modalidad semántica se le da al sujeto también un minuto de tiempo para que nombre animales (de mar, tierra o aire).

En este apartado, es importante señalar, que aunque el FAS puede ser considerada como una prueba de lenguaje, también nos aporta mucha información sobre funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información. Por este motivo, en la descripción de la prueba y en el análisis de los resultados, la incluiremos dentro del apartado del análisis de las funciones ejecutivas.

Subtest de Dígitos de la Escala de Wechsler (Wechsler, 1972). Consta de dos modalidades: orden directo y orden inverso. Cada uno de ellas consiste en siete pares de secuencias de números aleatorios que son leídas en voz alta, por el experimentador a razón de uno por segundo. La tarea del sujeto consiste en repetir cada secuencia en el mismo orden (dígitos en orden directo) o de forma inversa (dígitos en orden inverso). En el primer caso, dígitos en orden directo, la secuencia oscila de tres a nueve dígitos, mientras que en el segundo, dígitos en orden inverso, la secuencia varía de dos a ocho números.

La prueba nos permite obtener medidas de la memoria de trabajo, así como de la atención sostenida o concentración y de la flexibilidad mental. Mientras que la prueba de dígitos en orden directo parece tener básicamente un componente de atención sostenida, el test de dígitos en orden inverso implica además de una atención sostenida, el control atencional de la memoria de trabajo. El cambio de una condición (directa, en el mismo orden en que se leen los números) a otra (inversa, en sentido contrario) indica la flexibilidad mental del sujeto al cambio en función de las demandas ambientales (Broshek y Barth, 2000).

La puntuación en cada una de las pruebas del span de dígitos es igual al número de dígitos de la serie mas larga repetida sin error (nueve y ocho, respectivamente). Si bien Wechsler (1981) propuso una puntuación total como resultado de la combinación de ambas puntuaciones (dígitos en orden directo e inverso), también se pueden emplear por separado.

The Corsi Block-Tapping Task (Corsi, 1972). Esta prueba ha sido ampliamente utilizada, como medida de la memoria visuoespacial a corto plazo, tanto en la práctica clínica como en la investigación experimental (Kessels *et al.*, 2000). Es una prueba de fácil y sencilla aplicación y corrección. El test está compuesto por nueve cubos (30 X 30 X 30 mm) y un tablero (225 X 205 mm). Los cubos tienen un número en una de las caras, que se coloca mirando al experimentador, y enfrente se sienta el sujeto. El experimentador señala los cubos (los cuales representan un número del 1 al 9) con su dedo índice, aproximadamente uno por segundo y de acuerdo a una secuencia fijada y después le dice al sujeto que una vez él acabe, repita la secuencia. El test acaba cuando el sujeto falla dos secuencias seguidas de

igual longitud. La puntuación total se obtiene de la última secuencia realizada correctamente.

Subtest de Semejanzas de la Escala de Wechsler (Wechsler, 1972): la prueba está formada por trece ítems en cada uno de los cuales hay un par de palabras conceptualmente relacionadas. Leemos al sujeto el par de palabras y éste tiene que encontrar la relación que existe entre ellas, en qué se parecen, qué son, etc. Cada una de las respuestas se valora con dos puntos, uno ó cero, en función de si la respuesta expresa la semejanza esencial entre los dos términos, si se emparejan en función de una propiedad común o si se da una respuesta demasiado general. La prueba se para cuando el sujeto comete cuatro fallos seguidos. Con esta prueba medimos pensamiento abstracto y la capacidad de abstracción del sujeto.

4.2.3.6 Prueba de lenguaje

Test de Denominación de Boston (Goodglas y Kaplan, 1987): presentamos al sujeto una serie de láminas donde aparecen unos dibujos. El sujeto debe decir qué representa el dibujo. De acuerdo a las instrucciones, comenzamos por el dibujo nº 30 y seguimos hasta el último dibujo, el nº 60. En el caso de que el sujeto sepa qué es el dibujo pero no pueda denominarlo, le damos una clave semántica, es decir, le decimos qué tipo de cosa es, para qué sirve, dónde podemos encontrar esa cosa, etc. En caso de que el sujeto tampoco pueda responder correctamente, procedemos a darle una clave fonética (damos las dos/tres primeras letras de la palabra que representa al dibujo). Puntuamos con 1 punto cuando el sujeto denomina libremente y cuando lo hace con una clave semántica, y con 0 puntos en la condición de clave fonética.

4.2.3.7 Prueba de valoración de la capacidad visuoespacial

Subtest de Cubos de la Escala de Wechsler (Wechsler, 1972): la prueba está formada por diez tarjetas y nueve cubos. En las láminas, aparecen dibujados unas figuras, que se realizan con los cubos. Los cubos son todos iguales, tienen dos caras blancas, dos rojas y dos mitad blancas y mitad rojas. Damos al sujeto los cubos y le pedimos que intente reproducir la figura de la lámina. Se toma el tiempo que el sujeto tarda en realizar las figuras. Las figuras aumentan en dificultad, de tal forma que al principio

se realizan con solo cuatro cubos y a partir de la lámina siete con los nueve cubos. La prueba se interrumpe ante tres fracasos seguidos del sujeto. Esta prueba nos permite medir la capacidad visuoespacial del sujeto.

4.3 Procedimiento

Los sujetos (como ya se comentó en el apartado de descripción de la muestra), fueron derivados del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Salamanca y de la Sección de Neurología del Hospital del Río Hortega de Valladolid. Todos los pacientes, fueron evaluados en las mismas condiciones de luz, temperatura y sonoridad.

La valoración de los pacientes de Salamanca se realizó en la “Unidad de Demencias” del Hospital Universitario de Salamanca y los para la valoración de los pacientes de Valladolid, nos trasladamos allí.

Previamente a la citación de los pacientes realizamos una labor de revisión de historias clínicas para recoger los datos clínicos de cada paciente y así, evitar que la primera de las entrevistas con el sujeto fuera demasiado extensa.

Tanto con los pacientes procedentes de Salamanca como con los de Valladolid se sigue el mismo procedimiento en lo que a la valoración cognitiva se refiere; pero con alguna diferencia en la aplicación de las escalas de depresión, ansiedad, en el MSFC y en la firma del consentimiento informado.

Con cada uno de los pacientes se realizan dos entrevistas.

En primera de ellas, se le explica al paciente (y al acompañante) el estudio que se va a llevar a cabo, en qué consiste, cuáles son los objetivos y que en todo momento se le proporcionará toda la información que precise. Después, se realiza una breve entrevista clínica, se explora cómo se encuentra en ese momento el paciente y se valora el grado de funcionalidad actual del paciente. La entrevista clínica y la prueba de la EDSS, son realizadas por médicos neurólogos (Dr. Jesús Cacho Gutiérrez en Salamanca y el Dr. Wadih Bowakim-Dib en Valladolid). Los pacientes de Salamanca firman el consentimiento informado y se les aplica, también en esta sesión, la MSFC (por una persona previamente entrenada) y las escalas de depresión y ansiedad. Para la realización de las escalas autoaplicadas, pedimos al

sujeto que entre en otro consultorio y que él solo y tranquilamente vaya contestando a cada uno de los ítems de las diferentes escalas. Si en algún momento, el paciente tiene alguna duda (de cómo contestar o de qué significa algún ítem de las escalas), se la resolveremos en ese momento.

Al finalizar la sesión, se da cita al paciente para la siguiente sesión, que en ningún caso excedió de una semana desde la valoración de la funcionalidad.

La segunda sesión se dividió en dos partes, cada una de ellas con un tiempo de 50 minutos. En los pacientes de Valladolid en primer lugar se les lee y firman el consentimiento informado y se comienza la sesión aplicando el MSFC. Acto seguido, y ya para todos los pacientes igual, se administran las pruebas de cribado cognitivo (MMSE, TR), la batería DRS-2 y el TAP. Después, comenzamos con los ensayos inmediatos de la prueba de memoria verbal (SRT): en primer lugar la prueba de recuerdo libre, después el recuerdo con clave fonética y finalmente la prueba de elección múltiple. A continuación, se intercalan pruebas de atención y funciones ejecutivas y se realiza un descanso de 15 minutos. En la segunda parte de la sesión, se realiza en primer lugar el recuerdo libre diferido de la prueba de memoria verbal (SRT) y también el recuerdo diferido de elección múltiple. Finalmente, acabamos la sesión realizando las pruebas de memoria restantes, evaluando las capacidades visuoespaciales y el lenguaje. En el caso de los pacientes de Valladolid, les permitimos llevarse las escalas autoaplicadas a casa para que las conteste y que luego las entregue en la consulta. Se hace hincapié en que las escalas las debe contestar él solo y que por supuesto los resultados son anónimos.

Con los sujetos que forman parte del grupo control se realiza una única entrevista. En primer lugar se le explica brevemente el estudio y se les realiza una serie de preguntas acerca de su estado de salud general (antecedentes personales y familiares, tratamientos, etc). Se firma el consentimiento informado y se comienza con la valoración cognitiva (siguiendo el mismo orden que en el caso de los pacientes). Una vez terminada el sujeto, en una habitación aparte, contesta las escalas de depresión y ansiedad.

4.4 Análisis estadístico

Con los datos obtenidos hemos realizado los siguientes análisis estadísticos:

- 1- Cálculo de medias y desviaciones típicas para cada una de las medidas: variables sociodemográficas, inteligencia premórbida, pruebas de rastreo cognitivo, atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, capacidad visuoespacial, estado de ánimo (ansiedad y depresión) y variables clínicas (años de evolución, número de brotes, grado funcionalidad).
- 2- Calculamos la prueba T de Student, para estudiar si existen diferencias estadísticamente significativas o no entre los dos grupos de estudio en relación a las diferentes variables estudiadas. Antes de llevar a cabo la prueba T de Student, comprobamos que las variables a estudiar cumplen los criterios de aplicación de esta prueba paramétrica (normalidad, homocedasticidad - Prueba de Levene- y datos cuantitativos). Para aquellas medidas que no cumplen el criterio de homocedasticidad (Levene no interpretable ($p < .05$), hallamos la prueba no paramétrica, la U de Mann-Whitney.
- 3- Para datos cualitativos aplicamos la prueba ji-cuadrado
- 4- Cálculo de las puntuaciones z de cada una de las variables estudiadas en el grupo EM para establecer el perfil de deterioro. Para hacer la transformación de las puntuaciones obtenidas en las diferentes pruebas por los sujetos diagnosticados de EM a puntuaciones z , empleamos la puntuación media y la desviación típica que los sujetos SC obtienen en esas mismas pruebas. De esta forma, a la puntuación media que obtienen los pacientes EM en cada una de las pruebas le restamos la media que obtienen los sujetos SC en esa misma prueba y el resultado lo dividimos entre la desviación típica de los sujetos SC en dicha prueba.
- 5- Para el cálculo del número de sujetos diagnosticados de EM, deteriorados en cada variable cognitiva, hallamos un punto de corte empleando la media $\pm 1,5$ desviaciones típicas (DT) de los sujetos del grupo SC. En aquellas pruebas donde una menor puntuación implica un mayor deterioro, el punto de corte se

calculará restando a la media, 1,5 desviaciones típicas. Se considerará que el rendimiento de los pacientes EM estará deteriorado en todos aquellos sujetos que obtengan una puntuación igual o menor a la del punto de corte. En aquellas pruebas donde una mayor puntuación implica un mayor deterioro, el punto de corte se calculará sumando a la media, 1,5 desviaciones típicas. Se considerará que el rendimiento de los pacientes EM estará deteriorado en todos aquellos sujetos que obtengan una puntuación igual o mayor a la del punto de corte.

- 6- Para comparaciones entre más de dos grupos aplicamos la prueba de Kruskal-Wallis. En comparaciones múltiples de los grupos estratificados, comparaciones dos a dos, aplicamos la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para reducir el error cometido por las múltiples comparaciones realizamos el ajuste Bonferroni, que consiste en dividir la significación ($p < .05$) entre el número de grupos. Ese nuevo valor será la significación de referencia sobre la que diremos si existen o no diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones.
- 7- Análisis de Regresión lineal, para estudiar el grado en que las variables clínicas (grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes) y del estado de ánimo (depresión) nos predicen puntuaciones en las diferentes áreas de la función cognitiva estudiadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y capacidad visuoespacial/visuoconstrucción).
- 8- Estudios de Correlación entre las variables clínicas, estado de ánimo y cognitivas estudiadas. Para ello, hallamos el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

4.5 Soporte informático

Los datos obtenidos de las pruebas aplicadas a los participantes del estudio, así como sus datos personales y datos sociodemográficos, se han introducido en el paquete estadístico SPSS, en su versión 15.0 para el análisis estadístico de los mismos. Se han empleado las herramientas de “hoja de cálculo”, “procesador de

texto” y “presentación” del programa OpenOffice en su versión 2.4, para: las representaciones gráficas, elaboración de tablas y figuras, redacción de la tesis y la presentación del trabajo. Todo el proceso de elaboración escrita de la investigación se ha llevado a cabo en un ordenador personal tipo portátil de la marca Dell, Intel Atom, procesador 1,7 GHz y 1 GB de RAM.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

5.1 Análisis de las variables sociodemográficas

Los grupos de estudio, SC y EM, están equiparados en sexo, edad y nivel de escolaridad, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dichas variables (véase tabla 2).

Tabla 2. Datos sociodemográficos y prueba de nivel intelectual premórbido

	SC	EM	t(g.l)	χ^2 (g.l)	p
EDAD	40,63±10,05	38,84±10,00	-1,020 (129)		NS
SEXO (V/M)	21/41	21/48		0,177 (1)	NS
TAP (ACIERTOS)	23,38±3,77	22,67±5,18	-,883 (128)		NS

TAP: Test de Acentuación de Palabras
Nivel de significación $\alpha < .05$

5.2 Análisis de las pruebas de cribado cognitivo (MMSE y TR) y de la batería DRS-2

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes EM y los sujetos del grupo SC en las prueba de cribado MMSE y en al condición de copia del TR (TRC). Además también observamos estas diferencias en las subescalas atencional (A), iniciación/perseveración (I/P) y mnésica (M) de la DRS-2, así como en la puntuación total de dicha escala. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en TRO ni en las subescalas de construcción (CS) y conceptualización (CP) de la DRS-2 (tabla 3).

Tabla 3. Análisis estadístico de las pruebas de cribado MMSE, TRO y la batería DRS-2 (subescalas y puntuación total)

	SC	EM	t(g.l)	p
MMSE	29,84±0,41	28,60±1,72	-5,472 (129)	$p < .001$
TRO	9,62±1,37	9,20±1,88	-1,441 (129)	NS
TRC	9,96±0,14	9,69±0,92	-2,298 (129)	$p = .023$
DRS-2 (A)	36,87±0,38	36,23±1,28	-3,767 (129)	$p < .001$
DRS-2 (I/P)	36,75±0,90	35,61±2,92	-2,973 (129)	$p = .004$
DRS-2 (CS)	6,00±0,00	5,92±0,31	-1,826 (129)	NS
DRS-2 (CP)	37,98±1,43	38,04±1,55	0,227 (129)	NS
DRS-2 (M)	25,00±0,00	24,34±1,56	-3,289 (129)	$p = .001$
DRS-2 (TOT)	142,61±1,96	140,04 ±5,40	-3,540 (129)	$p = .001$

MMSE: Mini Mental State Examination. TRO: Test del reloj (orden). TRC: Test del reloj (copia). DRS-2 (A): Dementia Rating Scale subescala atencional. DRS-2 (I/P): Dementia Rating Scale subescala iniciación/perseveración. DRS-2 (CS): Dementia Rating Scale subescala construcción. DRS-2 (CP): Dementia Rating Scale subescala conceptualización. DRS-2 (M): Dementia Rating Scale subescala de memoria. DRS-2 (TOT): Dementia Rating Scale puntuación total.
Nivel de significación $\alpha < .05$

5.3 Análisis las pruebas atencionales (tabla 4)

En las pruebas que miden atención hemos obtenido los siguientes resultados: existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en todas las pruebas aplicadas, es decir, PASAT, SDMT, Test de la “A” y en Secuencias automáticas (meses).

