

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
PSICOLOGIA**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**Apatía en pacientes con esclerosis múltiple. Relación con los
rendimientos cognitivos, la calidad de vida y la sobrecarga del
cuidador**

Esther Sierra Martínez

Salamanca Junio de 2022

D^a M^a Victoria Perea Bartolomé. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

D^a Valentina Ladera Fernández. Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

D. Jesús Martín Martínez. Dr en Medicina. Especialista en Neurología. Investigador responsable Área Esclerosis Múltiple grupo consolidado GIIS042-Investigación en neurociencias Aragón. Coordinador CSUR EM Aragón.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, realizado bajo nuestra dirección por Dña. **Esther Sierra Martínez**, Licenciada en Psicología y alumna del Programa de Doctorado “*Psicología*”, titulado: Apatía en pacientes con esclerosis múltiple. Relación con los rendimientos cognitivos, la calidad de vida y sobrecarga del cuidador, reúne los criterios necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, junio de 2022

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

Fdo.: Jesús Martín Martínez

DEDICATORIA

“Solo se gana su libertad quien la conquista de nuevo cada día”

Goethe, Fausto

Después de cinco largos años de lucha, frustración, trabajo arduo, inquietud por el paso de los meses y el lento avance, finaliza un trabajo que comencé con ilusión y que me ha hecho aprender, madurar y sobre todo darme cuenta de lo importante de esta vida: que son esas personas que te acompañan al lado sin presionar, con un apoyo incondicional; te escuchan, te aconsejan y te dan ánimos para continuar por caminos que llevan a objetivos que en ocasiones te planteas abandonar.

A mis padres, por esa educación llena de valores acompañada de un amor incondicional, por ese esfuerzo constante que tan bien conoce el que es padre o madre, por apoyarme siempre, a pesar de los miedos e indeguridades, por estar ahí, os quiero.

A mis hermanos, que hemos crecido juntos desde la protección de unos padres que han fomentado nuestra unión y concepción de familia. Gracias por estar ahí siempre.

Y por supuesto a Jorge, emprendimos un camino juntos hace más de 25 años, durante los que hemos vivido cosas importantes, crecido juntos, llegando a una adaptabilidad llena de amor, respeto y lealtad que nos permite seguir disfrutando como desde el principio de este viaje maravilloso; gracias por tu energía, tu vitalidad, tu comprensión, tu madurez, por ver siempre el vaso medio lleno, por ser así; y porque juntos hemos conseguido nuestros dos mejores logros. Alba, constante, perfeccionista, trabajadora, luchadora y Lucía, enérgica, perseverante, curiosa, firme. Vosotras le dáis sentido a todo y sois el motor que nos lleva hacia adelante.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Victoria Perea Bartolomé, por darme esa oportunidad de iniciarme en este proyecto que reactivó mis ganas de iniciarme en el duro camino de la investigación exhaustiva.

A Dra. Valentina Ladera, por su forma rigurosa de trabajar, por llegar a los matices, por su forma de dirigir, por su rapidez de respuesta y sobre todo por sus ánimos que me daban inyecciones de energía para continuar con el viaje.

Al Dr. Jesús Martín por su afán por la ciencia y la investigación, por su sabiduría, por su compromiso.

Al Dr. José Ramón Ara, incansable de la “múltiple”.

A la Dra. Eugenia Marta, por su apoyo incondicional siempre, por su constancia, su curiosidad frente a lo nuevo, sus ganas de enseñar y de descubrir, por su energía y su vitalidad. Gracias por todo lo que me has enseñado.

A la Dra. Belén Sánchez Marín, ejemplo de esfuerzo, constancia y perseverancia en el trabajo, gracias por tu confianza.

A los pacientes de la Unidad de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso cenral (EDSNC) del Hospital universitario Miguel Servet (HUMS) y a todos aquellos voluntarios por su colaboración en este proyecto, por su tiempo y por sus ganas de que continúe la investigación en este campo y con ello puedan optar a una mejor calidad de vida.

A mis compañeros y amigos del HUMS (Merche, Carmen, Berta, M^a José, Leo, Toya, Sebas, Raquel...), por esos ratos de risas y de “terapia en grupo”, del H. San Juan de Dios y de la Fundación Neurópolis (liderada por el Dr. Oliveros tan entregado siempre al campo de la investigación, a Belén,

Julia, Angelines y al joven pero potente grupo de neuropsicólogas que pisan ya con fuerza, Saray, Victoria, Laura, Ana y Claudia).

Y a esa “generación del 78” (Raquel, Mayte, Noemi, Israel, Pablo, Alex, David y Jorge) que con sus mensajes y quedadas (aunque escasas por la situación) han conseguido llenar de humor y buenos ratos muchos momentos; y por estar siempre ahí, pese a la distancia y el paso de los años.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.....	1
--------------------------	----------

Parte I. REVISIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	8
---	----------

1.1 Definición.....	9
----------------------------	----------

1.2 Epidemiología	12
--------------------------------	-----------

1.3 Fisiopatología	14
---------------------------------	-----------

1.4 Factores de riesgo	18
-------------------------------------	-----------

1.4.1. Factores ambientales.....	18
----------------------------------	----

1.4.2. Factores genéticos.....	21
--------------------------------	----

1.5 Diagnóstico	22
------------------------------	-----------

1.6 Fenotipos clínicos y evolutivos.....	27
---	-----------

1.7 Características clínicas.....	30
--	-----------

1.8 Pronóstico y curso evolutivo	32
---	-----------

1.9 Tratamiento.....	35
-----------------------------	-----------

CAPÍTULO 2. NEUROPSICOLOGÍA DE LA APATÍA.....	38
--	-----------

2.1 Definición y criterios diagnósticos.....	39
---	-----------

2.2 Correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la apatía.....	45
--	-----------

2.3 Evaluación	49
-----------------------------	-----------

2.4 Apatía y no depresión.....	52
---------------------------------------	-----------

2.5 Funciones cognitivas y apatía	55
--	-----------

CAPÍTULO 3. CALIDAD DE VIDA Y SOBRECARGA DEL CUIDADOR.....	57
3.1 Calidad de Vida.....	58
3.2 Sobrecarga del cuidador.....	60
Capítulo 4. FUNCIONES COGNITIVAS, APATÍA, CALIDAD DE VIDA Y SOBRECARGA DEL CUIDADOR EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	65
4.1 Funciones cognitivas y EM	66
4.1.1 Fenotipos cognitivos en la EM	85
4.1.2 Evaluación neuropsicológica en la EM	92
4.2 Apatía y EM	97
4.3 Calidad de vida y EM.....	100
4.4 Sobrecarga del cuidador y EM.....	101
Parte II. ESTUDIO EMPÍRICO	
Capítulo 5. OBJETIVOS E HIPOTESIS.....	106
5.1 Planteamiento del problema y justificación	107
5.2 Objetivos e hipótesis	110
CAPITULO 6. METODOLOGÍA.....	113
6.1 Diseño.....	114
6.2 Descripción de variables	114
6.3 Participantes	119
6.4 Instrumentos de medida	126
6.5 Procedimiento	133
6.6 Análisis estadístico.....	135

CAPÍTULO 7. RESULTADOS.....	138
7.1 Apatía.....	139
7.2 Rendimientos cognitivos sujetos EM y sujetos normales.....	142
7.3 Apatía y rendimientos cognitivos sujetos EM.....	154
7.4 Apatía y estados emocionales	159
7.5 Apatía y calidad de vida.....	161
7.6 Apatía y sobrecarga del cuidador	163
CAPITULO 8. DISCUSIÓN.....	165
CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES.....	180
REFERENCIAS.....	184
ANEXOS.....	239

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

T25WF	Prueba de los 25 pies
9-HPT	Nine Hole Peg Test
Anti-MOG	Anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos)
BOC	Bandas Oligoclonales
CIS	Síndrome Clínico Aislado
CMH	Complejo de Mayor Histocompatibilidad
DC	Deterioro Cognitivo
DIS	Diseminación Espacial
DIT	Diseminación Temporal
EDSS	Escala de Discapacidad Ampliada de Kurtzke
EM	Esclerosis Múltiple
Gd	Gadolinio
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Masa Corporal
IRM	Imágenes por Resonancia Magnética
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MAGNIMS	Consortio de neurorradiólogos expertos en EM
MSFC	Escala Funcional Compuesta de la EM
MSIF	Federación Internacional de Esclerosis Múltiple
MSSS	Multiple Sclerosis Severity Score
OMS	Organización Mundial de la Salud
PASAT	Prueba de adición serial auditiva
PEV	Potenciales Visuales Evocados