En la prueba Secuencias automáticas (días de la semana), todos los sujetos del estudio (EM y SC) realizan correctamente la prueba, por tanto, al ser una constante no se puede realizar una comparación entre los grupos.

Tabla 4. Análisis estadístico de las pruebas atencionales

	SC	EM	t(g.l)	χ^2 (g.l)	p
PASAT	48,30±9,61	38,03±13,07	-5,020 (127)		p< .001
SDMT	50,34±13,63	35,18±13,06	-6,476 (128)		p< .001
TEST DE LA “A” (ERRORES OMISIÓN)	0,00±0,00	9,69±0,92	2,023 (129)		p=.045
TEST DE LA “A” (ERRORES CONFUSIÓN)	0,00±0,00	36,23±1,28	3,585 (129)		p< .001
SEC. AUTOM (D) (BIEN/MAL)	(62/0)	(69/0)			
SEC. AUTOM (M) (BIEN/MAL)	(62/0)	(59/10)		9,728 (1)	p=.002

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test. SDMT: Symbol Digit Modalities Test. SEC. AUTOM (D): Secuencias automáticas, días de la semana. SEC. AUTOM (M): Secuencias automáticas, meses del año.

Nivel de significación $\alpha < .05$

5.4 Análisis las pruebas de memoria

Al analizar los datos correspondientes a la función mnésica nos encontramos con diferentes resultados.

En primer lugar, y como podemos observar en la tabla 5, existen diferencias estadísticamente significativas entre EM y SC en prácticamente todas las medidas de memoria estudiadas a través del SRT. Concretamente, existen diferencias estadísticamente significativas en el número total de palabras recordadas por los sujetos, tanto en la prueba inmediata (TR), como en la diferida (TR 30'), en el número palabras que pasan a formar parte del almacén a largo plazo (LTS) y del de recuperación consistente a largo plazo o aprendizaje (CLTR), en el número de palabras recordadas al azar (RLTR), en el número de intrusiones (I) y en el número de palabras recordadas con ayuda fonética en la prueba inmediata (CR). Sin embargo, tras el análisis de los resultados, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en el resto de las medidas del SRT, es decir, en el número de palabras que han sido recordadas en el primer ensayo (TRIAL 1), en el almacén de recuerdo libre a corto plazo (STR) y en la prueba de elección múltiple inmediata (MC).

Tabla 5. Análisis estadístico de las pruebas mnésicas

	SC	EM	t(g.l)	p
SRT (TRIAL 1)	5,37±1,65	4,99±1,72	-1,305 (129)	NS
SRT (TR)	118,48±43,49	101,87±18,26	-2,902 (129)	p=.004
SRT (LTS)	105,52±24,63	93,52±26,23	-2,690 (129)	p=.008
SRT (LTR)	98,95±26,73	83,30±27,86	-3,272(129)	p=.001
SRT (CLTR)	80,21±36,89	55,47±32,73	-4,248 (129)	p< .001
SRT (RLTR)	18,69±11,96	27,86±12,82	4,215 (129)	p< .001
SRT (STR)	19,45±37,63	17,78±10,62	-0,353 (129)	NS
SRT (I)	0,59±1,54	2,61±4,95	3,068 (129)	p=.003
SRT (CR)	11,02±1,34	10,19±1,79	-2,968 (129)	p=.004
SRT (MC)	11,94±0,25	11,79±0,58	-1,732 (129)	NS
SRT (TR30')	10,06±2,16	8,25±2,87	-4,061 (129)	p< .001
SRT (MC30')	11,93±0,25	11,65±0,80	-2,671 (129)	p=.009

SRT (Trial 1): Selective Reminding Test (ensayo 1). SRT (TR): Selective Reminding Test (total recall). SRT (LTS): Selective Reminding Test (long-term storage). SRT (LTR): Selective Reminding Test (long-term retrieval). SRT (CLTR): Selective Reminding Test (consistent long-term retrieval). SRT (RLTR): Selective Reminding Test (random long-term retrieval). SRT (STR): Selective Reminding Test (short-term recall). SRT (I): Selective Reminding Test (intrusions). SRT (CR): Selective Reminding Test (Cue recall). SRT (MC): Selective Reminding Test (multiple choice). SRT (TR 30'): Selective Reminding Test (total recall pasados 30 minutos). SRT (MC 30'): Selective Reminding Test (multiple choice a los 30 minutos)

Nivel de significación $\alpha < .05$

5.5 Análisis las pruebas de medición de las funciones ejecutivas

Según observamos en la tabla 6, los pacientes y los SC difieren de manera significativa en ambas partes del TMT así como en las medidas del STROOP, excepto en el índice de interferencia. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las pruebas de fluidez verbal, fonética y semántica, y en la prueba de semejanzas.

Tabla 6. Análisis estadístico de las pruebas de funciones ejecutivas

	SC	EM	t(g.l)	p
TMT (A)	30,16±10,11	48,65±28,63	4,822 (129)	$p < .001$
TMT(B)	72,13±36,22	127,16±93,56	4,347 (129)	$p < .001$
STROOP (D)	12,09±3,06	14,59±5,34	3,237 (129)	$p = .002$
STROOP (W)	14,50±3,79	16,71±5,87	2,527 (129)	$p = .013$
STROOP (C)	23,21±7,55	27,03±11,47	2,223 (129)	$p = .028$
STROOP (C/D)	1,92±0,47	1,87±0,53	0,941 (129)	NS
FLUIDEZ (FONÉTICA)	38,11±8,29	32,54±11,41	-3,157 (128)	$p = .002$
FLUIDEZ (SEMÁNTICA)	21,56±5,51	17,81±6,40	-3,567 (128)	$p = .001$
DÍGITOS (D)	6,55±1,14	6,10±1,30	-2,074 (129)	$p = .040$
DÍGITOS (I)	4,55±0,89	4,06±0,94	-3,047 (129)	$p = .045$
CORSI	5,50±0,76	4,91±1,01	-3,718 (129)	$p < .001$
SEMEJANZAS	21,52±3,38	19,79±4,13	-2,591 (129)	$p = .011$

TMT (A): Trail Making Test (parte A). TMT (B): Trail Making Test (parte B). STROOP (D): STROOP (dots). STROOP (W): STROOP (words). STROOP (C): STROOP (colors). DIGITOS (D): dígitos (directo). DIGITOS (I): dígitos (inverso). Nivel de significación $\alpha < .05$

En cuanto a las medidas de la memoria de trabajo, según los resultados, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de memoria de trabajo tanto verbal (DIGITOS I) como visual (CORSI).

5.6 Análisis del lenguaje y de la visuopercepción

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en el lenguaje (denominación) y en las habilidades visuoperceptivas (tabla 7).

Tabla 7. Análisis estadístico del lenguaje y de la visuopercepción

	SC	EM	t(g.l)	p
TEST DE BOSTON	56,59±2,87	53,98±4,86	-3,688 (128)	$p < .001$
CUBOS	38,05±6,81	30,31±8,67	-5,546 (125)	$p < .001$

Nivel de significación $\alpha < .05$

5.7 Perfil de deterioro cognitivo

Con la exploración neuropsicológica realizada, obtuvimos una serie importante de datos que nos permitieron confirmar la existencia de deterioro cognitivo en los pacientes de la muestra. Además pudimos establecer el perfil clínico de las capacidades alteradas.

Para el cálculo del perfil de deterioro, elegimos las pruebas neuropsicológicas, que mejor representan las diferentes áreas de la función cognitiva que hemos medido a lo largo del estudio.

De esta forma, como medida que represente la capacidad atencional hemos el SDMT. En cuanto a la memoria, hemos seleccionado medidas que representen diferentes aspectos de la capacidad mnésica. Así, medimos la memoria verbal inmediata (TR) y diferida (TR30'), el aprendizaje (CLTR), la ayuda con clave fonética (CR) y la elección múltiple inmediata (MC) y diferida (MC30'). Para la memoria de trabajo verbal hemos seleccionado la prueba de Dígitos (I) y para la visual el Test de Corsi. Como medida representativa de las funciones ejecutivas, hemos tomado la puntuación del TMT (B). Finalmente, incluimos la medida del Test de Boston para el lenguaje y Cubos para la habilidad visuoconstructiva.

Todas las puntuaciones medias obtenidas por los pacientes, las hemos pasado a puntuaciones z , para que todas ellas estén en una misma escala de medida y así poder compararlas. Las diferentes puntuaciones z obtenidas por los pacientes se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Puntuaciones z en las diferentes pruebas cognitivas seleccionadas

	z
SDMT	-1,11
SRT (TR)	-0,38
SRT (TR30')	-0,84
SRT (CLTR)	-0,73
SRT (CR)	-0,62
SRT (MC)	-0,56
SRT (MC30')	-1,16
DÍGITOS (I)	-0,54
CORSI	-0,78
TMT (B)	1,52
TEST DE BOSTON	-0,91
CUBOS	-1,14

SDMT: Symbol digit modalities test. SRT (TR): Selective Reminding Test (total recall). SRT (TR 30'): Selective Reminding Test (total recall pasados 30 minutos). SRT (CLTR): Selective Reminding Test (consistent long-term retrieval). SRT (CR): Selective Reminding Test (Cue recall). SRT (MC): Selective Reminding Test (multiple choice). SRT (MC 30'): Selective Reminding Test (multiple choice a los 30 minutos). DÍGITOS (I): dígitos (inverso). TMT (B): Trail Making Test (parteB).

Las puntuaciones z , nos indican la distancia en desviaciones típicas con respecto a la puntuación media del grupo. Cuanto más se aleje una puntuación z de la media (recordemos que la media en puntuaciones z es igual a 0), mayor deterioro con respecto a la media que obtienen los sujetos del grupo SC en esa misma prueba. En este caso, vemos como la puntuación que más se aleja del valor cero es el TMT(B), seguido de SRT (MC30'), CUBOS, SDMT, Test de BOSTON, SRT (TR30'), CORSI, SRT (CLTR), SRT (CR), SRT (MC), DÍGITOS (I) y finalmente SRT (TR).

A continuación, hemos calculado el número de sujetos que presentan deterioro en cada una de las pruebas seleccionadas anteriormente, cuando sus resultados son comparados con las del grupo de sujetos SC de referencia. Los resultados los mostramos en la figura 1.

Cuando estudiamos la atención, observamos que 24 pacientes obtienen una puntuación por debajo del punto de corte (media -1,5 DT del grupo SC).

En memoria, no existe ningún paciente cuyos resultados estén por debajo del punto de corte en lo que a la memoria verbal inmediata se refiere (SRT-TR-). Por otra parte, 19 pacientes puntúan por debajo del punto de corte en la memoria diferida (SRT- TR30'-), 16 en aprendizaje (SRT- CLTR-), 22 en recuerdo con clave fonética inmediata (SRT- CR-), 9 en la prueba de elección múltiple en la modalidad inmediata (SRT-MC-) y 15 en la diferida (SRT-MC30'-).

En la prueba de funciones ejecutivas (TMT parte B) 23 pacientes están deteriorados al igual que en la prueba de lenguaje (BOSTON) y finalmente en la prueba de visuconstrucción son 14 los pacientes que están por debajo del punto de corte.

En cuanto a las pruebas de memoria de trabajo, observamos que 20 pacientes están por debajo del punto de corte en la prueba de DIGITOS (I) y 21 en el CORSI.

Figura 1. Número de pacientes con EM deteriorados por áreas. Atención (SDMT), memoria verbal libre inmediata (SRT-TR-) y diferida (SRT-TR30'-), aprendizaje (SRT-CLTR-), ayuda con clave fonética (SRT-CR-), elección múltiple inmediata (SRT-MC-) y diferida (SRT-MC30'-), memoria de trabajo DIGITOS (I) Y CORSI, funciones ejecutivas (TMT B), lenguaje (BOSTON) y visuconstrucción (CUBOS)

5.8 Análisis del estado de ánimo

En este apartado hemos analizado la variable el estado de ánimo (depresión), y si existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y los controles en esta variable y en relación a la función cognitiva.

A continuación hemos estudiado el rendimiento en las diferentes pruebas de medición de la función cognitiva aplicadas (cribado cognitivo, atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción) en los grupos SC, EM con depresión y EM sin depresión.

Para establecer los grupos EM con y sin depresión hemos empleado la puntuación 23 de la CMDI (subescala humor), de tal forma que todos los pacientes EM con una puntuación igual o superior a 23 forman parte del subgrupo EM con depresión y los que obtienen una puntuación menor a 23 forman parte del subgrupo EM sin depresión.

Como vemos en la tabla 9, existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, EM y SC, en cuanto a la variable depresión.

Tabla 9. Datos del estado de ánimo

	SC	EM	t(g.l)	p
CMDI (HUMOR)	13,88±3,64	19,38±7,13	5,435 (125)	p< .001

CMDI (HUMOR): Chicago Multiscale Depression Inventory (subescala humor)
Nivel de significación. $\alpha < .05$

En la tabla 10 analizamos los descriptivos de los grupos EM con y sin depresión en las diferentes variables clínicas estudiadas: grado de discapacidad, años de evolución y número de brotes. Como podemos ver en la tabla, tan sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos EM con y sin depresión en las variables número de brotes, subescalas intestinal/vesical y cognitiva de la EDSS y en la subescala de paseo de la MSFC. En el resto de las variables

analizadas no existen diferencias estadísticamente significativas, aunque conviene señalar que en las puntuaciones EDSS total ($P = .056$) y MSFC total ($P = .054$) la probabilidad es marginal.

Tabla 10. Análisis estadístico de los descriptivos en EM con y sin depresión

	EM (sin depresión)	EM (con depresión)	t(g.l)	p
N	48	21		
EDAD	37,46±10,126	42,00±8,82	-1,762 (67)	NS
BROTES	4,20±2,58	5,76±3,49	-2,074 (66)	$P = .042$
AÑOS DE EVOLUCIÓN	8,26±5,08	11,29±8,55	-1,835 (66)	NS
EDSS (P)	1,26±1,15	1,57±1,22	-0,851 (47)	NS
EDSS (C)	0,71±0,96	0,71±1,07	0,000 (47)	NS
EDSS (TC)	0,60±0,95	0,71±0,99	-0,377 (47)	NS
EDSS (S)	0,54±0,78	0,64±0,74	-0,410 (47)	NS
EDSS (V)	0,09±0,28	0,07±0,27	0,162 (47)	NS
EDSS (I/V)	0,23±0,49	0,64±0,84	-2,154 (47)	$P = .036$
EDSS (COG)	0,06±0,24	0,36±0,63	-2,411 (47)	$P = .018$
EDSS (O)	0,00±0,00	0,00±0,00		
EDSS (TOTAL)	1,76±1,08	2,29±0,92	-1,947 (67)	NS
INDICE DE PROGRESIÓN	0,30±0,32	0,43±0,75	-1,027 (66)	NS
MSFC (z TWT)	0,31±0,21	0,10±0,36	3,071 (67)	$P = .003$
MSFC (z 9-HPT)	0,15±0,91	-0,27±0,90	1,762 (67)	NS
MSFC (z PASAT)	-0,49±1,05	-0,75±1,12	0,938 (67)	NS
MSFC (z TOTAL)	-0,01±0,59	-0,32±0,61	1,961 (67)	NS

EDSS (P): Expanded Disability Status Scale (función piramidal). EDSS (C): Expanded Disability Status Scale (función cerebelosa). EDSS (TC): Expanded Disability Status Scale (función de tronco cerebral). EDSS (S): Expanded Disability Status Scale (función sensitiva). EDSS (V): Expanded Disability Status Scale (función visual). EDSS (I/V): Expanded Disability Status Scale (función intestinal/vesical). EDSS (COG): Expanded Disability Status Scale (función cognitiva). EDSS (O): Expanded Disability Status Scale (otras funciones). MSFC (TWT): Multiple Sclerosis Functional Composite (Timed Walk Test). MSFC (9-HPT, MD): Multiple Sclerosis Functional Composite (9-Hole Peg Test, mano dominante). MSFC (9-HPT, MND): Multiple Sclerosis Functional Composite (9-Hole Peg Test, mano no dominante). MSFC (PASAT): Multiple Sclerosis Functional Composite (Paced Auditory Serial Addition Test)

Nivel de significación. $\alpha < .05$

A continuación, analizamos el rendimiento de los grupos SC, EM con y sin depresión en las variables cognitivas estudiadas. Los resultados obtenidos en las pruebas de cribado cognitivo se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Análisis estadístico de las pruebas de cribado cognitivo, en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)

	SC	EM (sin depresión)	EM (con depresión)	F (g.l)	<i>p</i>	<i>p</i> < .05*
MMSE	29,19±1,42	28,79±1,73	28,19±1,69	16,864 (2)	<i>p</i> < .001	a,b
TRO	9,62±1,34	9,42±1,96	8,71±1,63	2,380 (2)	<i>NS</i>	
TRC	9,96±0,14	9,76±0,61	9,52±1,40	3,561 (2)	<i>p</i> = .034	b
DRS-2 (A)	36,87±0,38	36,27±1,22	36,14±1,46	7,180 (2)	<i>p</i> = .005 <i>p</i> = .011	a b
DRS-2 (I/P)	36,76±0,90	35,97±2,51	34,76±3,62	6,818 (2)	<i>p</i> = .001	b
DRS-2 (CS)	6,00±0,00	5,94±0,24	5,90±0,44	1,809 (2)	<i>NS</i>	
DRS-2 (CP)	38,00±1,43	38,06±1,59	38,00±1,43	0,038 (2)	<i>NS</i>	
DRS-2 (M)	25,00±0,00	24,52±1,15	23,95±2,22	7,401 (2)	<i>p</i> = .001	b
DRS-2 (TOT)	142,61±1,96	140,79±5,07	138,33±5,86	9,125 (2)	<i>p</i> < .001	b

MMSE: Mini Mental State Examination. TRO: Test del reloj (orden). TRC: Test del reloj (copia). DRS-2 (A): Dementia Rating Scale subescala atencional. DRS-2 (I/P): Dementia Rating Scale subescala iniciación/perseveración. DRS-2 (CS): Dementia Rating Scale subescala construcción. DRS-2 (CP): Dementia Rating Scale subescala conceptualización. DRS-2 (M): Dementia Rating Scale subescala de memoria. DRS-2 (TOT): Dementia Rating Scale puntuación total.

Nivel de significación α < .05

* indica la significación de *p* < .05 después del ajuste Bonferroni

a, comparación SC y EM (sin depresión)

b, comparación SC y EM (con depresión)

c, comparación EM (sin depresión) y EM (con depresión)

Como se puede observar en la tabla 11, existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos del grupo SC y los subgrupos EM con y sin depresión en las pruebas MMSE y en la subescala atencional de la DRS-2. Además, en la comparación del grupo SC con el subgrupo EM con depresión esas diferencias se manifiestan también en el rendimiento de las pruebas: TRC, subescala iniciación/perseveración y memoria de la DRS-2, así como en su puntuación total.

En la tabla 12 analizamos el rendimiento de las pruebas que miden la función atencional, en los tres grupos de estudio. Como podemos observar existen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos los grupo SC y EM con y sin depresión en las pruebas: PASAT, SDMT y secuencias automáticas (meses el año). Además, en la prueba Test de la “A” (errores de confusión) hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo SC y EM sin depresión y en las pruebas SDMT y Secuencias automáticas (meses) estas diferencias también existen entre ambos subgrupos de EM (con y sin depresión).

Tabla 12. Análisis estadístico de las pruebas atencionales en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)

	SC	EM (sin depresión)	EM (con depresión)	F (g.l)	K-W (g.l)	<i>p</i>	<i>p</i> < .05*
PASAT	48,30±9,61	39,08±12,77	35,62±13,74	13,285 (2)		<i>p</i> < .001	a,b
SDMT	50,34±13,63	38,06±12,42	28,71±12,35	25,788 (2)		<i>p</i> = .021 <i>p</i> < .001	c a,b
TEST DE LA “A” (ERRORES OMISIÓN)	0,00±0,00	0,17±0,52	0,24±1,09	2,165 (2)		NS	
TEST DE LA “A” (ERRORES CONFUSIÓN)	0,00±0,00	0,21±0,41	0,10±0,30	7,729 (2)		<i>p</i> < .001	a
SEC. AUTOM (D) (BIEN/MAL)	62/0	48/0	21/0				
SEC. AUTOM (M) (BIEN/MAL)	62/0	41/7	18/3		9,730 (2)	<i>p</i> = .021	a,b,c

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test. SDMT: Symbol Digit Modalities Test. SEC. AUTOM (D): Secuencias automáticas, días de la semana. SEC. AUTOM (M): Secuencias automáticas, meses del año.

Nivel de significación. $\alpha < .05$

* indica la significación de $p < .05$ después del ajuste Bonferroni

a, comparación SC y EM (sin depresión)

b, comparación SC y EM (con depresión)

c, comparación EM (sin depresión) y EM (con depresión)

En la tabla 13 presentamos los resultados obtenidos cuando, entre los grupos de estudio, analizamos la variable memoria. Como podemos observar, en general, las diferencias básicamente se obtienen en la comparación del grupo SC con los subgrupos de EM con y sin depresión, con excepción de la memoria libre diferida (TR30') donde existen diferencias estadísticamente significativas, ya no solo entre los sujetos SC y EM con y sin depresión, sino entre ambos subgrupos de EM.

Tabla 13. Análisis estadístico de las pruebas de memoria en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)

	SC	EM (sin depresión)	EM (con depresión)	F (g.l)	<i>p</i>	<i>p</i> < .05*
SRT (TRIAL 1)	5,37±1,65	5,00±1,84	4,95±1,43	0,851 (2)	<i>NS</i>	
SRT (TR)	118,48±43,50	104,88±17,72	95,00±18,01	4,889 (2)	<i>P</i> = .015	b
SRT (LTS)	105,52±24,63	97,77±24,82	83,81±27,36	5,969 (2)	<i>P</i> = .003	b
SRT (LTR)	98,95±26,72	88,33±26,39	71,81±28,33	8,306 (2)	<i>p</i> < .001	b
SRT (CLTR)	80,21±33,90	61,40±33,19	41,90±27,85	11,900 (2)	<i>P</i> = .010 <i>p</i> < .001	a b
SRT (RLTR)	18,69±11,96	27,00±12,89	29,81±12,75	9,237 (2)	<i>P</i> = .002	a,b
SRT (STR)	19,45±37,63	16,19±9,73	21,43±11,88	0,336 (2)	<i>NS</i>	
SRT (I)	0,60±1,54	2,19±1,63	3,57±8,10	5,748 (2)	<i>P</i> = .006	b
SRT (CR)	11,02±1,34	10,33±1,65	9,86±2,08	5,070 (2)	<i>P</i> = .014	b
SRT (MC)	11,94±0,25	11,88±0,39	11,61±0,86	3,905 (2)	<i>P</i> = .019	b
SRT (TR30')	10,06±2,16	8,77±2,68	7,05±2,99	12,089 (2)	<i>P</i> = .024 <i>p</i> < .001 <i>p</i> = .029	a b c
SRT (MC30')	11,94±0,25	11,73±0,61	11,48±1,12	4,899 (2)	<i>P</i> = .009	b

SRT (Trial 1): Selective Reminding Test (ensayo 1). SRT (TR): Selective Reminding Test (total recall). SRT (LTS): Selective Reminding Test (long-term storage). SRT (LTR): Selective Reminding Test (long-term retrieval). SRT (CLTR): Selective Reminding Test (consistent long-term retrieval). SRT (RLTR): Selective Reminding Test (random long-term retrieval). SRT (STR): Selective Reminding Test (short-term recall). SRT (I): Selective Reminding Test (intrusions). SRT (CR): Selective Reminding Test (Cue recall). SRT (MC): Selective Reminding Test (multiple choice). SRT (TR 30'): Selective Reminding Test (total recall pasados 30 minutos). SRT (MC 30'): Selective Reminding Test (multiple choice a los 30 minutos)

Nivel de significación. $\alpha < .05$

* indica la significación de $p < .05$ después del ajuste Bonferroni

a, comparación SC y EM (sin depresión)

b, comparación SC y EM (con depresión)

c, comparación EM (sin depresión) y EM (con depresión)

Después de analizar la tabla anterior, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SC y EM con y sin depresión en el aprendizaje (CLTR), en el número de palabras recordadas al azar (RLTR), además del ya mencionado recuerdo libre diferido (TR30'). En la comparación del grupo SC

con los pacientes del subgrupo EM con depresión, además de en las pruebas ya mencionadas anteriormente (CLTR, RLTR, TR30'), existen diferencias estadísticamente significativas en el recuerdo libre inmediato (TR), en el número de palabras que forman el almacén a largo plazo (LTS) y en la recuperación a largo plazo (LTR), en el número de intrusiones (I), en la prueba de recuerdo con claves inmediata (CR), en las pruebas de elección múltiple, tanto inmediata (MC) como diferida (MC30').

En la siguiente tabla, presentamos los resultados obtenidos en la comparación de los grupos de estudio en las pruebas empleadas para la medición de las funciones ejecutivas.

Como podemos observar en la tabla 14, existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SC y EM con y sin depresión en ambas partes del TMT (Ay B) y en el Test de CORSI. Además, entre el grupo SC y EM con depresión existen diferencias estadísticamente significativas en las partes de “puntos” (D), “palabras” (W) y “colores” (C) del STROOP, en fluidez verbal tanto fonética como semántica y en el CORSI. Entre ambos subgrupos de pacientes diagnosticados de EM (con y sin depresión), existen diferencia estadísticamente significativas en la parte de “palabras” (W) del STROOP y en la modalidad fonética de la fluidez verbal.

Tabla 14. Análisis estadístico de las pruebas de funciones ejecutivas en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)

	SC	EM (sin depresión)	EM (con depresión)	F (g.l)	<i>p</i>	<i>p</i> < .05*
TMT (A)	30,16±10,11	44,92±25,98	57,19±33,02	14,315 (2)	<i>p</i> = .002 <i>p</i> < .001	a b
TMT(B)	72,13±36,22	116,83±80,72	150,76±116,65	11,247 (2)	<i>p</i> = .005 <i>p</i> < .001	a b
STROOP (D)	12,10±3,05	13,88±4,97	16,24±5,89	7,524 (2)	<i>p</i> = .001	b
STROOP (W)	14,50±3,80	15,46±4,77	19,57±7,15	8,750 (2)	<i>p</i> < .001 <i>p</i> = .004	b c
STROOP (C)	23,21±7,55	25,67±11,40	30,14±11,29	4,055 (2)	<i>p</i> = .017	b
STROOP (C/D)	1,92±0,47	1,87±0,57	1,88±0,44	0,080 (2)	NS	
FLUIDEZ (FONÉTICA)	38,11±8,29	33,52±11,47	30,20±11,22	5,779 (2)	<i>p</i> < .001 <i>p</i> = .047	b c
FLUIDEZ (SEMÁNTICA)	21,56±5,51	18,94±6,05	15,10±6,56	9,616 (2)	<i>p</i> = .008	b
DÍGITOS (D)	6,55±1,14	6,21±1,37	5,86±1,15	2,749 (2)	NS	
DÍGITOS (I)	4,55±0,90	4,21±0,87	3,71±1,00	6,924 (2)	<i>P</i> = .001	b
CORSI	5,50±0,76	4,96±1,05	4,81±0,93	7,078 (2)	<i>P</i> = .007 <i>P</i> = .009	a b
SEMEJANZAS	21,52±3,38	20,06±4,29	19,19±3,76	3,736 (2)	NS	

TMT (A): Trail Making Test (parte A). TMT (B): Trail Making Test (parte B). STROOP (D): STROOP (dots). STROOP (W): STROOP (words). STROOP (C): STROOP (colors). DIGITOS (D): dígitos (directo). DIGITOS (I): dígitos (inverso).

Nivel de significación. $\alpha < .05$

* indica la significación de $p < .05$ después del ajuste Bonferroni

a, comparación SC y EM (sin depresión)

b, comparación SC y EM (con depresión)

c, comparación EM (sin depresión) y EM (con depresión)

Finalmente, en la tabla 15 se presentan los resultados obtenidos en las comparaciones de los grupos de estudio en las áreas de lenguaje y visuconstrucción.

En los que respecta al lenguaje, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en el Test de denominación de Boston entre los sujetos que forman parte de grupo SC y los sujetos con EM y depresión. Además, entre ambos subgrupos de EM, con y sin depresión, también se observan estas diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente, y en relación a la visuconstrucción, observamos diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los sujetos del grupo SC, tanto con los pacientes EM con y sin depresión.

Tabla 15. Análisis estadístico de las pruebas de lenguaje y capacidad visuoespacial en SC, EM (sin depresión) y EM (con depresión)

	SC	EM (sin depresión)	EM (con depresión)	F (g.l)	<i>p</i>	<i>p</i> < .05*
TEST DE BOSTON	56,60±2,87	54,75±4,61	52,15±5,05	10,121 (2)	<i>p</i> < .001 <i>p</i> = .045	b c
CUBOS	38,05±6,81	31,85±8,11	26,95±9,10	18,887 (2)	<i>p</i> < .001	a,b

Nivel de significación. α < .05

* indica la significación de p < .05 después del ajuste Bonferroni

a, comparación SC y EM (sin depresión)

b, comparación SC y EM (con depresión)

c, comparación EM (sin depresión) y EM (con depresión)

5.9 Estudios de correlación

En este apartado, hemos analizado el grado de relación que tienen las variables estudiadas, es decir, cómo se relacionan las variables clínicas (número de brotes, años de evolución y grado de discapacidad) con el estado de ánimo (depresión) y con las variables cognitivas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y capacidad visuoespacial).

En primer lugar, presentamos los resultados obtenidos, en la correlación de las variables clínicas y el estado de ánimo (tabla 16).

Las variables clínicas incluidas en el estudio de correlación son: el número total de brotes que sufren los pacientes hasta el momento de la evaluación, los años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la evaluación, y el grado de discapacidad de los pacientes, medido a través de la EDSS y la MSFC.