PP	Primaria Progresiva
PR	Progresiva Recurrente
RIS	Síndrome Radiológico Aislado
RM	Resonancia Magnética
RR	Recurrente Remitente
SB	Sustancia Blanca
SF	Sistemas Funcionales
SG	Sustancia Gris
SNC	Sistema Nervioso Central
SP	Secundaria Progresiva
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VEB	Virus Epstein-Barr
VP	Velocidad de Procesamiento

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de EM (Fernández et al., 218)	25
Tabla 2. Criterios diagnósticos de la apatía (Starkstein et al., 2011)	42
Tabla 3. Criterios diagnósticos de la apatía (Robert et al., 2018)	43
Tabla 4. Prevalencia de deterioro cognitivo de los principales dominios cognitivos en la EM (Grzegorski y Losy, 2017)	68
Tabla 5. Características sociodemográficas de los sujetos con EM.....	121
Tabla 6. Características sociodemográficas de los grupos EMRR y EMP.....	122
Tabla 7. Características sociodemográficas del grupo de comparación.....	123
Tabla 8. Características clínicas y edad de los grupos EMRR y EMP.....	125
Tabla 9. Diferencias en apatía en función del grupo EM y grupo de comparación.....	139
Tabla 10. Diferencias en apatía en función del tipo de EM.....	140
Tabla 11. Diferencias en apatía en función del tipo de EM y años de enfermedad.....	141
Tabla 12. Relación de la apatía con los diferentes sistemas funcionales.....	142
Tabla 13. Rendimiento en atención en función del grupo EM y comparación.....	143
Tabla 14. Rendimiento en VP de la información en función del grupo EM y comparación.....	144
Tabla 15. Rendimiento en memoria en función del grupo EM y comparación.....	145
Tabla 16. Rendimiento en habilidades visuoespaciales en función del grupo EM comparación.....	146
Tabla 17. Rendimiento en funciones ejecutivas en función del grupo EM y comparación.....	147
Tabla 18. Rendimiento en atención en función del tipo de EM.....	149

Tabla 19. Rendimiento en VP de la información en función del tipo de EM.....	150
Tabla 20. Rendimiento en memoria en función del tipo de EM.....	151
Tabla 21. Rendimiento en habilidades visuoespaciales en función del tipo de EM.....	152
Tabla 22. Rendimiento en funciones ejecutivas en función del tipo de EM.....	153
Tabla 23. Rendimiento en atención para los pacientes con EM en función de la apatía.....	154
Tabla 24. Rendimiento en VP de la información para los pacientes con EM en función de la apatía.....	155
Tabla 25. Rendimiento en memoria para los pacientes con EM en función de la apatía.....	156
Tabla 26. Rendimiento en habilidades visuoespaciales para los pacientes con EM en función de la apatía.....	157
Tabla 27. Rendimiento en funciones ejecutivas para los pacientes con EM en función de la apatía.....	159
Tabla 28. Estados afectivos en los grupos EM y comparación.....	160
Tabla 29. Estados afectivos en los grupos EMRR y EMP.....	160
Tabla 30. Estados afectivos en el grupo EM en función de la apatía.....	161
Tabla 31. Calidad de vida de los sujetos con EM en función de la apatía.....	161
Tabla 32. Subescala de Salud Física MSQoL-54 de los sujetos con EM en función de la apatía.....	162
Tabla 33. Subescala de Salud Mental MSQoL-54 de los sujetos con EM en función de la apatía.....	163
Tabla 34. Sobrecarga familiar en los pacientes con EM en función de la apatía.....	164

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Jean Martín-Charcot. Tomada de https://medicallabandcoats.wordpress.com/famous-physicians/	10
Figura 2. Prevalencia por países. (Tomada de MSIF, 2013).....	13

RESUMEN

Resumen

Las alteraciones cognitivas y los desórdenes psiquiátricos forman parte de las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple (EM); son relativamente frecuentes y pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad y en cualquier subtipo de EM. Su presencia repercute de forma negativa en la calidad de vida de los sujetos con EM y en la percepción de sobrecarga de los familiares.

El objetivo de este trabajo tiene como propósito estudiar y analizar la frecuencia de apatía en un grupo de pacientes con EM, EM recurrente-recidivante (EMRR) y EM progresiva (EMP), comparándolos con sujetos normales de características sociodemográficas similares, y cómo la presencia de apatía influye sobre los rendimientos cognitivos, calidad de vida y percepción de sobrecarga del cuidador.

Participaron en este trabajo 205 personas de forma voluntaria, 100 personas con diagnóstico de EM con una media de edad comprendida entre 20-70 años ($M=47.87$) y 105 sujetos normales sin antecedentes de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas ni psicopatológicas clínicamente demostrable (grupo de comparación), con una media de edad comprendida entre 22-70 años ($M=45.50$). Los instrumentos de valoración utilizados fueron: *Escala de apatía de Lille*, *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*, *Trail Making Test parte A (TMTA)*, *Trail Making Test parte B (TMTB)*, *Symbol Digit Modalities Test SDMT*, *Torre de Londres (TL)*, *Test Audio-verbal España Complutense (TAVEC)*; *Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR)*, *Test de orientación de líneas de Benton*, *Subtest de dígitos y subtest de semejanzas de la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler-III (WAIS-III)*, *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*, *Test de Stroop*, *Word List Generation test (WLG)*, *fluencia verbal palabras que comienzan por P*, *Fluencia verbal no A*, *HADS (Hospital Anxiety and Depression*

Scale (HADS), Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54), Escala de sobrecarga del cuidador Zarit.

Nuestros resultados indican que los sujetos con EM presentan mayor frecuencia de apatía que los sujetos del grupo de comparación ($t(203) = -7.79$ y $p = .001$).

Comparando la presencia de apatía en los grupos de EMRR y EMP los datos arrojaron que el tipo clínico no influye en la frecuencia y severidad de la apatía, pero la duración de la EM y el grado de severidad de la escala EDSS sí están relacionados con su presencia ($r(98) = .281$ y $p = .005$).

Los sujetos con EM presentan peores resultados cognitivos (atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y visual, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas) que los sujetos de comparación. Los análisis también revelaron que el grupo de EMRR presenta mejores rendimientos cognitivos (atención, velocidad de procesamiento, memoria, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas) que el grupo de EMP y, a su vez, que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía también obtienen rendimientos cognitivos superiores frente a los sujetos con EMRR y EMP con apatía.

En cuanto a la situación afectiva (ansiedad y depresión), nuestros resultados ponen de manifiesto que están presentes con una frecuencia mucho más elevada que en los sujetos normales, tanto en la escala de ansiedad ($t(98) = 2.03$ y $p = .044$) como en la de depresión ($t(98) = 4.27$ y $p < .001$). Se encontró que los sujetos con EMRR y EMP con apatía presentan niveles de depresión más elevados que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía ($t(98) = -4.55$ y $p < .001$), a diferencia de la ansiedad, donde no se encontraron diferencias ($t(98) = -0.44$ y $p = .663$).

Los datos obtenidos por este trabajo sugieren que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía perciben su calidad de vida (tanto salud física como salud mental) más

deteriorada que los sujetos con EMRR y EMP con apatía ($t(98) = 2.81$ y $p = .006$). Del mismo modo, los familiares de sujetos con EMRR y EMP con apatía describen una mayor sobrecarga del cuidado de la enfermedad que aquellos familiares de sujetos con EMRR y EMP sin apatía ($t(98) = -3.66$ y $p < .002$).

Por lo tanto, una mayor duración de la enfermedad y mayor severidad medida a través de la EDSS son indicativos de una mayor presencia de apatía en los sujetos con EM. La presencia de apatía actúa como un factor negativo frente a los rendimientos cognitivos en este tipo de sujetos, se relaciona con una mayor existencia de alteraciones neuropsiquiátricas (depresión y ansiedad) en los sujetos con EM frente a la población normal, deriva en una percepción de peor calidad de vida y genera una mayor sobrecarga a los familiares.

Palabras clave: Apatía. Calidad de vida. Deterioro cognitivo. Esclerosis Múltiple. Sobrecarga del cuidador.

INTRODUCCIÓN

Introducción

Hace más un siglo que Cruveilhier (1829-42) y Carswell (1838) realizaron las primeras descripciones macroscópicas de la esclerosis múltiple (EM), ampliando Charcot, unos años más tarde, los aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad; sin embargo, en la actualidad continúa siendo un desafío para la ciencia.

Es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes entre los adultos jóvenes, asociando un significativo impacto sanitario, económico y social (Costa, Naveiro, Lema, González y Prieto, 2020; Pérez, Fernández y Sempere, 2019). La media de edad del diagnóstico se sitúa en torno a los 30 años, siendo 2-3 veces más común en mujeres (Dobson y Giovannoni, 2018; National Multiple Sclerosis Society, 2011; Pérez, Fernández y Sempere, 2019; Sellner et al., 2011).

Su prevalencia se ha incrementado en los últimos años en muchas regiones mundiales, debido en parte al aumento de la supervivencia (Wallin et al., 2019), estimándose en 33 casos por 100.000 habitantes, con una variación significativa entre diferentes países (Oh, Vidal-Jordana y Montalban, 2018). Su incidencia difiere entre poblaciones y puede alcanzar incluso 10 nuevos casos por cada 100.000 (Wildner, Stasiołek y Matysiak, 2020).

Se considera que una combinación de factores ambientales y genéticos contribuye al riesgo de desarrollo de la enfermedad. Varios genes incrementan la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad, y sitúan a la región II del Complejo de Histocompatibilidad como la región más fuertemente asociada a la EM, concretamente en el alotipo DRB1*15 (Dobson y Giovannoni, 2018; Olsson, Barcellos y Alfredsson, 2017). Entre los factores ambientales, la vitamina D, el virus de Epstein-Barr (VEB), la obesidad o el tabaco, han sido bien definidos en la literatura como potenciadores del desarrollo de la enfermedad (Fernández et al., 2020; Fillippi et al. 2018, Michel, 2018).

Históricamente, la EM ha sido clasificada como una enfermedad autoinmune mediada por células T, sin embargo, las terapias dirigidas a las células B han desafiado el dogma (Gharibi et al., 2020, Van Kaer et al., 2019). Tradicionalmente, se ha considerado como una enfermedad en dos etapas, esto es, una etapa de inflamación temprana responsable de recaídas y remisiones y otra de neurodegeneración que causa progresión no recurrente (Filippi et al., 2018).

El diagnóstico se basa en síntomas y signos neurológicos, junto con evidencia de diseminación de lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC) en espacio y tiempo, sin otra causa que explique mejor el proceso. La Resonancia Magnética (RM) es de suma importancia para el diagnóstico de EM, pero carece de especificidad para determinar los mecanismos patogénicos subyacentes al inicio y la progresión de la enfermedad (Inglese y Petracca, 2018). Se precisa de otras pruebas como el examen del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y/o pruebas neurofisiológicas. (Brownlww, Hardy, Fazekas y Miller, 2017; Kaminska, Koper, Piechal y Kemoni, 2017; Tafti, Ehsan y Xixis, 2020).

La presentación clínica se caracteriza por una amplia variabilidad interindividual, y la gravedad y el curso evolutivo de la enfermedad va a depender de una combinación de marcadores clínicos, de imagen y de laboratorio. Las formas clínicas se clasifican en términos de “actividad de la enfermedad” y “progresión o no de la enfermedad”; la actividad vendrá determinada por las recaídas valoradas clínicamente y la presencia de lesiones nuevas o que realzan en RM, mientras que la progresión dependerá de una valoración clínica clasificándose en función de la existencia o no de actividad y progresión clínica (Lublin et al., 2014).

Entre sus manifestaciones clínicas, también se encuentran las alteraciones cognitivas y los síntomas neuropsiquiátricos. Descritas a lo largo de las décadas,

continúan siendo objetivo de interés científico por su alta incidencia y la importante repercusión en el desempeño profesional, relaciones sociales y calidad de vida de los sujetos con EM (Amato et al., 2019; Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; De Castro, Aranguren, Arteché y Otano, 2002; Grzegorski y Losy, 2017; Rao, 1991; Rao, 1995; Soares et al., 2020; Sumowski et al., 2018). El deterioro cognitivo (DC) afecta aproximadamente al 40-70% de los sujetos con EM, en cualquier momento del curso de la enfermedad. El patrón neuropsicológico generalmente se caracteriza por déficits en velocidad de procesamiento (VP) de la información, atención, memoria episódica, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales. El DC es independiente de la duración de la enfermedad y del nivel de discapacidad física (Amato et al., 2019; Artemiadis et al., 2020; Benedict et al., 2017; Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Branco et al., 2019; Planchea, Gibelind, Cregut, Pereirad y Clavelou, 2015).

Entre los síntomas neuropsiquiátricos más documentados se encuentran la depresión y la ansiedad que presentan tasas de prevalencia muy variables desde casi el 5 al 60% de los pacientes con EM (Hanna y Strobbe, 2020; Solaro, Gamberini y Masuccio, 2018); otro síntoma neuropsiquiátrico relativamente frecuente, es la apatía, que ha sido poco investigada en esta población, a pesar de su implicación negativa en la discapacidad neurológica, la fatiga cognitiva y el estrés del cuidador (Raimo, Luigi, Spitaleri, Petretta y Santangelo, 2016).

La apatía, se ha relacionado con el DC (D'Iorio, Maggi, Vitale, Trojano y Santangelo, 2019), y podría determinar parte de su expresión, aunque no es un componente constante ya que hay estudios que demuestran que pacientes con DC no padecen apatía (Starkstein, Jorge, Mizrahi y Robinson, 2006).

Con respecto a la asociación entre apatía y depresión, se considera que ésta puede ser debida a que muchas de las escalas de medida de depresión incluyen ítems

que miden apatía, con lo que ésta pasa a formar parte del diagnóstico de depresión. Sin embargo, diversos estudios han puesto de manifiesto la disociación entre apatía y depresión en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (Kirsch-Darrow, Fernández, Marsiske, Okun y Bowers, 2006).

En el caso de la EM tanto el DC como la presencia de depresión están ampliamente estudiados, pero no así la apatía. Recientemente se han reportado cifras de apatía 20-50% entre pacientes con EM (Raimo, Trojano, Gaita, Spitaleri y Santangelo, 2019), pero no se conocen bien sus determinantes ni su repercusión en la calidad de vida de los pacientes ni el resultado de posibles intervenciones tanto farmacológicas como cognitivo-conductuales.

El objetivo de este trabajo es estudiar y analizar la presencia de apatía en una muestra de sujetos con EM e identificar sus correlatos cognitivos, así como analizar su influencia en la calidad de vida de los sujetos y en la sobrecarga del cuidador.

Para cumplir nuestros objetivos, hemos estructurado este trabajo en los siguientes capítulos:

Parte I. Revisión teórica, la cual consta de 4 Capítulos.

Capítulo 1. Esclerosis Múltiple. En este capítulo se describe la epidemiología, fisiopatología, semiología clínica, la neuropatología, el diagnóstico y los tratamientos modificadores de la enfermedad.

Capítulo 2. Neuropsicología de la Apatía. En este apartado se lleva a cabo una revisión de la definición de apatía, correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales y se describen los criterios actualizados del término. A su vez, se describen las principales escalas de evaluación, y se detalla la relación entre apatía y funciones cognitivas y depresión.

Capítulo 3. Calidad de vida y sobrecarga del cuidador. Este capítulo aborda una descripción del término calidad de vida (CV) y también del término sobrecarga del cuidador.

Capítulo 4. Funciones cognitivas, apatía, calidad de vida y sobrecarga del cuidador en le EM. En este apartado se realiza una revisión actualizada de las alteraciones cognitivas asociadas a la EM (VP, memoria, atención, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales), de la apatía, y su relación con la CV y la sobrecarga del cuidador.

Parte II. Estudio Empírico. Consta de 5 capítulos.

Capítulo 5. Objetivos e hipótesis planteados en este trabajo.

Capítulo 6. Metodología. En este capítulo se incluye cada uno de los pasos que se siguieron para realizar la investigación, en él se expone el tipo de diseño, descripción de variables, participantes, material utilizado, aspectos éticos y procedimientos que se llevó a cabo.

Capítulo 7. Resultados. Después de realizar el análisis estadístico de los datos recogidos, exponemos los resultados obtenidos.

Capítulo 8. Discusión. Se presenta la discusión de los resultados obtenidos en la investigación, y se compara con estudios realizados por otros autores en este campo.

Capítulo 9. Conclusiones. Exponemos las principales conclusiones a las que hemos llegado tras realizar este estudio.

Referencias.

Anexos.