Como podemos observar en la tabla 16, los brotes presentados por los pacientes correlacionaron con los años de evolución y con la puntuación total de la EDSS. Los años de evolución, por su parte, se relacionaron con el resto de las variables clínicas y con el estado de ánimo. La puntuación total de la EDSS correlacionó con el número de brotes, los años de evolución, y con la otra medida de la discapacidad, puntuación total de la MSFC. Esta última medida, correlacionó con sólo con las variables clínicas años de evolución y puntuación total de la EDSS. Finalmente, la variable estado de ánimo correlacionó exclusivamente con los años de evolución.

Tabla 16. Correlaciones entre variables clínicas y depresión

	BROTOS		EVOLUCIÓN		EDSS		MSFC		CMDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BROTOS	1		.441	.000	.244	.045	-.106	NS	.176	NS
EVOLUCIÓN			1		.338	.005	-.368	.002	.349	.005
EDSS					1		-.389	.001	.077	NS
MSFC							1		-.243	NS
CMDI									1	

EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. CMDI: Chicago Multiscale Depression Inventory

Nivel de significación $\alpha < .05$

A continuación, presentamos la relación encontrada entre las variables clínicas, el estado de ánimo y las pruebas de cribado, así como con la batería global de medición de la función cognitiva (tabla 17).

En este caso, tanto el número de brotes como la puntuación total de la EDSS no correlacionaron con ninguna de las puntuaciones de las escalas cognitivas aquí analizadas. Por su parte, los años de evolución y el estado de ánimo, se relacionaron con las puntuaciones de: MMSE y ambas condiciones del TR. Los años de evolución, además correlacionó con la puntuación de la subescala mnésica de la DRS-2, mientras que la variable depresión lo hizo con la puntuación total de la DRS-2. La puntuación de la MSFC correlacionó con: MMSE, TRO, subescalas atencional, iniciación/perseveración, memoria de la DRS-2, así como con su puntuación total.

Tabla 17. Correlaciones entre variables clínicas, depresión, las pruebas de cribado MMSE, TRO y la batería DRS-2 (subescalas y puntuación total)

	BROTOS		EVOLUCIÓN		EDSS		MSFC		CMDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MMSE	-.049	NS	-.303	.012	-.155	NS	.588	.000	-.216	.015
TRO	-.064	NS	-.322	.007	-.137	NS	.493	.000	-.167	.061
TRC	-.010	NS	-.309	.010	.088	NS	.056	NS	-.253	.004
DRS-2 (A)	-.040	NS	-.211	NS	-.204	NS	-.542	.000	-.167	NS
DRS-2 (I/P)	-.017	NS	-.106	NS	-.163	NS	.473	.000	-.162	NS
DRS-2 (CS)	-.054	NS	.140	NS	-.152	NS	.222	NS	-.043	NS
DRS-2 (CP)	-.080	NS	.069	NS	.038	NS	.159	NS	-.095	NS
DRS-2 (M)	-.188	NS	-.272	.025	-.189	NS	.412	.000	-.174	NS
DRS-2 (TOT)	-.097	NS	-.178	NS	-.214	NS	.587	.000	-.217	.014

MMSE: Mini Mental State Examination. TRO: Test del reloj (orden). TRC: Test del reloj (copia). DRS-2 (A): Dementia Rating Scale subescala atencional. DRS-2 (I/P): Dementia Rating Scale subescala iniciación/perseveración. DRS-2 (CS): Dementia Rating Scale subescala construcción. DRS-2 (CP): Dementia Rating Scale subescala conceptualización. DRS-2 (M): Dementia Rating Scale subescala de memoria. DRS-2 (TOT): Dementia Rating Scale puntuación total.

EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. CMDI: Chicago Multiscale Depression Inventory

Nivel de significación $\alpha < .05$

En la siguiente tabla, aparecen registrados los resultados obtenidos en las correlaciones de las variables clínicas, el estado de ánimo y las pruebas atencionales (tabla 18).

Nuevamente, hemos observado, como la variable número de brotes no correlacionó con ninguna de las puntuaciones de las pruebas atencionales aplicadas. Por su parte, los años de evolución sólo correlacionaron con los errores de omisión del “Test de la A”; la EDSS con SDMT y la MSFC con el PASAT, SDMT, y los errores de confusión del “Test de la A”. Finalmente, la depresión correlacionó con el PASAT y el SDMT.

Tabla 18. Correlaciones entre variables clínicas, depresión y pruebas atencionales

	BROTOS		EVOLUCIÓN		EDSS		MSFC		CMDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
PASAT	-.042	NS	-.213	NS	-.202	NS	.830	.000	-.235	.008
SDMT	-.073	NS	-.211	NS	-.274	.024	.706	.000	-.267	.003
TEST DE LA “A” (ERRORES OMISIÓN)	.056	NS	.327	.007	.086	NS	-.202	NS	.081	NS
TEST DE LA “A” (ERRORES CONFUSIÓN)	-.080	NS	.217	NS	.127	NS	-.257	.000	.108	NS

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test. SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. CMDI: Chicago Multiscale Depression Inventory

Nivel de significación $\alpha < .05$

En la tabla 19, exponemos, las correlaciones obtenidas entre las variables clínicas, el estado de ánimo y las pruebas de memoria aplicadas.

En primer lugar, vemos como tanto la variable número de brotes como el grado de discapacidad medido con la EDSS, no correlacionó con ninguna de las variables de memoria del estudio. Los años de evolución se relacionaron con todas las medidas mnésicas excepto con SRT (TRIAL 1), SRT (RLTR) y SRT (I). El MSFC, también correlacionó con la mayor parte de las puntuaciones mnésicas excepto con: SRT (RLTR), SRT (I) y SRT (MC). Por último, el estado de ánimo correlacionó con todas las variables de memoria excepto con el SRT (STR).

Tabla 19. Correlaciones entre variables clínicas, depresión y pruebas mnésicas

	BROTES		EVOLUCIÓN		EDSS		MSFC		CMDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SRT (TRIAL 1)	.048	NS	-.144	NS	-.098	NS	.356	.003	-.186	.036
SRT (TR)	-.097	NS	-.380	.001	-.134	NS	.537	.000	-.255	.004
SRT (LTS)	-.076	NS	-.300	.013	-.102	NS	.412	.000	-.270	.002
SRT (LTR)	-.075	NS	-.335	.005	-.125	NS	.464	.000	-.301	.001
SRT (CLTR)	-.031	NS	-.309	.010	-.103	NS	.447	.000	-.328	.000
SRT (RLTR)	-.081	NS	.061	NS	.001	NS	-.136	NS	.231	.009
SRT (STR)	.071	NS	.254	.036	.091	NS	-.265	.028	-.017	NS
SRT (I)	.030	NS	.202	NS	-.199	NS	.094	NS	.255	.004
SRT (CR)	-.004	NS	-.251	.039	.004	NS	.275	.022	-.241	.006
SRT (MC)	-.099	NS	-.299	.013	-.099	NS	.069	NS	-.216	.015
SRT (TR30')	-.134	NS	-.350	.003	-.222	NS	.373	.002	-.324	.000
SRT (MC30')	-.143	NS	-.571	.000	-.138	NS	.433	.000	-.222	.012

SRT (Trial 1): Selective Reminding Test (ensayo 1). SRT (TR): Selective Reminding Test (total recall). SRT (LTS): Selective Reminding Test (long-term storage). SRT (LTR): Selective Reminding Test (long-term retrieval). SRT (CLTR): Selective Reminding Test (consistent long-term retrieval). SRT (RLTR): Selective Reminding Test (random long-term retrieval). SRT (STR): Selective Reminding Test (short-term recall). SRT (I): Selective Reminding Test (intrusions). SRT (CR): Selective Reminding Test (Cue recall). SRT (MC): Selective Reminding Test (multiple choice). SRT (TR 30'): Selective Reminding Test (total recall pasados 30 minutos). SRT (MC 30'): Selective Reminding Test (multiple choice a los 30 minutos)

EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. CMDI: Chicago Multiscale Depression Inventory

Nivel de significación. $\alpha < .05$

En cuanto a la relación entre las variables clínicas, el estado de ánimo y las pruebas de funciones ejecutivas, podemos observar cómo los brotes no correlacionaron con ninguna de las pruebas. El grado de discapacidad, medido por la EDSS tan sólo correlacionó con el TMT (A) y la fluidez (semántica), y el obtenido por la MSFC correlacionó con todas las medidas excepto con STROOP (C/D). Los años de evolución, por su parte, se relacionaron con: STROOP (D), STROOP (W), fluidez (semántica), dígitos (I), Test de Corsi y prueba de Semejanzas. Por último, la CMDI, correlacionó con: fluidez (semántica), dígitos (D), dígitos (I), Corsi y Semejanzas (tabla 20).

Tabla 20. Correlaciones entre variables clínicas, depresión y pruebas de funciones ejecutivas

	BROTOS		EVOLUCIÓN		EDSS		MSFC		CMDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TMT (A)	.089	NS	.162	NS	.278	.021	-.655	.000	.165	NS
TMT(B)	-.002	NS	.137	NS	.230	NS	-.656	.000	.164	NS
STROOP (D)	.157	NS	.360	.003	.172	NS	-.604	.000	.170	NS
STROOP (W)	.191	NS	.500	.013	.218	NS	-.642	.000	.135	NS
STROOP (C)	.033	NS	.103	NS	.106	NS	-.391	.001	.060	NS
STROOP (C/D)	-.094	NS	-.155	NS	-.068	NS	.114	NS	-.071	NS
FLUIDEZ (FONÉTICA)	-.005	NS	.000	NS	.035	NS	.339	.005	-.095	NS
FLUIDEZ (SEMÁNTICA)	-.162	NS	-.307	.011	-.265	.029	.612	.000	-.213	.017
DÍGITOS (D)	.034	NS	-.124	NS	-.133	NS	-.483	.000	-.214	.016
DÍGITOS (I)	-.146	NS	-.320	.008	-.092	NS	.526	.000	-.397	.000
CORSI	-.081	NS	-.366	.002	-.228	NS	.547	.000	-.221	.012
SEMEJANZAS	-.056	NS	-.358	.003	-.168	NS	.606	.000	-.194	.029

TMT (A): Trail Making Test (parte A). TMT (B): Trail Making Test (parte B). STROOP (D): STROOP (dots). STROOP (W): STROOP (words). STROOP (C): STROOP (colors). DIGITOS (D): digitos (directo). DIGITOS (I): digitos (inverso). EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. CMDI: Chicago Multiscale Depression Inventory
Nivel de significación. $\alpha < .05$

Por último, presentamos los datos obtenidos en las correlaciones de las variables clínicas, el estado de ánimo y las variables cognitivas: lenguaje (denominación) y visuoconstrucción (tabla 21).

El número de brotes no correlacionó con ninguna de estas variables. Por otra parte, los años de evolución, el grado de discapacidad medido por la MSFC y el estado de ánimo (CMDI) se relacionaron con ambas medidas cognitivas: denominación y visuoconstrucción. Finalmente, la puntuación total de la EDSS, sólo correlacionó con la prueba de visuoconstrucción.

Tabla 21. Correlaciones entre variables clínicas, depresión, lenguaje y visuopercepción

	BROTOS		EVOLUCIÓN		EDSS		MSFC		CMDI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BOSTON	-.123	NS	-.247	.044	-.237	NS	.541	.000	-.178	.047
CUBOS	-.086	NS	-.291	.018	-.330	.006	.568	.000	-.306	.001

EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. CMDI: Chicago Multiscale Depression Inventory

Nivel de significación. $\alpha < .05$

5.10 Estudios de regresión

En este último apartado del trabajo vamos a analizar: 1- el grado en que las variables clínicas (número de brotes, años de evolución, grado de discapacidad), predicen las puntuaciones en las variables cognitivas estudiadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuopercepción) y en la variable estado de ánimo. 2- en que manera, la variable depresión predice las puntuaciones en las variables cognitivas del estudio.

De esta forma, la variable depresión se ha tratado como variable dependiente, cuando la hemos empleado como predictora de las puntuaciones en las variables cognitivas, y como variable independiente, cuando hemos estudiado si las variables clínicas pueden o no predecir las puntuaciones de la variable depresión.

En cuanto a la variable **número de brotes**, después de los estudios de regresión, observamos que no predice ninguna de las variables antes comentadas.

Por su parte, los **años de evolución**, vemos que se convierte en un buen predictor de diferentes aspectos de la memoria, como la memoria verbal inmediata SRT (TR) ($R^2 = .144$ $p = .001$) y diferida SRT (TR30') ($R^2 = .123$ $p = .003$), el aprendizaje SRT (CLTR) ($R^2 = .095$ $p = .010$), el recuerdo de palabras después de una ayuda fonética SRT (CR) ($R^2 = .063$ $p = .039$), de la prueba de elección múltiple tanto inmediata SRT (MC) ($R^2 = .089$ $p = .013$), como diferida SRT (MC30') ($R^2 = .326$ $p < .001$).

Además los años de evolución permiten predecir las puntuaciones en las pruebas de lenguaje BOSTON ($R^2 = .061$ $p = .044$) y visuopercepción CUBOS ($R^2 = .085$ $p = .018$), así como en la variable estado de ánimo DEPRESIÓN ($R^2 = .122$ $p = .005$).

En el estudio de las variables referentes al grado de discapacidad, observamos como la **EDSS** predice las puntuaciones tan sólo de la prueba atencional SDMT ($R^2 = .075$ $p = .024$) y de la visuoconstrucción CUBOS ($R^2 = .109$ $p = .002$).

Además, el **MSFC**, predice las puntuaciones de la memoria verbal inmediata SRT (TR) ($R^2 = .289$ $p < .001$) y diferida SRT (TR30') ($R^2 = .139$ $p = .002$), del aprendizaje SRT (CLTR) ($R^2 = .200$ $p < .010$), del recuerdo con clave fonética SRT (CR) ($R^2 = .076$ $p = .022$) y de la prueba de elección múltiple diferida SRT (MC30') ($R^2 = .188$ $p < .001$). El MSFC también permite predecir las puntuaciones de la prueba atencional SDMT ($R^2 = .499$ $p < .001$), de funciones ejecutivas TMT (B) ($R^2 = .431$ $p < .001$), lenguaje BOSTON ($R^2 = .293$ $p < .001$) y visuoconstrucción CUBOS ($R^2 = .323$ $p < .001$).

Por último, cuando analizamos cómo se comporta la variable **estado de ánimo** en los estudios de regresión, observamos, como la depresión permite predecir las puntuaciones de las pruebas de memoria verbal inmediata SRT (TR) ($R^2 = .065$ $p = .004$) y diferida SRT (TR30') ($R^2 = .105$ $p < .001$), del aprendizaje SRT (CLTR) ($R^2 = .107$ $p < .001$), de la ayuda fonética SRT (CR) ($R^2 = .058$ $p = .006$) y de la elección múltiple tanto inmediata SRT (MC) ($R^2 = .047$ $p = .015$) como diferida SRT (MC30') ($R^2 = .049$ $p = .012$).

Además predice las puntuaciones de las pruebas de atención SDMT ($R^2 = .071$ $p = .003$), lenguaje BOSTON ($R^2 = .032$ $p = .047$) y visuoconstrucción CUBOS ($R^2 = .093$ $p = .001$).

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

Nuestra investigación ha sido planteada con el propósito de estudiar el rendimiento cognitivo (mediante pruebas de cribado cognitivo, una batería de valoración global del deterioro cognitivo y pruebas específicas para cada función), de un grupo de pacientes diagnosticados de EM con una forma de presentación en brotes y remisiones y un grado de discapacidad leve.

Además, hemos pretendido obtener un perfil del deterioro cognitivo basado en las puntuaciones obtenidas por los pacientes en los diferentes test aplicados y en comparación a las de un grupo de sujetos sanos control. Asimismo, analizamos, tanto el grado de relación como el grado de predicción, de las variables clínicas y del estado de ánimo con respecto a las cognitivas.

Antes de discutir los resultados obtenidos, debemos hacer constar que estos han de tomarse con cautela ya que el número de la muestra es reducido y se trata de una muestra hospitalaria, sesgada y no representativa. Esta investigación se plantea como un estudio exploratorio con posibilidad de aumentar la muestra.

El análisis de los resultados nos lleva a confirmar, en parte, la primera de las hipótesis que nos planteamos en el estudio. Efectivamente, los pacientes del grupo EM, y con respecto al grupo control con los que son comparados, obtienen puntuaciones significativamente más bajas en las subescalas atencional, iniciación/perseveración y mnésica de la DRS-2 (Jurica *et al.*, 2001), así como en su puntuación total, pero también obtienen puntuaciones significativamente más bajas también, en las pruebas MMSE (Folstein *et al.*, 1975) y TRC (Cacho *et al.*, 1996).

Los resultados referentes a la prueba MMSE (Folstein *et al.*, 1975), indican que aunque existen diferencias estadísticamente significativas ésta prueba no es capaz de detectar un deterioro cognitivo significativo para el punto de corte habitualmente empleado de 27 puntos. Es importante plantarse si realmente el MMSE no detecta el deterioro cognitivo o es que dentro de esa diferencia se puede considerar que estos pacientes no tienen deterioro cognitivo. Nuestros resultados están en consonancia con los encontrados por otros autores, que proponen que esta

prueba no es sensible para la detección de deterioro cognitivo en este tipo de pacientes (Peyser *et al.*, 1980; Scherer *et al.*, 2007)

En nuestro estudio encontramos que las diferencias en el rendimiento de ambos grupos de estudio es mínima, recordemos que las medias de ambos grupos varían en poco más de un punto (media de los SC es de 29,84 y la de los pacientes con EM de 28.60). Hemos atribuido este resultado al deterioro de la atención de los pacientes de nuestra muestra, y esto hace que puntúen ligeramente más bajo en la prueba mencionada. Por tanto, una de las limitaciones del estudio ha sido la de no analizar el MMSE (Folstein *et al.*, 1975) por áreas, y comprobar así en qué ítems concretamente fallaban los pacientes con EM.

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, en la prueba TRC (Cacho *et al.*, 1996), este resultado lo hemos atribuido más al posible problema atencional antes mencionado que a un déficit de las praxis visuoespaciales. En este tipo de pacientes, y de acuerdo con otros estudios, este área no estaría deteriorada, y concretamente, analizando la subescala de construcción de la DRS-2 (Jurica *et al.*, 2001) comprobamos que efectivamente es así.

A través de la DRS-2 (Jurica *et al.*, 2001) comprobamos la hipótesis de que las subescalas en las que los sujetos del grupo EM obtienen puntuaciones significativamente más bajas son la iniciación/perseveración, atención y la memoria, así como en la puntuación total de dicha escala. De este modo, y en consonancia con otros autores, observamos como la áreas mnésica, atencional y funciones ejecutivas estarían deterioradas incluso en estadios incipientes de la enfermedad y en formas de presentación por brotes (Rao, *et al.*, 1991; Klonoff, *et al.*, 1999; Olivares *et al.*, 2005; Nocentini *et al.*, 2006; Schulz *et al.*, 2006; Santiago *et al.*, 2006).

Realmente hemos encontrado pocos autores que empleen esta escala. En concreto, Dujardin *et al.* (1998) realizan una investigación sobre la función atencional en la EM, a través de respuestas computerizadas de tiempos de reacción y emplean como forma de cribado para la inclusión en el estudio la DRS en su versión original de Mattis (1976). Estudian, a una muestra formada por 15 pacientes con EM (R-R) y 9 sujetos sanos control. Estos autores establecen como punto de corte de inclusión en el estudio en el valor de 135, aunque el valor recomendado por Mattis como punto de corte para el deterioro cognitivo es el de 137 (Mattis, 1988). Las

puntuaciones totales para cada uno de los grupos fueron de EM: 139.47 ± 2.45 y SC: 140.89 ± 2.16 . Obtienen, que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos en la puntuación de la DRS. Aunque a priori, podría parecer un dato contradictorio, no lo consideramos como tal, porque existen diferencias substanciales entre ambos estudios. En primer lugar nosotros no tomamos como punto de corte el ofrecido por la prueba, porque consideramos que no es lo suficientemente sensible para una muestra de pacientes con EM, debido a las características de estos pacientes, como el ser sujetos jóvenes. El punto de corte establecido por el autor (Mattis, 1988) de la escala está obtenido a partir de sujetos ancianos, ya que inicialmente la prueba se plantea como un rastreo de deterioro cognitivo en esta población. Por esto, y en caso de emplearla como prueba de rastreo para separar a los pacientes en función de si tienen o no deterioro cognitivo, consideramos que el criterio más acertado sería el uso de las desviaciones típicas (1, 1.5 ó 2) en base a la puntuación de los sujetos controles. Finalmente, al no ofrecer los autores (Dujardin *et al.*, 1998), muchos datos acerca de las características de los pacientes de su estudio, como por ejemplo el grado de discapacidad, los años de evolución, número de brotes, etc. no podemos comparar nuestra muestra con la de estos autores. Estos autores, tampoco ofrecen datos de la puntuación de las subescalas de la DRS-2.

Como ocurría en el caso del MMSE, aunque existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio, analizando las puntuaciones, vemos que, para todas las subescalas como para la puntuación final de la DRS-2, los valores difieren en unas puntuaciones mínimas. Por éste motivo, y al igual que con el MMSE, consideramos que no sería una prueba útil para la detección del deterioro cognitivo en la EM.

En el segundo objetivo, nos planteábamos, cómo sería el rendimiento de nuestros pacientes, en diferentes áreas de la función cognitiva medidas a través de test o pruebas específicas para cada una de las funciones.

En general, comprobamos la hipótesis, de que los pacientes, rinden peor en las diferentes pruebas de evaluación de las áreas cognitivas estudiadas.

Como sabemos, las áreas de memoria, atención y funciones ejecutivas, no son áreas unitarias sino que están formadas por diferentes subtipos de memoria, atención y funciones ejecutivas respectivamente.

En cuanto al área atencional, y según los resultados obtenidos, vemos que para todos los subtipos de atención (sostenida, selectiva y dividida), los pacientes obtienen peores resultados con respecto a los controles. La única puntuación que no hemos podido analizar es la de “secuencias automáticas” (días de la semana) porque todos los participantes, pacientes y controles, realizan correctamente la prueba y por tanto no hay datos que comparar. Esta prueba, nos daría una medida de la atención como atención sostenida o concentración. Pero, el tiempo en el que el paciente debe estar concentrado es muy breve, lo que dura decir los días de la semana al revés (empezando por el domingo y acabando por el lunes). Fallar en esta prueba, significaría un deterioro importante en este tipo de atención. Sin embargo, cuando se aumenta el tiempo de estar concentrado, por ejemplo, cuando le pedimos que día los meses del año al revés (empezando por diciembre y acabando en enero), vemos como en este caso y debido al que el sujeto precisa estar concentrado mucho más tiempo, sí que hay fallos.

Estos datos apoyan la idea del deterioro de la atención en fases incipientes de la EM y en formas de presentación RR y estarían en consonancia con los obtenidos por otros autores (Dujardin *et al.*, 1998; Jansen y Cimprich, 1994; Kujala *et al.*, 1996; Paul *et al.*, 1998; Achiron *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Schulz *et al.*, 2006; Santiago *et al.*, 2006; Arango-Lasprilla *et al.*, 2007; Glanz *et al.*, 2007).

Además, como ya se comentó en la parte del marco teórico, algunos test empleados para medir una función, no miden exclusivamente esa función, sino que implican poner en marcha otros procesos cognitivos. Es el caso de PASAT, muchos autores lo incluyen dentro de la atención por ser una de las pruebas que nos permitiría obtener medidas de la atención sostenida, selectiva y dividida, pero indudablemente es una prueba que también mide cálculo y un PDI. En este sentido, hay autores que lo consideran como una prueba de rapidez de procesamiento de información. En cualquier caso, vemos que en nuestros pacientes, los resultados muestran un deterioro en esta prueba por lo que podríamos concluir además, que existiría un déficit, una lentitud en el PDI en este tipo de pacientes.

Este deterioro del PDI afectaría, por tanto, a los pacientes en fase incipiente de la enfermedad, e influiría en el rendimiento de otras funciones cognitivas (memoria, atención, etc.) (Kujala *et al.*, 1996; Demaree *et al.*, 1999; Arnett, 2002;

Staffen *et al.*, 2002; Lynch *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Nocentini *et al.*, Santiago *et al.*, 2006; Arango-Lasprilla *et al.*, 2007).

En cuanto a la función mnésica, comprobamos cómo también existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en todas las puntuaciones obtenidas por el SRT, que cubren diferentes componentes de memoria, excepto en el número de palabras que recuerdan los sujetos en el primer ensayo de la prueba, en el recuerdo libre a corto plazo y en la prueba de elección múltiple a corto plazo. Estos resultados irían a favor del patrón subcortical, puesto que el paciente es capaz de aprender las palabras, pero el problema radica en la recuperación del material. De esta forma, cuando se ayuda al sujeto, ofreciéndole en este caso una prueba en la que tiene que decir, de entre un grupo de palabras, cuál se aprendió, el paciente no tiene problemas en identificar dicha palabra. Esta mejoría del recuerdo libre con respecto al recuerdo con ayuda, no se cumple ni en el caso de ofrecer una ayuda presentando las tres primeras letras de la palabra aprendida (clave fonética) ni cuando la elección múltiple se realiza a largo plazo, es decir, pasados treinta minutos. Sería interesante analizar el porqué ocurre esto, una de las hipótesis que se pueden barajar, nuevamente, es la del déficit atencional.

En nuestro estudio hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la memoria a corto y largo plazo, el aprendizaje, la ayuda con clave fonética y el reconocimiento diferido. En este sentido, y revisando los resultados obtenidos por otros autores, vemos cómo, este es uno de los temas donde más heterogéneos son los resultados. Esta variabilidad de resultados se puede interpretar en función de las características de los pacientes de los estudios y en función de la diversidad de pruebas aplicadas para medir una misma función. Ambos problemas hacen que la comparación de los resultados de unos estudios a otros sea un poco complicada.

Lo que parece claro, al igual que en el tema de la atención, es que la memoria sería una función afectada en fases incipientes de la enfermedad, bien teniendo en cuenta el tiempo de recuperación del material, el grado de aprendizaje e incluso la manera de recuperar la información.

En cuanto a las funciones ejecutivas y teniendo en cuenta distintos componentes de las mismas (inhibición de respuesta, cambio atencional, fluidez

verbal, *working memory*), vemos como los pacientes obtienen puntuaciones significativamente más bajas en todos los test aplicados. Existe concordancia entre los autores a la hora de afirmar que las funciones ejecutivas estarían deterioradas en fases incipientes y en grados de discapacidad leve (Arnett *et al.*, 1994; Foong *et al.*, 1998; Foong *et al.*, 1999; Arnett, 2002; Achiron *et al.*, 2005; Lynch *et al.*, 2005; Deloire *et al.*, 2005; Schulz *et al.*, 2006; Arango-Lasprilla *et al.*, 2007).

Por tanto, nuestros resultados estarían en consonancia con la mayor parte de los estudios revisados, aunque autores como Arango-Lasprilla *et al.*, no obtienen diferencias ni en la prueba de Stroop ni en la fluidez verbal, en los pacientes que ellos analizan y con respecto a su grupo control. En este sentido, los autores, manifiestan que, aunque las puntuaciones de los pacientes fueron más bajas que las de los controles en las pruebas Stroop y fluidez, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Las áreas de lenguaje y visuopercepción, han sido las grandes olvidadas en el estudio cognitivo de la EM. Aunque en los primeros estudios se concluía que ambas áreas no estaban deterioradas, estudios recientes encuentran que habría deterioro en los pacientes diagnosticados de EM en la capacidad general del lenguaje y en la denominación (Kujala *et al.*, 1996, Friend *et al.*, 1999; Drake *et al.*, 2002). El déficit en la fluidez verbal, es considerado por muchos autores como un deterioro la función lingüística, pero nosotros hemos considerado a la fluidez verbal una función ejecutiva y como tal la hemos interpretado (aunque indudablemente también es parte del lenguaje).

Por otro lado, la visuopercepción, ha sido evaluada en pacientes en los que en muchas ocasiones no se han considerado los déficits visuales que pudieran tener. En nuestro estudio, se controló esta variable y ninguno de los pacientes tenía problemas de visión que les hiciera realizar mal la prueba de cubos. Pero hay que tener en cuenta, que la realización correcta de la prueba esta determinada por la limitación del tiempo en la ejecución. De esta forma, la prueba además del componente visuoperceptivo y de visuopercepción, esta midiendo una velocidad de PDI. Como hemos analizado anteriormente nuestros pacientes tienen una lentitud en PDI estadísticamente significativa con respecto a la muestra de controles del estudio. Por tanto, tenemos que plantearnos el porqué de los fallos en la prueba, es decir, si es

por una lentitud o por un déficit en la visuoconstrucción. En este sentido, es interesante tanto la valoración cualitativa como el eliminar el tiempo de la prueba y comprobar si se realiza o no. Nosotros, por las características del estudio, aplicamos la prueba tal y como explica el manual, es decir, con la limitación de tiempo. Pero, como dato interesante a señalar aquí, nos parece importante reflejar que la mayor parte de los sujetos realizaron correctamente las láminas a los pocos segundos de acabar el tiempo marcado como límite para la realización de la prueba, es decir, los pacientes realizaban correctamente la prueba dejándoles el tiempo necesario.

Por último, nos gustaría remarcar la importancia del estudio de ambas funciones, lenguaje y visuoconstrucción, y su inclusión a la hora del estudio de la función cognitiva en la EM.

En el tercer objetivo del trabajo, nos planteábamos, la obtención de una perfil de deterioro cognitivo, con el fin de saber que funciones cognitivas (orden y grado), estarían deterioradas en nuestra muestra y si, como dicen otros autores la atención y las funciones ejecutivas estarían entre las primeras deterioradas.

En este punto, realizamos dos análisis.

En primer lugar, elegimos las pruebas que representan diferentes áreas de la función cognitiva. Como representante de la atención, elegimos el SDMT por ser uno de las pruebas más sensibles al deterioro. Para las funciones ejecutivas elegimos el TMT (B) (inhibición y alternancia de respuestas), Dígitos inversos y Test de Corsi (como medidas de la memoria de trabajo). Para el lenguaje, el test de Denominación de Boston y para la visuoconstrucción la prueba de Cubos. El tema de la memoria fue algo más complicado porque queríamos recoger diferentes aspectos de la misma, así consideramos como pruebas de memoria inmediata: el número total de palabras aprendidas (SRT -TR-), el número total de palabras recordadas con clave fonética (SRT-CR-), el reconocimiento (SRT -MC-) y el grado de aprendizaje (SRT-CLTR-). Como pruebas de medida de la memoria a largo plazo se analizó: el recuerdo libre diferido (SRT-TR30'-) y el reconocimiento diferido (SRT-MC30'-). Las puntuaciones de las pruebas mencionadas las pasamos a una misma escala de medida para poderlas comparar y para ello realizamos el cálculo de las puntuaciones z , y las ordenamos en función del valor absoluto, es decir, independientemente del signo. Los resultados, indican que, el primer área deteriorada sería la función ejecutiva (inhibición y

alternancia de respuesta), seguida del reconocimiento diferido, la visuopercepción, la atención, el lenguaje (denominación), la memoria a largo plazo, la *working memory* visuoespacial, el aprendizaje, el recuerdo con clave fonética, el reconocimiento inmediato, la *working memory* verbal y finalmente la memoria a corto plazo.