Parte I

REVISIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CAPÍTULO 2. NEUROPSICOLOGÍA DE LA APATÍA

CAPÍTULO 3. CALIDAD DE VIDA Y SOBRECARGA DEL CUIDADOR

**CAPÍTULO 4. FUNCIONES COGNITIVAS, APATÍA, CALIDAD DE
VIDA Y SOBRECARGA DEL CUIDADOR EN LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

CAPITULO 1.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1 Definición

1.2 Epidemiología

1.3 Fisiopatología

1.4 Factores de riesgo

1.4.1 Factores ambientales

1.4.2 Factores genéticos

1.5 Diagnóstico

1.6 Fenotipos clínicos y evolutivos

1.7 Características clínicas

1.8 Pronóstico y curso evolutivo

1.9 Tratamiento

CAPITULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1 Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del Sistema Nervioso Central (SNC), donde la inflamación, desmielinización y pérdida axonal ocurren en fases tempranas de la enfermedad (Jamebozorfi et al., 2021; Oh, Vidal-Jordana y Montalban, 2018). Se trata de una enfermedad desmielinizante crónica multifocal que asocia neurodegeneración. La predisposición genética unida a determinados factores ambientales parece ser determinante en la aparición de la enfermedad. La predisposición genética viene mediatizada principalmente por el complejo de histocompatibilidad; en cuanto a los factores ambientales, que parecen jugar un papel significativo en el desarrollo y progresión de la EM, destacan la infección por el virus de Epstein-Barr, el tabaco, los niveles bajos de vitamina D y un elevado índice de masa corporal en la adolescencia (Jacobs, Giovannoni, Cuzick y Dobson, 2020; Pérez Carmona et al., 2019).

La EM es la primera causa de discapacidad neurológica no traumática que afecta a los adultos jóvenes en los países desarrollados (Dobson y Giovannoni, 2018). Su debut se sitúa en torno a los 20-40 años y afecta con mayor frecuencia a mujeres (Jamebozorfi et al., 2021; Murtonen y Sumelahti, 2020; Yamout et al., 2020).

A mediados del siglo XIX, se inicia la historia oficial de la EM, cuando dos médicos europeos, Robert Carswell y Jean Cruveilhier inician sus primeros escritos sobre una nueva enfermedad. En 1838, Carswell describe áreas descoloridas en protuberancia y médula espinal. Unos años antes, en 1835, Cruveilhier reporta hallazgos similares, tanto desde el punto de vista clínico como patológico, atribuyéndole el nombre de afectación de la médula con paraplejía. Ambos desde una perspectiva fundamentada en material de necropsias (Moreira et al., 2001; Porras, Nuñez,

Plascencia, Quiñoles, Sauri, 2007). Fue Friedrich Theodor von Frerichs quien correlacionó los aspectos clínicos y patológicos de la EM; detalló la variabilidad del curso de la enfermedad, la presencia de recaídas y remisiones, la lenta progresión y la tendencia de aparición entre individuos jóvenes (Compston, 1999). La concepción moderna de la EM se atribuye Jean-Martin Charcot (figura 1), reconociéndola como enfermedad en 1868 y denominándola “*Esclerosis en placas*”. Profundizó en la enfermedad aunando investigaciones previas con las propias, permitiéndole puntualizar el concepto de desmielinización detallando que la fibra desmielinizada puede detener la conducción nerviosa, determinar la forma de recaída-remisión, establecer tres síntomas clínicos característicos –disartria-ataxia-temblor-(tríada de Charcot), una mayor frecuencia en mujeres y una posible predisposición genética (Covo, 2015).

Figura 1.

Jean Martin-Charcot (tomada de <https://medicallabandcoast.wordpress>)



En Gran Bretaña, la primera descripción de EM en pacientes fue publicada en 1873 por William Moxon, y en Estados Unidos 5 años después por Edward Seguin. En 1921 la Asociación para la investigación de enfermedades mentales y nerviosas reunió un grupo de neurólogos con el objetivo de revisar el progreso en EM en el último medio siglo,

consolidando ideas y líneas de investigación. A pesar de que a mediados del siglo XIX Leyden sugirió la existencia de un posible componente genético, no es hasta 1930 cuando Curtis y otros científicos comienzan a investigar de forma sistemática esta sospecha genética (Murray, 2009). La llegada de las técnicas de imagen, entre ellas la Resonancia Magnética introducida por Ian Young a principios de los 80 (Young et al., 1981), supone un avance significativo en la comprensión de la EM; permite visualizar la actividad de la enfermedad a nivel cerebral y seguirla en el tiempo, factor que se volverá fundamental en la evaluación de las respuestas al tratamiento (Murray, 2009).

Tradicionalmente, se distinguían cuatro formas clínicas o fenotipos de la enfermedad según el inicio de los síntomas y su evolución: recurrente-remitente (RR), progresiva primaria (PP), secundaria progresiva (SP) y progresiva-recurrente (PR). Esta clasificación fue elaborada por consenso de expertos y publicada en 1996 (Lublin y Reingold, 1996).

Dependiendo de la actividad, la progresión y las secuelas, la EM puede describirse como “*EM benigna o EM maligna*”. La presentación de los síntomas es heterogénea y viene influenciada por la localización de la lesión/lesiones desmielinizantes del SNC. Las presentaciones más frecuentes incluyen la neurotis óptica, la afectación motora y/o sensitiva focal supratentorial, el síndrome cerebeloso o troncoencefálico y la mielitis transversal incompleta (Filippi et al., 2018; Vidal-Jorana y Montalbán, 2017). Sin embargo, existen formas de presentación atípicas entre las que destacan la neuritis óptica bilateral, oftalmoplejia completa, mielitis completa, encefalopatía, alteración del nivel de conciencia y deterioro cognitivo, entre otros (Brownlee, Hardy, Fazekas y Miller, 2017; Thompson, Baranzini, Geurts y Ciccarelli, 2018).

El diagnóstico más frecuente se realiza utilizando los criterios diagnósticos de McDonald’s (McDonald’s et al., 2001), cuya última revisión ha sido realizada por

Thompson et al. (2017); esta última, introduce la presencia de Bandas Oligoclonales (BOC) en LCR para establecer el diagnóstico en un paciente con evidencia de diseminación de lesiones en el espacio (DIS) que cumpla criterios de diseminación en el tiempo (DIT). Además, el diagnóstico puede realizarse con una prueba de neuroimagen en un paciente con un cuadro desmielinizante aislado considerándose las lesiones con realce de gadolinio (Gd) y sin realce sintomáticas o asintomáticas para determinar DIT y DIS; a su vez, las lesiones corticales pueden ser utilizadas para apoyar el DIT (Hartung, Graf, Aktas, Mares y Barnett, 2019; Kaminska, Koper, Piechal y Kemon, 2017; Thompson et al., 2017; Yamout et al. 2020).

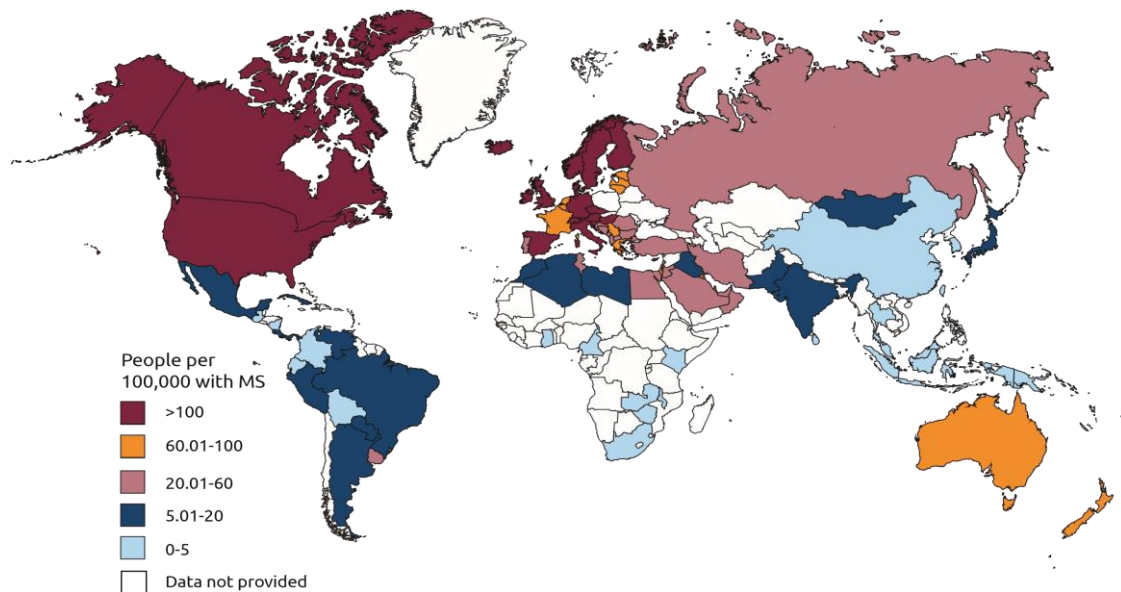
1.2 Epidemiología

En 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF) publican un proyecto conjunto en el que estiman una prevalencia mundial media de 30 casos por cada 100.000 habitantes. Sitúan en Europa la mayor prevalencia de EM, seguida del Mediterráneo Oriental, las Américas, el Pacífico Occidental, Asia sudoriental y África. Estiman una incidencia global de 2,5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (con un rango entre 1,1 – 4) (Atlas of Multiple Sclerosis, 2008).

Una nueva revisión llevada a cabo en 2013 describe un aumento de la prevalencia mundial alcanzando los 2,3 millones de personas diagnosticadas a nivel mundial (700.000 en Europa), con una estimación media de 33 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia media de 4 casos por cada 100.000 habitantes (Atlas of Multiple Sclerosis, 2013, Bezzini y Battaglia, 2017) (Figura 2).

Figura 2.

Prevalencia de la EM por países (tomada de MSIF, 2013)



Las prevalencias más altas parecen situarse en Canadá, Estados Unidos, las Islas Británicas y Escandinavia (Pérez, Fernández y Sempere, 2019). Centrándonos en Europa donde la estimación de casos es de 108/100.000, la prevalencia tiende a seguir el gradiente documentado “Norte-Sur”, siendo la distribución de la enfermedad mayor en el norte y menor en el Sur (Leroy, Moreau, Fromont y Edan, 2016; Tafti, Ehsan y Xixis, 2020).

En España, la bibliografía publicada sitúa a nuestro país en una región de prevalencia medio-alta, con una prevalencia de entre 80 y 180 casos/100.000 habitantes y una incidencia de entre 3.5 y 6.2 casos/100.000 habitantes (Bártulos, Mazo, Estrella y Bravo, 2014; Costa, Nabeiro, Lema, González y Prieto, 2020; Pérez-Carmona et al., 2019). Los estudios realizados en diferentes regiones españolas desde los años ochenta muestran tasas crecientes de prevalencia, en consonancia con el incremento mundial (Bufill, Blesa, Galán y Dean, 1995; Carreon-Guarnizo y cols., 2016; Costa, Nabeiro,

Lema, González y Prieto, 2020; Fernández et al., 2012; Martin, Matías-Guiu, Calatayud, Sola y Aranaz, 1988; Modrego y Pina, 2003; Pérez, Giménez, Borrego y Sempere, 2019). Criterios diagnósticos más sensibles y una mayor disponibilidad de la RM parecen justificar sólo en parte este incremento global.

Durante las últimas décadas se perfila un aumento de prevalencia en mujeres con una ratio estimada de 2-3/1 (mujer/hombre) (Dobson y Giovannoni, 2018; (Jamebozorfi, Rostami, Pormasoumi, Taghizadeh, Barreto y Sahebkar, 2021; Murtonen y Sumelahti, 2020; National Multiple Sclerosis Society, 2011; Pérez, Fernández y Sempere, 2019; Sellner et al., 2011). En esta línea, Hideki et al. (2017) estiman un aumento de la ratio mujer/hombre de 2,63 a 3,57 desde 2001 a 2016 en el Norte de Japón. Correale et al. (2016) arrojan un aumento más modesto en la población argentina en los últimos 50 años, con un incremento del 1,8 al 2,7; al igual que un reciente estudio llevado a cabo en el oeste de Finlandia donde estiman un incremento de la ratio mujer/hombre del 2 al 2,2, desde el 2000 al 2010 (Murtonen y Sumelahti, 2020). En los últimos 50 años, Australia reporta una prevalencia de 3,1 mayor en mujeres, 2,5 veces más que el registrado inicialmente en 1961 (Ribbons, Lea, Tiedeman y Lechner-Scott, 2017). Hallazgos similares se han encontrado en Francia (Fromont, Biquel, Clerc y Moreau, 2009; Gallou, Madigand, Masse, Morel y Sabouraud, 1983), Noruega (Grytten, Torkildsen y Myhr, 2015), Canadá (Kingwell et al., 2015), Hungría (Biernacki et al., 2020) y Estados Unidos (Briggs y Hill, 2020).

1.3 Fisiopatología

Durante los últimos decenios se han producido avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la EM, sin embargo, el desencadenante primario de la respuesta autoinmune continúa siendo desconocido.

La etiología de la EM sigue sin estar clara; no obstante, puede considerarse una enfermedad multifactorial que incluye una predisposición genética combinada con influencias ambientales. Una interacción alterada a nivel periférico entre las células del sistema inmunitario innato y adaptativo se considera actualmente como el *primum movens* en la patogenia de la EM. Se considera que las células T autorreactivas, que han escapado a los mecanismos de inmunotolerancia orquestados por las células T reguladoras (Tregs), son estimuladas por células presentadoras de antígenos (APC) con un antígeno exógeno putativo con mimetismo molecular para epítomos expresados por los oligodendrocitos del SNC. La ruptura (no descomposición) concomitante de la barrera hematoencefálica (BBB) causada por la persistente actividad inflamatoria facilita la migración de dichos linfocitos activados y autorreactivos al SNC, donde desencadenan y mantiene la lesión de la mielina y el daño neuronal subsiguientes. La liberación y la difusión de una serie de citocinas, reclutan las células inmunes y activan la microglía residente con la consiguiente liberación adicional de citocinas proinflamatorias, lo que estimula aún más la infiltración linfocitaria. A su vez se produce una activación de la microglía que conforme la respuesta inmunomediada adaptativa disminuye y la actividad inflamatoria se compartimentaliza a nivel del SNC, predomina una expresión neurodegenerativa de la enfermedad. Su patogénesis abarca la descomposición de la barrera hematoencefálica, la inflamación multifocal, la desmielinización, la pérdida de oligodendrocitos, la gliosis reactiva, la degeneración axonal y la sinaptopatía (Baecher-Allan, Kaskow y Weiner, 2018; Dolcetti et al., 2020; Lassmann, 2018; Stys y Tsutsui, 2019).

La característica patológica de la EM en sus diferentes fenotipos es la presencia de lesiones desmielinizantes en la sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) del SNC. Se observa en todas las etapas de la enfermedad, pero existe una diferencia cuantitativa.

Las lesiones focales y activas nuevas de la SB son más numerosas en etapas tempranas de la EM. La desmielinización cortical ya está presente en las fases iniciales de la enfermedad, pero su extensión se incrementa cuando los pacientes alcanzan la etapa progresiva. En la EMPP, las lesiones de la SB pueden ser muy raras y pequeñas, mientras que la desmielinización puede afectar a más del 60% del área cortical. Los cambios en la SB de apariencia normal son escasos en la EM temprana pero muy pronunciados en las formas progresivas (Lassman, 2018).

Clásicamente, la EM se considera un trastorno autoinmune mediado por las células T (Huang, Chen y Zhang, 2017; Stys y Tsutsui, 2019). Los datos sugieren que la disregulación del sistema inmune produce una respuesta anómala de los linfocitos T, autorreactivos frente a componentes de la mielina, desempeñando un papel primordial en el desarrollo de la EM (Filippi et al., 2018; Yadav et al., 2015). Inducen la muerte de oligodendrocitos productores de mielina y dañan directamente la vaina de mielina alrededor de las fibras nerviosas para generar lesiones activas en el SNC (Van Kaer, Postoak, Wang, Yang y Wu, 2019). Entre los subtipos principales de los linfocitos T se encuentran los linfocitos CD4+ (compuestos a su vez por linfocitos T cooperadores y linfocitos T reguladores, coordinando la respuesta tisular y del sistema inmune ante una infección) y CD8+ o citotóxicos. Diversos estudios defienden una disfuncionalidad de las células T reguladoras, en su papel primordial de prevención de la autoinmunidad, en pacientes con EM (Dhaeze et al., 2015; Haas, 2007; Helling, Raus y Stinissen, 2006). Los linfocitos CD4+ y CD8+ son activados por la alteración de células reguladoras adquiriendo reactividad y provocando la diferenciación a células proinflamatorias Th1 y Th17 reactivas a la mielina. Estas células pueden migrar dentro del SNC donde son atraídas por un gradiente de citocinas. Una vez alcanzada la barrera hematoencefálica (BHE) se establece la unión de las células inmunes al endotelio vascular mediante la