Por tanto vemos, como efectivamente las funciones ejecutivas y la atención, serían áreas que ocuparían los primeros puestos en el deterioro, pero también la memoria a largo plazo y la visuopercepción. Finalmente, los resultados estarían en consonancia con las últimas revisiones realizadas sobre el deterioro de la función cognitiva en la EM (Rogers *et al.*, 2007; Winkelmann *et al.*, 2007; Prakash *et al.*, 2008; Patti *et al.*, 2009).

En el segundo análisis, y también con el fin de comprobar que la atención y las funciones ejecutivas serían las áreas más afectadas, calculamos el número de pacientes que estaban deteriorados en cada una de las puntuaciones de las pruebas elegidas en el caso anterior, con respecto al grupo control participante en el estudio. En este caso el cálculo se llevó a cabo restando o sumando (sólo para el caso del TMT-B-), 1.5 desviaciones típicas a la puntuación media obtenida por los controles en cada una de las pruebas analizadas. En este caso, obtuvimos que la prueba donde se registraba un mayor número de EM con puntuaciones inferiores al punto anteriormente marcado era el SDMT, seguido por el TMT (B), el Test de Denominación de Boston, etc. de esta manera, verificamos nuevamente la hipótesis de que la atención y las funciones ejecutivas son las áreas de mayor deterioro en los pacientes EM.

A continuación nos planteamos el papel que juega la depresión en el rendimiento cognitivo de los pacientes. De esta manera, evaluamos todas las funciones cognitivas anteriores dividiendo la muestra de pacientes en deprimidos y no deprimidos. Los grupos los obtenemos en función del punto de corte (puntuación 23, propuesta por el manual) de la CMDI. Analizamos el rendimiento en las áreas de la función cognitiva (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuopercepción) en tres grupos SC, EM con depresión y EM sin depresión.

Como primer resultado, obtenemos que los pacientes puntúan significativamente más alto en la variable depresión que los controles. Estos

resultados concuerdan con los de otros autores (Santiago *et al.*, 2006; Nieto *et al.*, 2008). Sin embargo, autores como Schulz *et al.* (2006) concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas en la variable depresión. Como ocurre con las pruebas cognitivas, la comparación de datos es complicada porque los diferentes estudios emplean diferentes escalas de medida de la depresión. Una de las más comúnmente utilizadas es el Inventario de Depresión de Beck (Beck y Steer, 1987), que con este tipo de muestra, tiene algunos problemas. Esta escala considera como síntomas depresivos, algunos síntomas neurovegetativos (fatiga, cansancio, etc.) que son propios de la enfermedad. La CMDI, separa estos síntomas y obtiene una escala pura de estado de ánimo (subescala de humor). Empleando esta escala, comprobamos cómo efectivamente, los pacientes diagnosticados de EM obtienen mayores puntuaciones en la variable depresión.

Según los resultados obtenidos, los pacientes con y sin depresión difieren en las variables clínicas número de brotes, EDSS (intestinal/vesical y cognitiva) y en la MSFC (paseo).

En cuanto a las variables cognitivas vemos como ambos grupos no difieren en las pruebas de rastreo cognitivo ni en la batería del deterioro cognitivo. En el resto de las pruebas, sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en el resultado del SDMT, la memoria a largo plazo, la prueba de fluidez verbal (fonética), la condición “palabras” del test de Stroop y el Test de Boston. Algunos autores, en este sentido concluyen, en concordancia con nuestros resultados, que los pacientes con alteraciones en atención, PDI y memoria, tienen además mayores puntuaciones en la escala de depresión que aplican (Nieto *et al.*, 2008).

En general, la hipótesis planteada para la depresión se cumple en parte, porque aunque sí existen peores resultados en varias pruebas en función de si los pacientes están o no deprimidos, en el análisis de las áreas cognitivas implicadas, vemos como no todos los componentes de las funciones se deterioran.

En el siguiente objetivo, nos planteamos analizar el grado de relación que existe entre las variables clínicas incluidas en el estudio (número de brotes, años de evolución y grado de discapacidad), la variable estado de ánimo y las pruebas aplicadas para el estudio de la función cognitiva (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y capacidad de visuopercepción). Propusimos la hipótesis de

la relación entre todas las variables incluidas en el estudio, es decir, las clínicas, estado de ánimo y cognitivas.

Según los resultados obtenidos, vemos como la hipótesis se cumple en parte.

La variable número de brotes, sólo se relaciona con las variables clínicas: años de evolución y puntuación total de la EDSS. No se han obtenido resultados significativos de correlación entre el número de brotes presentados por los pacientes en el momento de la evaluación, ni con la discapacidad medida con el MSFC, con la variable depresión, ni con ninguna de las puntuaciones de las variables cognitivas estudiadas.

Por otra parte, la variable años de evolución, obtuvo correlaciones significativas con todas las variables clínicas, con el estado de ánimo y con algunas variables cognitivas. En este último punto, las correlaciones se dieron, con las pruebas de cribado MMSE, TR, y la subescala mnésica de la DRS-2. Además, correlacionó con la atención sostenida, la memoria a corto y largo plazo, el aprendizaje, las pruebas de elección múltiple (tanto inmediatas como diferidas), el reconocimiento, la fluidez verbal (semántica), la working memory (verbal y visual), la prueba de semejanzas, el lenguaje y la visuoconstrucción.

Analizar el resultado de los diferentes estudios en relación a la correlación entre la duración de la enfermedad y las pruebas cognitivas, es un tanto complicado por la cantidad de estudios y la heterogeneidad de los resultados.

En este sentido, algunos autores concluyen que no existe relación entre la duración de la enfermedad y el rendimiento cognitivo (Lynch *et al.*, 2005), mientras que otros, encuentran una relación significativa entre esta variable, la memoria verbal y el PDI (Schulz *et al.*, 2006), el aprendizaje (Prakash *et al.*, 2008), la memoria visual y la atención (PASAT) (Achiron *et al.*, 2004). En una revisión reciente del tema, Lanz *et al.* (2007) concluyen que la evolución de la enfermedad es independiente de la puntuación obtenida en el PASAT.

El grado de discapacidad medido a través de la EDSS, correlacionó con el resto de variables clínicas, con la atención (SDMT), la velocidad de PDI, la fluidez verbal (semántica) y la visuoconstrucción.

En relación a esta variable, también los resultados son heterogéneos. Algunos autores encuentran relación entre la puntuación de la EDSS y el deterioro cognitivo

(Lynch *et al.*, 2005), la memoria y el aprendizaje (Prakash *et al.*, 2008), el PDI y la memoria verbal (Schulz *et al.*, 2006) y la puntuación del SDMT (Deloire *et al.*, 2005; Einarsson *et al.*, 2006; Sepulcre *et al.*, 2008). En esta última correlación, los datos de otros estudios son concordantes con los encontrados en el nuestro. En otro sentido, diferentes autores no encuentran ninguna correlación entre la EDSS y el deterioro cognitivo (Winkelmann *et al.*, 2007; Patti *et al.*, 2009). Concretamente, Duque *et al.* (2008), no encuentran correlación significativa entre las variables clínicas del estudio (número de brotes y grado de discapacidad) con el deterioro de memoria. Por otra parte, otros autores obtienen una correlación moderada entre la batería BRB y la discapacidad medida con la EDSS y el MSFC (Sepulcre *et al.*, 2006).

Siguiendo con el análisis de la relación entre el grado de discapacidad (está vez considerando la puntuación del MSFC), y el resto de las variables del estudio, obtuvimos que esta puntuación correlacionó con la duración de la enfermedad y la EDSS, así como con diferentes variables cognitivas. En primer lugar la correlación fue significativa para las pruebas de rastreo cognitivo, MMSE, TR y para las subescalas atencional, iniciación/perseveración, memoria de la DRS-2, así como para su puntuación total. Además, el MSFC correlacionó con la atención, con diferentes subcomponentes de la memoria verbal, con las funciones ejecutivas, lenguaje y visuopercepción.

Finalmente, analizamos las diferentes correlaciones significativas, entre la variable depresión, obtenida a través de la puntuación CMDI (subescala de humor), las variables clínicas (números de brotes, duración de la enfermedad y grado de discapacidad) y las variables cognitivas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuopercepción).

Nuestros resultados nos ofrecen correlaciones significativas entre la depresión y los años de evolución de la enfermedad, las pruebas de rastreo cognitivo, MMSE, TR, y la puntuación total de la batería DRS-2, la atención (SDMT y PASAT), todas las puntuaciones de memoria estudiadas, excepto con SRT (STR), la fluidez verbal (semántica), *working memory* (verbal y visual), la prueba de semejanzas, el lenguaje y la visuopercepción.

En relación a estos resultados, y como ocurría anteriormente, existe una gran

variabilidad de estudios con resultados a su vez dispares. De tal forma que para, algunos autores no existiría ninguna correlación entre la depresión, las puntuaciones cognitivas (Benedict *et al.*, 2007) o la discapacidad (Arnett y Forn, 2007); mientras que para otros, hay una relación con el deterioro cognitivo (Figved *et al.*, 2008) y en concreto con la alteración de la atención y del PDI (Nieto *et al.*, 2008)

Finalmente, en el último objetivo, nos planteábamos el grado en que las variables clínicas, así como la depresión, eran capaces de predecir las puntuaciones obtenidas por los pacientes de nuestro estudio, en las diferentes áreas de la función cognitiva evaluadas. Además propusimos la hipótesis de que las variables clínicas, y el estado de ánimo eran buenas predictoras del estado cognitivo.

Los resultados obtenidos, muestran que dentro de las variables clínicas, el número de brotes presentados por los pacientes, no predice ninguna de las variables del estudio, ni el estado de ánimo, ni las puntuaciones en las diferentes áreas de la función cognitiva evaluadas. Los años de evolución, son buenos predictores de diferentes del estado de ánimo, diferentes aspectos de la memoria, el lenguaje y la visuoconstrucción. Además, la puntuación total de la EDSS predijo puntuaciones atencionales (SDMT) y de visuoconstrucción. Por su parte, la MSFC, fue capaz de predecir, puntuaciones en las pruebas mnésicas, atencionales, de funciones ejecutivas, lenguaje y visuoconstrucción.

Por último, y en relación a la variable estado de ánimo, concluimos que es capaz de predecir puntuaciones en memoria, atención, lenguaje y visuoconstrucción.

Autores como Rogers *et al.* (2007), afirman que las variables clínicas (EDSS y duración de la enfermedad) no predicen el deterioro cognitivo en los pacientes.

Otros autores, concluyen que la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes diagnosticados de EM podría predecir la progresión de la enfermedad (Lynch *et al.*, 2005).

Los resultados del trabajo, indican que existe un deterioro de la función cognitiva entre los pacientes diagnosticados de EM, con una forma de presentación RR y un grado de discapacidad leve, incluidos en el estudio. Las áreas de mayor afectación son la atencional, funciones ejecutivas y mnésica; pero no debemos olvidar la valoración tanto del lenguaje como de la visuoconstrucción porque juegan

también un papel importante en el perfil de deterioro.

Conforme a los resultados obtenidos, creemos imprescindible la valoración cognitiva de los pacientes desde fases incipientes del diagnóstico.

Un comienzo de la valoración, podría hacerse mediante baterías, que midan varias áreas de la función cognitiva, que cumplan los criterios de sensibilidad, fiabilidad y validez, así como brevedad. Después en función de los resultados, se puede optar por pruebas específicas para cada una de las áreas cognitivas que requieran una valoración más profunda.

La afectación cognitiva de los pacientes, se refleja muchas veces en forma de queja subjetiva, por tanto, el paciente es plenamente consciente de ella y además es una de las preocupaciones que verbaliza en consulta.

El deterioro cognitivo de los pacientes afecta notablemente a su Calidad de Vida, incluso, y de acuerdo con diversos autores, más que la discapacidad física.

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos por ambos grupos de estudio en las diferentes pruebas aplicadas y del análisis estadístico realizado después, podemos concluir:

- 1- Ni el MMSE (Folstein *et al.*, 1975), ni la batería de valoración del deterioro cognitivo DRS-2 (Jurica *et al.*, 2001), son lo suficientemente sensibles para la detección del deterioro cognitivo entre enfermos diagnosticados de EM.
- 2- Los pacientes diagnosticados de EM, con una forma de presentación RR y un grado de discapacidad leve ($EDSS \leq 3.5$), presentan un deterioro en diferentes áreas de la función cognitiva y en relación a su grupo control de referencia.
- 3- El perfil de deterioro se caracteriza por ser principalmente en las áreas atencional, funciones ejecutivas y de memoria. La valoración de otras áreas como el lenguaje y la visuopercepción no se deben olvidar en la valoración neuropsicológica de los pacientes.
- 4- Los pacientes obtienen mayores puntuaciones en depresión con respecto al grupo control. Entre los enfermos diagnosticados de EM, con y sin depresión, existen diferencias en variables clínicas (número de brotes, subescalas intestinal/vesical y cognitiva de la EDSS, y en la subescala paseo del MSFC), así como en cognitivas (atención selectiva, sostenida, memoria a largo plazo, fluidez verbal fonética, y denominación).
- 5- La duración de la enfermedad y la puntuación total de la EDSS, mostraron la mejor correlación con el resto de las variables clínicas, mientras que la puntuación total del MSFC, los años de evolución y el estado de ánimo, se relacionaron con mayor número de áreas cognitivas. Sólo la duración de la enfermedad se relacionó con la variable depresión.
- 6- El MSFC se mostró como mejor predictor de las puntuaciones de las diferentes áreas cognitivas estudiadas (atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y visuopercepción). Por otro lado, los años de evolución, fue la única variable capaz de predecir el estado de ánimo.

BIBLIOGRAFÍA

Achiron, A., Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 443-446.

Achiron, A., Polliack, M., Rao, S.M., Barak, Y., Lavie, M., et al (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 744-749.

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, 1602-1606.

Anthony, D.C., Hughes, P., Perry, V.H. (2000). Evidencias a favor de una pérdida axonal primaria en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30 (12), 1203-1208.

Arango-Lasprilla, J.C., DeLuca, J., Chiaravalloti, N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 19 (1), 1-6.

Arbizu-Urdiain, T., Martínez-Yélamos, A. (2000). Daño axonal en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30 (12), 1223-1227.

Arbizu-Urdiain, T., Martínez-Yélamos, A., Casado-Ruiz, V. (2002). Escalas de deterioro, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 35, 1081-93.

Army Individual Test Battery (1944). Manual of directions and scoring. Washington:DC War Department, Adjutant General's Office.

Arnett, P.A. (2002). Neuropsicología en Esclerosis Múltiple. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple*, 9, 8-21.

Arnett, P.A. (2007). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 44 (3), 166-172.

Arnett, P. A., Higginson, C.H., Voss, W.D., Wright, B., Bender, W.I., Wurst, J.M., Tippin, J.M. (1999). Depression in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 13, 434-446.

Arnett, P.A., Rao, S.M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F.Z., Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and WCST performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 44, 420-425.