uniones de proteínas de la superficie del leucocito denominadas integrinas y las moléculas de adhesión (CAMs) de la célula del endotelio vascular, induciendo la liberación de citoquinas (IL-1, TNF- α e IFN γ) y metaloproteasas de matriz que incrementa la expresión de moléculas de adhesión y alteran las uniones celulares, originando la disrupción del BHE y el paso de las células inflamatorias dentro del SNC (Van Kaer et al., 2019; Yadav et al., 2015). Tras alcanzar el parénquima cerebral estas células reactivas a la mielina son nuevamente reactivadas a través de la microglía, células dentríticas o células B, e inician acciones encefalolitogénicas (Yadav et al., 2015); esto provoca una expansión clonotípica de células T, reclutamiento de otras células inmunológicas y la activación de macrófagos y microglía desencadenando la reacción inflamatoria, y como consecuencia produciendo desmielinización y daño axonal (Van Kaer et al., 2019). El establecimiento de un estado inflamatorio crónico, causado por un microambiente enriquecido con microglía activada, que libera citosinas proinflamatorias altera gradualmente los procesos de remielinización dependientes de la activación de células precursoras oligodendrogiales; este proceso, conduce a una pérdida axonal constante y está asociado con deterioro clínico y progresión de la enfermedad (Dolcetti et al., 2020). También, las células B, mejor conocidas por su capacidad para producir anticuerpos, se infiltran en las lesiones de EM en el SNC. Muchas de estas células tienen un fenotipo de memoria y se encuentran en agregados inmunes celulares que se asemejan a las estructuras linfoides terciarias. Los clones de las células B pueden causar demielinización a través del depósito de inmunoglobulinas y complemento, patrón que se observa en las lesiones desmielinizantes tipo II (Gharibi et al., 2020; Yadav et al., 2015) y también estimulan la inflamación mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α o la IL-1, ya mencionados. Los resultados favorables de algunos fármacos dirigidos frente a linfocitos B, como los

anti-CD 20, sugieren un papel importante de éstos en el desarrollo de la enfermedad (Gharibi et al., 2020; Van Kaer et al., 2019).

Otro sistema implicado es la inmunidad innata, donde las células detríticas, macrófagos y microglía participan en la respuesta inflamatoria del SNC. Junto a estos componentes, cada vez es más reconocido el papel de las células natural killer (NK) por su función reguladora sobre el sistema inmune y sobre la célula T (Mimpen, Smolders, Hupperts y Damoiseaux, 2020).

Como se ha señalado previamente, junto a la reacción inflamatoria, subyace un proceso degenerativo de daño axonal. Esta degeneración axonal puede ocurrir a través de varios mecanismos, entre los que se encuentra la degeneración anterógrada walleriana (Singh et al., 2017; Vercellino et al., 2017).

1.4 Factores de riesgo

La causa de la EM viene determinada por la combinación de factores ambientales, genéticos y epigénéticos (Scazzone, Agnello, Bivona, Lo Sasso y Ciaccio, 2021). El papel que cada uno de ellos juega en el desarrollo o en la progresión de la enfermedad continúa siendo desconocido (Dolcetti et al., 2020; Jacobs, Giovannoni, Cuzick y Dobson, 2020; Thompson et al., 2018).

1.4.1. Factores ambientales

Determinados factores medioambientales pueden tener un impacto significativo en la susceptibilidad de desarrollar EM, se presentan en un determinado periodo de tiempo (Filippi et al., 2018; Michel, 2018). Las interacciones con el medio ambiente pueden tener un impacto significativo en la susceptibilidad de desarrollar EM, pudiendo estar presentes y por lo tanto aumentar el riesgo de susceptibilidad durante una ventana de tiempo determinada (Filippi et al., 2018; Michel, 2018). La etapa de la adolescencia se ha señalado como un período de mayor susceptibilidad a factores de riesgo

ambientales para la EM, si bien la exposición a algunos factores puede ser relevantes durante otras fases de la vida (bajos niveles de vitamina D durante el embarazo) (Filippi et al., 2018).

Entre los factores de riesgo ambientales más documentados se encuentran la infección por el virus Epstein-Barr (VEB), falta de exposición al sol o niveles bajos de vitamina D, exposición al humo del tabaco (de forma activa o pasiva) y obesidad durante la adolescencia (Ascherio y Munger, 2016; Jacobs, Giovannoni, Cuzick y Dobson, 2020; Leray et al., 2015; Reich, Lucchinetti y Calabresi, 2018).

Dentro de los agentes infecciosos, la infección por el VEB constituye uno de los patógenos más firmemente asociado a la enfermedad (Veroni y Aloisi, 2021). La evidencia epidemiológica describe que alrededor del 100% de los pacientes con EM son seropositivos para el VEB (Aschenio y Munger, 2016; Filippi et al., 2018; Jacobs, Giovannoni, Cuzick y Dobson, 2020; Mohammed, 2020; Pender, 2010); y el riesgo de desarrollar la enfermedad se incrementa en 2-3 veces para aquellas personas que han sufrido mononucleosis en los años previos (Olsson, Barcellos y Alfredsson, 2017; Stys y TsuTsui, 2020; Zdimerova et al., 2020). Además, el incremento de los anticuerpos frente al virus parece aumentar varios años antes del debut de la enfermedad (Mouhieddinea et al., 2015; Serafini, Rosicarelli, Veroni, Mazzola y Aloisi, 2019), lo que supone la existencia de un período en la adolescencia y en la adultez temprana durante el cual la infección por VEB predispone a una persona para la EM. Los individuos seronegativos para el VEB prácticamente no tienen riesgo de presentar EM (Handel, Giovannoni, Evers y Ramagopalan, 2010), frente a una probabilidad de 30 veces más en los individuos seropositivos (Ascherio, 2013).

Existe un amplio consenso en relacionar bajos niveles de vitamina D con la EM. La vitamina D es un compuesto liposoluble que puede ser producida en la piel, por

acción de los rayos solares o a través de la dieta. Ejerce diferentes efectos en el sistema inmune: acción inmunorreguladora, aumento de la proliferación de los linfocitos y disminución de la producción de citosinas proinflamatorias (Talavera, Flores, Macías, Flores y Hernández, 2013; Wasnik, Sharma, Baylink y Tang, 2020).; algunos datos sugieren que su forma activa, el metabolito 1,25 (OH) D juega un rol en la modulación de la función inmune inhibiendo su respuesta: inhibe la proliferación de células T y células B, producción de citoquinas proinflamatorias (IL-2 e IFN- γ) y la toxicidad mediada por células T, y disminuye la diferenciación, maduración y capacidad estimuladora de las células dendríticas en la presentación de antígenos (Filippi et al., 2018; Mohammed, 2020; Pierrot-Deseilligny y Souberbielle, 2017; Scazzone, Agnello, Bivona, Lo Sasso y Ciaccio, 2021; Sintzel, rametta y Reder, 2018; Wasnik, Sharma, Baylink y Tang, 2020). Las personas con EM presentan generalmente niveles bajos de vitamina D en suero; lo que puede ser consecuencia de una baja exposición a la luz solar; esto apoyaría la hipótesis del “gradiente latitudinal” de la enfermedad (Ascherio y Munger, 2016; Pierrot-Deseilligny y Souberbielle, 2017). Estas deficiencias de vitamina D influirían de forma negativa en la capacidad de reaccionar a la respuesta inmune proinflamatoria o en el control de determinadas infecciones (Yadav et al., 2015; Wasnik, Sharma, Baylink y Tang, 2020).

El hábito de fumar es otro conocido factor de riesgo modificable de la enfermedad (Aschenio y Munger, 2016; Mohammed, 2020). Tiene efectos severos en el sistema inmune, en el SNC y en el cuerpo en general. Los datos obtenidos de algunas investigaciones sugieren que fumar puede afectar a la progresión de la enfermedad y a su actividad, y a su vez puede tener un efecto negativo en los fármacos modificadores de la enfermedad, disminuyendo su eficacia (Arneth, 2020; Ross y Chitnis, 2019). Los mecanismos subyacentes que relacionan el tabaco con un mayor riesgo de EM no están

claros; algunos autores señalan que la nicotina aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Chen et al., 1995) y otros que el óxido nítrico está relacionado con la degeneración y el bloqueo de conducción de los axones (Smith, Kapoor, Hall y Davies, 2001).