- Archibald, C.J., Fisk, J.D.** (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22 (5), 686-701.
- Attarian, H.P., Brown, K.M., Duntley, S.P., Carter, J.D., Cross, A.H.** (2004). The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 61, 525-528.
- Audoin, B., Reuter, F., Duong, M.V.A., Malikova, I., Confort-Gouny, S. et al.** (2008). Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 14, 786-792.
- Bar-Zohar, D., Agosta, F., Goldstaub, D., Filippi, M.** (2008). Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Multiple Sclerosis*, 14, 719-727.
- Barak Y., Achiron A.** (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in Multiple Sclerosis. *European Neurology*, 47(1), 11-14.
- Barak, Y., Lavie, M., Achiron, A.** (2002). Screening for early cognitive impairment in multiple sclerosis patients using the clock drawing test. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9 (6), 629- 632.
- Barkhof, F., Brück, W., De Groot, C.J., Bergers, E., Hulshof, S., Geurts, J. et al** (2003). Remyelinated lesions in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 60, 1073-1081.
- Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T., Hernández, M.A.** (2000). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30(10), 985-988.
- Basso, M.R., Beason-Hazen, S., Lynn, J., Rammomohan, K., Bornstein, R.A.** (1996). Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53, 980-984.
- Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D., Monson N.** (1990). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis: Do diagnostic type, disease duration and disability matter? *Archives of Neurology*, 47(3), 305-308.
- Beatty, W.W., Monson, N.** (1994). Picture an motor sequencing in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 165-172.
- Beatty, W.W., Paul, R.H., Wilbanks, S.L., Hames, K.A., Blanco, C.R., Goodkin**

D.E.(1995). Identifying Multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for cognitive impairment (SEFCI). *Neurology*, 45, 718-723.

Beatty, W.W., Wilbanks, S. L., Blanco, C.R., Hames, K.A., Tivis, R., Paul, R. H. (1996) Memory disturbance in multiple sclerosis: Reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 56-62.

Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. (1979). *Cognitive Therapy of depression*. New York: Guilford Press.

Beck, A.T., Steer, R.A. (1987). *BDI: Beck Depression Inventory manual*. New York: Psychological Corporation.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M. (1961). Inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.

Benedict, R.H., Bakshi, R., Simon, J.H., Priore, R., Millar, C., Munschauer, F. (2002). Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry of Clinical Neuroscience*, 14, 44-51.

Benedict, R.H., Bruce, J., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Tjoa, C., Tavazzi, E. et al (2007). Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 722-730.

Benedict, R.H., Fischer, J.S., Archival, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J. et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clinical Neuropsychology*, 16, 381-397

Benedict, R.H., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R. (2009). Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80, 201-206.

Benedict, R.H., Zivadinov, R. (2007). Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254 (suppl 2), II22-II25.

Benito-León, J., Morales, J.M., Rivera, J. (2003). *La calidad de vida en la esclerosis múltiple desde una perspectiva interdisciplinar*. Madrid: Siglo.

Benson, G.S. (2000). Disfunción sexual en el paciente con esclerosis múltiple. En

Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. (Ed.) *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 379-390) Madrid: EDMISA.

Benton, A.L (1998). Test de Retención Visual. Madrid: TEA.

Blasco, M.R., García Merino, J.A. (1999) Factores de susceptibilidad en la esclerosis múltiple. *Continua Neurológica*, 2 (monográfico 2), 1-9.

Blum, D., Yonelinas, A.P., Luks, T., Newitt, D., Oh, J., Lu, Y., et al (2002). Dissociating perceptual and conceptual implicit memory in multiple sclerosis patients. *Brain and Cognition*, 50, 51-61.

Bobholz, J.H., Brandt, J. (1993). Assessment of cognitive impairment: relationship of de Dementia Rating Scale to the Mini-Mental State Examination. *Journal of Geriatry and Psychiatry Neurology*, 6, 210-213.

Bobholz, J.A., Rao, S.M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16, 283-288.

Boringa, J.B., Lazeron, R.H., Reuling, I.E., Adèr; H.J., Pfennings, L., Lindenboom, J., et al (2001). The Brief Battery of neuropsychological test: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7(4), 263-267.

Brass, S.D., Benedict, R.H.B., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F., Bashi, R. (2006). Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12, 437-444.

Brassington, J.C., Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychological Review*, 8 (2), 43-47.

Brieva, L., Rio, J., Montalbán, X. (2002). Esclerosis múltiple primariamente progresiva. *Revista de Neurología*, 35 (11), 1074-1080.

Broshek, D.K., Barth, J.T. (2000). The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. En Gary Groth- Marnat (ed). *Neuropsychological Assessment in Clinical practica. A guide to test interpretation and integration* (pp. 223-262). New York: Wiley.

Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.

- Buschke, H., Fuld, P.A** (1974). Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24, 1019-1025.
- Bush, C., Kozak, J., Elmslie, T.** (1997). Screening for cognitive impairment in the elderly. *Canadian Fam Physician*, 43, 1763-1768.
- Butler, M.A., Bennett, T.L.** (2003). In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychology Review*, 13(2), 93-112.
- Butters, M.A., Goldstein, G., Allen, D.N., Shemansky, W.I.** (1998). Neuropsychological similarities and differences among Huntington's disease, multiple sclerosis and cortical dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13 (8), 721-735.
- Cabrera-Gómez, J.A., Echazábal-Santana, N., Porrero-Martín, P., Valenzuela-Silva, C., Rodríguez, C.A., Fuentes-Suárez, I. et al** (2003). El Interferon alfa 2b recombinante mejora la disfunción cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 37 (3), 214-220.
- Cacho, J.** (1981). Estudio de la inmunoglobulinas del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca.
- Cacho, J., Gamazo, S., Fernández -Calvo, B., Rodríguez-Pérez, R.,** (2006). Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 1 (2), 4-18.
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J.L., Lantada, N.** (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 28, 648-645.
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Gay, A.L., Guerrero, J.C., Vicente, J.L.** (1996). El test del reloj en ancianos sanos. *Revista de Neurología*, 24, 1525-1528.
- Cacho, J., García-García, R., Fernández-Calvo, B., Arcaya, J., Rodríguez-Pérez, R., Gamazo, S** (2002). El test del reloj como prueba de cribado de la demencia. *Timely Topics in Medicine-Neurología. Área Alzheimer y Demencias. Técnicas de diagnóstico*. En http://www.prous.com/ttm/Portal_Ttm_Neurologia.cfm . España.
- Calabrese, P., Kalbe, E., Kessler, J.** (2004). The multiple sclerosis inventory cognition. *Psychoneuro*, 30, 384-388
- Calabrese, P., Penner, I.K.** (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis-a "multiple disconnection syndrome"? *Journal of Neurology*, 254 (suppl 2), II18-II21.

- Callanan, M., Logsdail, S., Ron, M., Warrington, E.** (1989). Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. *Brain*, 112, 361-3
- Camp, S.J., Stevenson, V.L., Thompson, A.J., Miller, D.H., Borrás, C., Auriacombe, S., et al** (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. *Brain*, 122, 1341-1348.
- Casanova-Gonzalez, M.F., Cabrera-Gómez, J.A., Aquino-Cias, J., Aneiros-Rivas, R., Fernández-Bermudez, R.** (1999). Neurophysiological assessment in patients with clinically defined multiple sclerosis with special reference to P300 wave study. *Revista de Neurología*, 29 (12), 1134-1137.
- Chang, C.H., Nyenhuis, D.L., Cella, D., Luchetta, T., Dineen, K., Reder, A.T.** (2003). Psychometric evaluation of the Chicago Multiscale Depression Inventory in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9, 160-170.
- Charcot, J.M.** (1877). *Lectures on the Diseases of the Nervous System Delivered at la Salpêtrière*. London: New Sydenham Society.
- Cohen, J.A., Cutter, G.R., Fischer, J.S., Goodman, A.D., Heidenreich, F.R., Jak, A.J., et al** (2001) Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite as an outcome measure in phase 3 clinical trial. *Archives of Neurology*, 58, 961-967.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., et al** (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Science*, 132 (2), 222-7.
- Conde, V., Useros, E.** (1975). Adaptación castellana de la Escala de Evaluación Conductual para la depresión de Beck. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am Lat*, 12, 217-236.
- Conde, V., Esteban, T., Useros, E.** (1976). Revisión crítica de la adaptación castellana del cuestionario de Beck. *Rev Psicol Gen Aplic*, 31, 469-497.
- Corsi, P.M.** (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34, 819B.
- Deloire, M.S.A., Bonnet, M., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K.G., Brochet, B.** (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?. *Multiple Sclerosis*, 12, 445-452.
- Deloire, M.S.A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H.**

et al (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 519-526.

DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C., Engel, R. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 376-390.

Demaree, H.A., DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for the rehabilitation. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 67, 661-663.

DeSousa, E.A., Albert, R.H., Kalman, B. (2002). Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 17(1), 23-9.

Drake, M.A., Allegri, R.F., Carra, A. (2002). Language abnormalities in patients with Multiple sclerosis. *Neurología*, 17(1), 12-6.

Dujardin, K., Donze, A.C., Hantecoeur, P. (1998). Attention impairment in recently diagnosed MS. *European Journal of Neurology*, 5, 61-66.

Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano, B., Samaranch, L., Pastor, P., Villoslada, P. (2008). Memory decline evolves independently of the disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*, 14, 947-953.

Einarsson, U., Gotteberg, K., von Koch, L., Fredikson, S., Ytterberg, C., Jin, Y.P. et al (2006). Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm Country. *Multiple Sclerosis*, 12, 340-353.

Engel, C., Greim, B., Zettl, U.K. (2007). Diagnosis of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254 (suppl 2), II30-II34.

Faiss, J.H. (2007). Cognitive dysfunction in different stages in multiple sclerosis-presentation of 3 cases. *Journal of Neurology*, 254 (suppl 2), II77-II79.

Fernández, O. (2000a). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remitente. Factores pronósticos. *Revista de Neurología*, 35, 1067-1073

Fernández, O. (2000b). Base racional para los nuevos tratamientos en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30, 1257-1264.

Fernández, O., Fernández, V.E., Guerrero, M. (2003). *Esclerosis Múltiple*. Madrid: Mc Graw-Hill.

Feuillet, L., Reuter, F., Audion, B., Malikova, I., Barrau, K., Cheriff, A. et al

(2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 124-127.

Figved, N., Benedict, R., Klevan, G., Myhr, K.M., Nyland, H.I., Landro, N.I. et al (2008). Relationship of cognitive impairment to psychiatry symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14, 1084-1090.

Filippi, M., Alberoni, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Bressi, S., Canal, N., Comi, G. (1994). Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *European Neurology*, 34(6), 324-328.

Filippi, M., Campi, A., Martinelli, V., Pereira, C., Scotti, G., Comi, G. (1995). Transitional progressive multiple sclerosis: MRI and MTI findings. *Acta Neurológica Scandinavica*, 92, 178-182.

Filley, C.M., Heaton, R.K., Nelson, L.M., Burks, J.S., Franklin, G.M.A (1989). Comparison of dementia in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46(2), 157-161.

Fischer, J.S., Jak, A.J., Kniker, J.E., Rudick, R.A., Cutter, G.C. (1999). Administration and scoring manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC). New York: Demos.

Fischer, J.S., Priore, R.L., Jacobs, L.D., Cookfair, D.L., Rudick, R.A. et al (2000). Neuropsychological effects in Interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 48(6), 885-892.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHung, P.R. (1975) Mini – Mental. A practical method for grading the cognitive state of patients for the Clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-198.

Foong, J., Rozewicz, L., Davie, C.A., Thompson, A.J., Miller, D.H., Ron, M.A. (1999). Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of Magnetic Resonance Spectroscopy as an index of focal pathology. *Journal of Neuropsychology and Clinical Neuroscience*, 11(1), 45-50.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D., Thompson, A.J., et al (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120, 15-26.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Thompson, A.J., Miller, D.H., Ron, M.A. (1998). Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse.

Journal of Neurology and Psychiatry, 64, 529-532.

Friend, K.B., Rabin, B.M., Groninger L., Deluty, R.H., Bever, C., Grattan, L. (1999). Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychology*, 13(1), 78-94.

Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., Diamond, B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavior Neurology*, 14(1), 32-44.

Gillson, G., Richard, T.L., Smith, R.B., Wright, J.V. (2002). A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8(1), 30-5.

Ginarte-Arias, Y. (2002). Rehabilitación cognitiva. Aspectos teóricos y metodológicos. *Revista de Neurología*, 34(9), 870-876.

Glanz, B.I., Holland, C.M., Gautier, S.A., Amunwa, E.L., Liptak, Z., Houtchens, M.K. et al (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 13, 1004-1010.

Goldberg, E. (2002). El cerebro ejecutivo: lóbulos frontales y mente civilizada. Barcelona. Ed. Crítica.

González Montalvo, J.L (1991). Creación y validación de un test de lectura para el diagnóstico del deterioro mental en el anciano. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid.

Goodglas, H., Kaplan, E. (1987). The assessment of apraxia and related disorders (2nd ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.

Greene, Y.M., Tariot, P.N., Wishart, H., Cox, C., Holt C.J., Schwid, S., Novinsky, J. A (2000). 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 350-6

Gronwall, D.M.A. (1977). Paced Auditory Serial-Addition Task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual Motor Skills*, 44, 367-373

Groth- Marnat (ed). *Neuropsychological Assessment in Clinical practice. A guide to test interpretation and integration.* New York: Wiley.

Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes. (2003). Guía Oficial para

el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2003. Barcelona: Prous Science.

Haupts MR, Hardt C, Pohlau D, Sczesni B, Elias W, Langenbahn H. et al (2001). Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology*, 56(9), 1250.

Hobart, J., Freeman, J., Thompson, A. (2000). Kurtzke scales revised: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*, 123, 1027-40.

Hoffmann, S., Tittgemeyer, M., Yves von cramon, D. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 20, 275-280.

Hulter, B. M., Lundberg, P.O. (1995). Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 83-86.

Inglese, M., Ge, Y., Filippi, M., Falini, A., Grossman, R.I., Gonen, O. (2004). Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21, 1825-1829.

Izquierdo, G. (2003). Tratamiento preventivo en la esclerosis múltiple. Normas para el tratamiento con inmunomoduladores. *Revista de Neurología*, 35, 1094-1099

Izquierdo, G., Ruiz-Peña, J.L. (2003). Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Revista de Neurología*, 36, 145-52.

Jansen, D.A., Cimprich, B. (1994). Attentional impairment in person with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience and Nursery*, 26 (2), 95-102.

Julian, L., Merluzzi, N.M., Mohr, D.C. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 81-86.

Jurica, P.J., Leitten, C.L., Mattis, S. (2001). *Dementia Rating Scale-2 (DRS-2)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Kail, R. (1998). Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(1), 98-106

Kalkers, N.F., Groot, V., Lazeron, R.H., Killestein, J., Adèr, H.J., Barkhof, F., et al (2000). MS functional composite. Relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology*, 54, 1233-1239.

Kessels, R.P., Zandvoort, M.J., Postma, A., Kappelle, L.J., Haan, E.H (2000). The Corsi Block-Tapping task: standardization and normative data. *Applied Neuropsychology*, 7 (4), 252-258.

- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D., Li, D.** (1999). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 179(3), 127-31.
- Kraft, G.H., Johnson, K.L., Yorkston, K., Amtmann, D., Bamer, A., Bombardier, C. et al** (2008). Setting the agenda for multiple sclerosis rehabilitation research. *Multiple Sclerosis*, 14, 1292-1297.
- Kujala, P., Portin, R., Ruutiainen, J.** (1996). Language function in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science*, 141(1-2), 79-86.
- Kurtzke, J.F.** (1955). A new scale for evaluating of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 5, 580-3.
- Kurtzke, J.F.** (1961). On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 11, 686-94.
- Kurtzke, J.F.** (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- Kurtzke, J.F.** (2000). Epidemiología de la esclerosis múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 92-139) Madrid: EDMISA
- Kurtzke, J.F., Berlin, L.** (1954). The effects of isoniazid on patients with multiple sclerosis. *American Review of Tuberculosis*, 70, 577-92
- Laatu, S., Hamalainen, P., Revonsuo, A., Portin, R., Ruutiainen J.** (1999). Semantic Memory Deficit In Multiple Sclerosis; Impaired Understanding Of Conceptual Meanings. *Neurological Science*, 15, 152-161.
- Lanz, M., Hahn, H.K., Hildebrandt, H.** (2007). Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology* (suppl 2), II43-II48.
- Lasa, L., Ayuso-Mateos, J.L., Vázquez, J.L.** (2000). The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *Journal of Affective Disorders*, 57, 261-265.
- Lazeron, R.H.C., Boringa, J.B., Schouten, M., Uitdehaag, B.M.J., Bergers, E., Lindeboom, J. et al** (2005). Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 524-531.
- Lee, M.A., Blamire, A.M., Pendlebury, S., Ho, K-H., Mills, K.R., Styles, P., et al**

(2000). Axonal injury or loss in the internal capsule and motor impairment in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 57, 65-70.

Lezak, M.D (1983). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

Lincoln, N.B., Radford, K.A. (2008). Cognitive abilities as predictor of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14, 123-128.

Lublin, F.D. (2002). The diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 15, 253-256.

Lublin, F.D., Reingold, S.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46, 907-911.

Lynch, S.G., Parmenter, B.A., Denney, D.R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 469-476.

Martino, G., Furlan, R., Poliani, P.L. (2000). El significado de la inflamación en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30 (12), 1213-1217.

Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in elderly patients. En Bellak, L. y Karasy, T.B. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune and Stratton

Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale (DRS): Profesional Manual*. Odessa, F.L: Psychological Assessment Resources.

Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., et al (1992). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationship. *Acta Neurologica Scandinavica*, 86, 124-124.

Martino, G., Furlan, R., Poliani, P.L. (2000). El significado de la inflamación en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30, 1213-1217.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H-P., Lublin, F.D., et al (2001). Diagnósticos recomendados para la esclerosis múltiple: directrices del Grupo Internacional sobre diagnóstico de la esclerosis múltiple. *Annals of Neurology*, 50(1), 121-127.

McFarland, H.F., Martin, R., McFarlin, D.E. (2000). Influencia genética en la esclerosis múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. *Esclerosis*

múltiple. Bases clínicas y patogénicas. (pp. 205-219) Madrid: EDMISA.

Meader, R. (1979). Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurologica Scandinavica*, 60, 189-92.

Miller, D.M., Rudick, R.A., Cutter, G., Baier, M., Fischer, J.S. (2000). Clinical significance of multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Archives of Neurology*, 57, 1319-24.

Minden, S.L., Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47(1), 98-104.

Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C.R., et al. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage*, 30, 891-898.

Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C.R., et al. (2007). Distinct mechanisms of altered brain activation in patients with multiple sclerosis. *Neuroimage*, 37 (3), 937-946.

Mostert, J.P., Groot, J.C., Ramsaransing, G.S.M., Koch, M.W., Keyser, J. (2008). Relación entre el grado de lesiones en T2 y el inicio de la fase de progresión secundaria en pacientes con esclerosis múltiple. *European Journal of Neurology*, 7, 26-31.

Muñoz, J.M., Tirapu, J. (2001). *Rehabilitación Neuropsicológica*. Madrid: Síntesis. Madrid.

Nelson, H.E., Connell, A (1978). Dementia. Estimation of the premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test . *Cortex*, 14, 234-244.

Nieto, A., Sánchez, M.P., Barroso, J., Olivares, T., Hernández, M.A. (2008). Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20(4), 583-588.

Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., de Caro, M.F., Farina, D. et al (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12, 77-87.

Nyenhuis, D.L., Luchetta, T., Yamamoto, C., Terrien, A., Bernardin, L., Rao, S.M., Garron, D.C. (1998). The development standarditation and initial validation of the Chicago Multiscale Depression Inventory. *Journal of Personality Assessment*,

70(2), 386-401.

Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M.P., Wollmann, T., Hernández, M.A., Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 191-197.

Ozakbas, S., Cagiran, I., Ormeci, B., Idiman, E. (2004). Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science*, 218, 3-7.

Parmenter, B.A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Benedict, R.H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis*, 13, 52-57.

Parsons, C.L., Bidair, M. (2000). La vejiga en la esclerosis múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F., Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas.* (pp. 365-377) Madrid: EDMISA.

Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15, 2-8.

Patzold, T., Schwengelbeck, M., Ossege, L.M., Malin, J.P., Sindern, E. (2002). Changes of the Multiple Sclerosis Functional Composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(3), 164-8

Paul, R.H., Beatty, W.W., Schneider, R., Blanco, C., Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 4(5), 433-9.

Petersen, R.C., Kokmen, E. (1989). Cognitive and psychiatry abnormalities in multiple sclerosis. *Mayo Clinical Proceedings*, 64(6), 657-63.

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), 557-9.

Pirko, I., Lucchietti, C.F., Sriram, S., Bakshi, R. (2007). Grey matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*, 68 (9), 634-642.

Pliskin, N.H., Hammer, D.P., Goldstein, D.S. et al (1996). Improvement delayed visual reproduction test performances in multiple sclerosis patients receiving Interferon beta-1b. *Neurology*, 47, 1463-1468.

- Plohmman, A.M., Kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S., et al** (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 64, 455-462.
- Ponsford, J.L** (2000). Attention. En Gary Groth- Marnat (ed). *Neuropsychological Assessment in Clinical practice. A guide to test interpretation and integration* (pp. 373-390). New York: Wiley.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, I., Davis, F.A., Ebers, G.C. et al** (1983). New diagnosis criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 2227-2231.
- Pozilli, C., Possafiume, D., Bernardi, S., Pantano, P., Incoccia, Ch., Bastianello, S., et al** (1991). Spect, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 54, 110-115.
- Prakash, R.S., Snook, E.M., Lewis, J.M., Molt, R.W., Kramer, A.F.** (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14, 1250-1261.
- Prinster, A., Quarantelli, M., Orefice, G., Lanzillo, R., Brunetti, A., Mollica, C., et al** (2006). Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *NeuroImage*, 29, 859-867.
- Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junque, C., Bello, J., Marti-Vilalta, J.L., Capdevila, A.** (2001). The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference. *Neuroimage*, 13(1), 68-75.
- Raine, C.S.** (2000). Neuropatología de la Esclerosis Múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 151-171) Madrid: EDMISA.
- Rao, S.M.** (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(5), 503-542.
- Rao, S.M.** (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinión in Neurology*, 8(3), 216-220.
- Rao, S.M.** En colaboración con el “Grupo de Estudio de la Función Cognitiva de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple” (1990). A manual of Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in multiple sclerosis. Section of Neuropsychology, Medical College of Wisconsin, 1000N. 92 Street, Milwaukee, WI

53226.

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., Leo, G.J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-696.

Berndon, R.M. (2002). Why secondary progressive multiple sclerosis is a relentlessly progressive illness. *Archives of Neurology*, 59, 301-304.

Reuter, F., Del Cul, A., Audion, B., Malikova, I., Naccache, L., Ranjeva, J.P. et al (2007). Intact subliminal processing and delayed conscious access in multiple sclerosis. *Neuropsychología*, 45, 2683-2691.

Rivera-Navarro, J., Morales-González, J.M., Benito-León, J., Mitchell, A.J. (2008). Dimensión social y familiar: experiencias de cuidadores y personas con esclerosis múltiple. *El estudio GEDMA. Revista de Neurología*, 47 (6), 281-285.

Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M.L., Carpintiero, S. et al (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*, 14, 364-369.

Rogers, J.M., Panegyres, P.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14, 919-927.

Rossini, P.M., Pasqualetti, P., Pozzilli, C., Grasso, M.G., Millefiorini, E., Graceffa, A., et al (2001). Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Multiple Sclerosis*, 7(6), 354-358

Rovaris, M., Iannucci, G., Falautano, M., Possa, F., Martinelli, V., Comi, G., Filippi M. (2002). Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting Multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *Journal of Neurological Science*, 30, 103-9.

Royall, D.R., Mulroy, A.R., Chiodo, L.K., Polk, M.J. (1999). Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. *Journal Gerontology*, 37(8), 730-734.

Ruggieri, R.M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N., Piccoli, F.

(2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS $\leq$ 3.5 *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 323-326.

Santiago, O., Guàrdia, J., Arbizu, T. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, 18 (1), 84-87.

Sanz de la Torre, J.C., Pérez-Rios, M. (2000). Neuropsychological evaluation in a case of multiple sclerosis. *Revista de Neurología*, 30(12), 1161-1165.

Satre-Garriga, J., Ingle, G.T., Chard, D.T., Ramió-Torrentà, L., Miller, D.H., Thompson, A.J. (2004). Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. *NeuroImage*, 22, 353-359.

Sbordone, R.J. (2000). The assessment interview in clinical neuropsychology. En Gary Groth- Marnat (ed). *Neuropsychological Assessment in Clinical practice. A guide to test interpretation and integration* (pp. 117- 118). New York: Wiley.

Scherer, P. (2007). Cognitive screening in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254 (suppl 2), II26-II29.

Schultheis, M.T., Garay, E., De Luca, J. (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in MS. *Neurology*, 56, 1089-1094.

Schulz, D., Koop, B., Kunkel, A., Faiss, J.H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002-1010.

Sedgwick, E.M., (2000). Fisiopatología de la fibra nerviosa desmielinizada. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 197-204) Madrid: EDMISA.

Seinela, A., Hamalainen, P., Koivisto, M., Ruutinen, J. (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science*, 198, 79-85.

Selby, M.J., Ling, N., William, J.M. et al (1998). Interferon beta 1b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Perceptual Motor Skills*, 96, 1099-1106.

Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12, 187-195.

Sharrack, B., Hughes, R.A., Soudiain, S., Dunn, G. (1999). The psychometric

properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*, 122, 141-59.

Shenai, B.V., Harrison, D.W., Demaree, H.A. (2003). The neuropsychology of depression: a literature review and preliminary model. *Neuropsychology Review*, 13(1), 33-42.

Sibley, W.A., (2000). Factores de riesgo en la esclerosis múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 142-148) Madrid: EDMISA.

Simon, J.H., Jacobs, L.D., Champion, M.K., Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Herndon, R.M., et al (1999). A longitudinal study of brain atrophy in relapsing MS. *Neurology*, 53, 139-148.

Smith, A. (1991). Symbol Digit Modalities Test. Los Ángeles: Western Psychological Services.

Smits, R.C., Emmen, H.H., Bertelsmann, F.W., Kulig, B., van Loenen, A.C., Polman, C.H. (1994). The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology*, 44(9), 1701-5

Sperling, R.A., Guttman, C.R., Holhol, M.J., Warfield, S.k., Jakab, M., Parente, M., et al (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Archives of Neurology*, 58(1), 115-21.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1986). Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual, 2ª ed. Madrid: TEA ediciones.

Spreen, O., Benton, A.L. (1969, 1977). Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (NCCEA). Victoria: University of Victoria Neuropsychology Laboratory.

Spreen, O., Strauss, E. (1998). A Compendium of Neuropsychological Test. New York: Oxford University Press.

Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., et al (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125(pt6), 1275-82.

Steneager, E., Knudsen, L., Jensen, K. (1994). Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *International Journal of the*

Neurological Science, 15, 99-103.

Strub, R.L., Black, F.W. (1985). The mental status Examination in Neurology. Philadelphia: F.A. Davis Company.

Summers, M., Fisniku, L.K., Anderson, V.M., Miller, D.H., Cipelotti, L., Ron, M.A. (2008). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Multiple Sclerosis*, 14, 197-204.

Summers, M., Swanton, J., Fernando, K., Dalton, C., Miller, D.H., Cipelotti, L., et al (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predict by imaging early in the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 955-958.

Svendsen, K.B., Jensen, T.S., Overvad, K., Hansen, H.J., Koch-Henriksen, N., Bach, F.W. (2003). Pain in patients with multiple sclerosis. A population-based study. *Archives of Neurology*, 60, 1089-1094

Tartaglia, M.C., Narayanan, S., Francis, S.J., Santos, A.C., De Stefano, N., Lapierre, Y., Arnold, D.L. (2004). The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 61, 201-207.

Tavazzi, E., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Lema, J., Bastianello, S., Bergamaschi, R. et al (2007). Quantitative diffusion weighted imaging measures in patients with multiple sclerosis. *NeuroImage*, 36, 746-754.

Thornton, A.E., Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology*, 11, 357-366

Tirapu, J. (2008). ¿Para qué sirve el cerebro? Manual para principiantes. Bilbao. Ed: Desclée de Brouwer.

Tröster, A.I. (1998). Assessment of movement and demyelinating disorders. En P.J. Snyder y P.D. Nussbaum (Eds). *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*. NY: American Psychological Association.

Vicens, A., Castro, P. de. (1992). Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica (1980-1991). *Neurología*, 7(7), 185-189.

Vicens, A., Iriarte, J., Castro, P. de., Castejón, C., Martínez-Lage, J.M. (1992). Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 7(7), 171-175.

Viñuela, F., Ruiz-Peña, J.L., Izquierdo, G. (2001). Medida funcional compuesta

para la esclerosis múltiple. Sevilla: Médica Digital.

Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancey., Richards, A. (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(9), 1570-6.

Wechsler, D. (1955). Manual for the Wechsler Adult Intelligence scale. Mew York: Psychological Corporation.

Weinshenker, B.G. (2000). Historia natural de la Esclerosis Múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F. y Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 81-89) Madrid: EDMISA.

Weinstein, A., Schwid, S.I., Schiffer, R.B., McDermott, M.P., Giang, D.W., Goodman, A.D. (1999). Neuropsychologic status in multiple sclerosis afeter treatment with glatiramer. *Archives of Neurology*, 56 (3), 319-324.

Whitaker, J.N., Mitchell, G.W. (2000). Características clínicas de la esclerosis múltiple. En Raine, C.S., McFarland, H.F., Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 3-19) Madrid: EDMISA.

Winkelman, A., Engel, C., Apel, A., Zettl, U.F. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254 (suppl 2), II35-II42.

Wishart, H., Sharpe, D. (1997). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(6), 810-824.

Wilson. B. (1999). Case studies in Neuropsychological Rehabilitation. Oxford University Press.

Wray, S.H. (2000). Neuritis óptica. En Raine, C.S., McFarland, H.F., Tourtellotte, W.W. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. (pp. 21-30) Madrid: EDMISA.

Zarei, M., Chandran, S., Compston, A., Hodges, J. (2003). Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 74, 872-877.

Zakzanis, K.K. (2000). Distinct Neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinial Neuropsychology* , 15(2), 115-136.

Zephir, H., de Seve, J., Dujardin, K., Dubois, G., Cabaret, M., Bouillaguet, S. et al (2008). Cognitive impact of mitoxantrone and methylprednisolone in multiple

sclerosis: an open label study. *Revue Neurologique*, 164 (1), 47-52.

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

Zung, W.K. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12, 63-70.