Otro posible factor causal en la etiología de la EM es la obesidad. Se ha sugerido que un elevado índice de masa corporal (IMC) en la adolescencia o edad adulta temprana se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Aschenio y Munger, 2016; Sellner, 2011; Stampanoni et al., 2020). Medidas elevadas del IMC afectarían al sistema inmunitario promoviendo un estado proinflamatorio, siendo las hormonas adiposas derivadas (como la leptina y la adiponectina) las que podrían mediar en ello, proporcionando un posible vínculo entre obesidad y EM (Morky et al., 2016; Stampanoni et al., 2020).

Estudios realizados durante la última década revelan posibles vínculos inmunopatogénicos entre la microbiota intestinal y la EM (Budhram, Parvathy, Kremenchutzky y Silverman, 2017). La evidencia experimental sugiere la importancia de la microbiota intestinal en la homeostasis inmune así como en la integridad intestinal y de la barrera hematoencefálica (Ochoa-Repáraz, Kirby y Kasper, 2018).

1.4.2. Factores genéticos

Unida a los factores ambientales, la evidencia científica sostiene la existencia de una susceptibilidad genética a padecer EM. Los estudios con gemelos monocigóticos sitúan la tasa de concordancia en el 35% frente 6% en los gemelos dicigóticos y el 3% en hermanos no gemelos. Sin embargo, la existencia de un modelo de herencia simple para el conjunto de individuos con la EM es poco probable ya que ni la tasa de recurrencia ni la concordancia gemelar apoya la presencia de un rasgo mendeliano. Existe un amplio consenso en otorgar multifactorialidad a la enfermedad y defender que

el genotipo propenso de la misma es el resultado de la interacción de múltiples genes polimórficos independientes o que actúan con alelos de riesgo comunes en la población (Dobson y Giovannoni, 2018; Hollenbach y Oksenberg, 2015; Jamebogorzi, 2021; Patsopoulos y De Jager, 2020).

Los factores de riesgo genético más fuertemente asociados con la EM se sitúan en la región II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) (Zdimerova et al., 2020). Este sistema, situado en el brazo corto del cromosoma 6, contiene genes implicados en la respuesta inmunológica participando en la presentación de antígenos que reconocen los linfocitos T. Los avances en genética molecular han permitido demostrar una fuerte asociación entre la EM y el alotipo DR*15, y más concretamente con el DRB1*15 (Hollenbach y Oksenberg, 2015; Olsson, Barcellos y Alfredsson, 2017; Veroni y Aloisi, 2021). Sin embargo, los polimorfismos de los genes del CMH solo explican un 20-60% de la predisposición genética de la EM, lo que significa un posible rol de los factores genéticos no-CMH en el desarrollo de la enfermedad (Stys y Tsutsui, 2020; Tizaoui, 2018). En los últimos años y a través de los datos obtenidos en estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han podido identificar más de 200 nuevos locis (fuera de la región II del CMH) asociados con susceptibilidad a la EM (Patsopoulos y De Jager, 2020). Estas variantes, con frecuencia, implican genes asociados con procesos inmunológicos y son a menudo asociados con otras enfermedades autoinmunes (Leray, 2016; Patsopoulos y De Jager, 2020).

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la EM es complejo debido a la heterogeneidad de su expresión clínica. Los criterios diagnósticos han evolucionado desde las primeras descripciones de Schumacher en 1965, los de Poser en 1983, hasta los utilizados actualmente de McDonald, desde 2001. Estos últimos, han sido verificados en la práctica clínica diaria,

validados y adaptados a lo largo del tiempo, en 2005, 2010 y más recientemente en 2017 (Polman et al., 2005; Polman et al., 2011; Thompson et al., 2107), considerando la necesidad de un diagnóstico temprano de la enfermedad y constatando la necesidad de nuevas tecnologías que favorezcan una evaluación objetiva a nivel diagnóstico.

Siguiendo los criterios de McDonald (2017), el diagnóstico de EM requiere evidencia objetiva de lesiones en el SNC diseminadas en espacio (DIS) y en tiempo (DIT), siempre que no exista una explicación mejor del cuadro clínico y hayan sido excluidos otros diagnósticos alternativos (Polman et al., 2011; Thompson et al, 2018). Utilizando estos criterios, el diagnóstico todavía puede hacerse basándose únicamente en el cuadro clínico (2 episodios/brotos de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración, separados en el tiempo en al menos 30 días), sin embargo, el uso de la RM cerebral permite evidenciar la diseminación en el tiempo y en el espacio; aquellos pacientes con un solo ataque que no cumplen criterios para EM y son considerados CIS (Brownlee et al., 2016).

Los criterios radiológicos de diseminación en tiempo y espacio de la EMRR están basados en la demostración de lesiones múltiples en DIT y DIS (Thompson et al., 2017):

- la evidencia de diseminación en el espacio requiere al menos una lesión en al menos 2 de las 4 áreas del SNC: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal; las lesiones sintomáticas de tronco encefálico y síndrome medular quedan excluidas; y no se requiere lesiones Gadolinio (Gd) positivas para determinar DIS.
- La evidencia de diseminación en el tiempo precisa: una nueva lesión en T2 y/o al menos una lesión Gd positiva en el seguimiento por RM cerebral, con referencia a un análisis basal, independientemente de la fecha de RM

cerebral de referencia; presencia de lesiones asintomáticas Gd positivas y no Gd positivas en cualquier momento.

En base a esto, un tercio de los pacientes CIS podrían ser diagnosticados de EMRR en base a una RM cerebral (Brownlee et al., 2016; Howard, Trevick y Younger, 2016).

Aparecen recomendaciones separadas para la EMPP (Thompson et al., 2017), pudiéndose diagnosticar en pacientes con:

- Un año de progresión de la enfermedad (forma retrospectiva o a determinar en el futuro).
- Al menos 2 de los siguientes: a) evidencia de DIS en el cerebro sobre la base de al menos una lesión en T2, como mínimo en una zona característica de la EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial); b) evidencia de DIS en la médula espinal basada en al menos 2 lesiones en T2 en la médula; y c) resultado positivo en el LCR (pruebas de isoelectroenfoco de BOC) (Polman et al., 2011; Carnero, 2012).

La última revisión de los criterios diagnósticos de McDonald se realizó en 2017, con la pretensión de simplificar, optimizar el uso de los criterios de 2010 y preservar su especificidad, facilitar el diagnóstico precoz y reducir los falsos positivos (Fernández et al., 2018) (Tabla 1.). Esta actualización subraya la necesidad de diferenciar el CIS de otras enfermedades neurológicas, evaluando signos clínicos, hallazgos objetivos de DIT y DIS por RM cerebral y hallazgos de laboratorio, en especial la presencia de BOC en LCR (Ford, 2020; Hartung, Graf, Aktas, Mares y Barnett, 2019; Losasso, 2019; Tafti, Ehsan y Xixis, 2020; Wildner, Stasiolek y Matysiak, 2020; Yamout et al., 2020).

Tabla 1.*Criterios diagnósticos de la Esclerosis Múltiple (Fernández et al., 2018)*

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple (Fernández et al., 2018)			
Consideraciones para evitar errores de diagnóstico	Principales incorporaciones	Propuestas clave que requieren más evidencia	Futuras áreas de investigación
Realizar RM medular o examen del líquido cefalorraquídeo ante:	Si un paciente con síndrome clínico aislado típico y criterios por RM o clínica de DIS tiene bandas oligoclonales, cumple el criterio de DIT y, por tanto, puede ser diagnosticado de EM	Valor o relevancia del recuento de más de una lesión periventricular (p. ej., tres)	Validación de los criterios de McDonald de 2017 en diversas poblaciones
– Insuficiente evidencia clínica y radiológica que apoye el diagnóstico de EM	Las lesiones sintomáticas y asintomáticas deben considerarse en la valoración de criterios de DIS y DIT por RM. En los criterios de 2010, las lesiones sintomáticas no se tenían en cuenta cuando un paciente presentaba un brote de tronco o de médula espinal	Papel de la afectación del nervio óptico	Validación de los criterios MAGNIMS de 2016
– En presentaciones atípicas de EM, como el síndrome radiológico aislado	En los criterios de 2010, las lesiones sintomáticas no se tenían en cuenta cuando un paciente presentaba un brote de tronco o de médula espinal	Manejo de las presentaciones atípicas, como el síndrome radiológico aislado y las lesiones inflamatorias solitarias	Diferentes características de RM
– En formas atípicas de presentación clínica	A diferencia de los criterios de 2010, las lesiones corticales deben tenerse en cuenta junto con las lesiones yuxtacorticales para cumplir la DIS por RM		Utilidad de los anticuerpos anti-MOG
– En poblaciones con baja prevalencia e incidencia de la enfermedad	Los criterios diagnósticos de EM primaria progresiva no varían respecto al 2010, si bien las lesiones sintomáticas + asintomáticas y corticales + yuxtacorticales se pueden tener en cuenta para el diagnóstico		Utilidad de los potenciales evocados
	El diagnóstico del fenotipo clínico de la enfermedad, según los criterios de Lublin de 2014, debería reevaluarse basándose en nueva información a medida que el paciente va evolucionando		Biomarcadores diagnósticos (no de imagen)

Para la medición de la discapacidad y progresión de la enfermedad han sido desarrolladas varias escalas.

Kurtze en 1983 publica la que se ha convertido en la escala más arraigada y ampliamente utilizada en la práctica clínica: la *Escala de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS)* y *estudio de Sistemas Funcionales (SF)*. Basada en un examen llevado a cabo por un neurólogo, se trata de una escala ordinal no continua que puntúa de 0

(normal) a 10 (muerte), con incrementos de 0.5 puntos. La puntuación se basa en la valoración de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, tronco-encefálico, sensitivo, visual, intestinal y vesical, mental y otros) y la capacidad ambulatoria. El grupo “otros” hace referencia a la presencia o ausencia de fatiga y gravedad. Todos a excepción del grupo “otros” se puntúan de 0 (normal) a 5 o 6 (afectación máxima). Entre el 0 y el 3,5 la puntuación viene determinada por la combinación de las puntuaciones de los sistemas funcionales. A partir de un grado 4, estos vendrán definidos en función de la afectación de la marcha. A pesar de ser la escala más conocida y utilizada en la evaluación de la afectación neurológica de esta patología, cuenta con varias desventajas: muestra poca sensibilidad a la afectación de las extremidades superiores, no es representativa del estado cognitivo, muestra una baja concordancia inter-evaluador y las puntuaciones de intensidad y gravedad de signos/síntomas de algunos sistemas funcionales viene determinada por los términos “leve, moderado y grave”, descritos subjetivamente por los pacientes lo que induce confusión y variabilidad (Arbizu, Martínez y Casado, 2020).

Otra medida de disfunción cada vez más utilizada es la *Escala Funcional Compuesta de la EM (SM Functional Composite o MSFC)* (Rudick et al., 1997). Valora tres aspectos de la exploración neurológica, mediante tres test objetivos: el Nine Hole Peg o 9-HPG (para extremidades superiores) mide el tiempo que tarda el paciente en poner nueve palitos dentro de sus nueve agujeros, la *prueba de los 25 pies* o 25FWT (extremidades inferiores) valora el tiempo en caminar 25 pies o 7,62 metros y la *prueba de adición seriada auditiva* o PASAT (estado cognitivo) que valora atención, VP y capacidad de cálculo. Entre sus ventajas destaca un elevado coeficiente de correlación inter e intra-observadores y una buena correlación con la EDSS; analizando los componentes de la MSFC por separado el que muestra una mayor correlación con la

EDSS es el 25FWT (ambas priorizan la deambulaci3n). Entre sus desventajas destacan la escasa familiaridad de lo cl3nicos con las puntuaciones Z-score y la sensibilidad al aprendizaje (Rudick, Cutter y Reingold, 2002).

M3s recientemente, en el a3o 2005 se propuso una nueva escala, la *Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)* (Roxburgh et al., 2005), cuyo objetivo es evaluar la gravedad en funci3n del tiempo de duraci3n de la enfermedad, combinando la EDSS con la duraci3n en a3os de la EM; para ello corrige la EDSS en funci3n de la duraci3n de la EM mediante un m3todo aritm3tico simple que compara la discapacidad de un individuo con la distribuci3n de las puntuaciones en casos con una duraci3n de la enfermedad equivalente.

1.6 Fenotipos cl3nicos y evolutivos

La EM ha sido tradicionalmente clasificada en cuatro fenotipos cl3nicos distintos: remitente-recurrente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP), primaria progresiva (EMPP) y progresiva-recurrente (EMPR) (Ford, 2020; Wildner, Stasiolek y MAtisiak, 2020). Esta clasificaci3n fue presentada en 1996 en un documento de consenso que adopt3 r3pidamente la comunidad cient3fica y sirvi3 para mejorar la comunicaci3n del curso de la enfermedad entre expertos (Lublin, 2014; Lublin y Reingold, 1996).

La caracter3stica definitoria de la EMRR es la presencia de brotes (reca3das) – con una duraci3n de al menos 24 horas- de alteraci3n de la funci3n neurol3gica con una remisi3n completa o parcial de los s3ntomas, seguidos de etapas de estabilizaci3n de duraci3n variable. Es el fenotipo m3s com3n y representa alrededor del 85% de los pacientes diagnosticados de EM (Tafti, Ehsan y Xixis, 2020). La frecuencia estimada de reca3das o brotes no suele exceder de 1,5 al a3o, pero esta puede variar de paciente a paciente (Inojosa, Proschmann, Akg3n y Ziemssen, 2019; Klineova y Lublin, 2018).

La EMPP viene determinada por un empeoramiento gradual y casi continuo desde el inicio, con leves fluctuaciones, pero sin evidencia de recaídas o brotes. Engloba entorno al 10-15% con EM, suelen afectar a individuos mayores con una edad promedio de 40 años, muestra una prevalencia similar entre hombres y mujeres (a diferencia de la EMRR con mayor prevalencia en mujeres) y presenta un peor pronóstico en términos de progresión de la discapacidad (Correale, Gaitan, Ysraelit y Fiol, 2016; Gajofatto, Turatti y Benedetti, 2017; Ontaneda, 2019; Tafti, Ehsan y Xixis, 2020).

La forma EMSP se asocia a la experimentada por aquellos individuos que presentan inicialmente un curso recurrente-remitente, seguido de una fase de empeoramiento gradual, con o sin brotes ocasionales y remisiones y fases de estabilidad menores (Inojosa, Proschmann, Akgün y Ziemssen, 2019). Entre el 25-40% de sujetos diagnosticados de EMRR acaban desarrollando la forma secundaria progresiva, tras 10-20 años de enfermedad (Oh et al., 2018; Tafti, Ehsan y Xixis, 2020).

El último fenotipo descrito en la clasificación adoptada en 1996 es la EMPR; se caracteriza por una progresión desde su inicio, con claros brotes clínicos con o sin remisión completa y una progresión continuada durante los periodos entre brotes (Guarnizo, Bermúdez, Torres, Nassar y Torres, 2016).

Con el avance de los años y un mayor conocimiento de la enfermedad y su patología, en 2013 se produce una nueva revisión de las formas clínicas iniciales (Lublin, 2014). Se modifican considerando los términos “actividad de la enfermedad” y “progresión o no de la enfermedad”. La actividad vendrá determinada por las recaídas valoradas clínicamente (al menos una vez al año) y la presencia de lesiones nuevas o que realzan en RM; se diferenciará entre activa y no activa. La progresión dependerá de una valoración clínica o radiológica y se clasifica en función de si existe o no actividad y progresión clínica, permitiendo la diferenciación de 4 categorías: activa con

progresión, activa sin progresión, no activa con progresión y no activa sin progresión. La desaparición de la variante progresiva recurrente (se reclasifica como forma activa con progresión), el reconocimiento del síndrome clínico aislado (CIS) como una primera forma de presentación clínica de una enfermedad inflamatoria desmielinizante que puede ser EM, sin cumplir criterios de diseminación en el tiempo pero que se asocia con un alto riesgo de conversión a EM, y la no inclusión del radiológico aislado (RIS), caracterizado por hallazgos imaginológicos sugestivos de enfermedad inflamatoria desmielinizante en ausencia de signos y síntomas, determinándose que existe una alta probabilidad de cambiar a EM en función de la forma y localización de las lesiones, son algunas otras modificaciones propuestas en la revisión del consenso (Guarnizo, Bermúdez, Torres, Nassar y Torres, 2016; Lublin, 2014). Estos conceptos, han sido recientemente revisados y reafirman la importancia de enmarcar la actividad y progresión de los modificadores del curso de la enfermedad en términos temporales, así como aclarar la diferencia entre los términos “empeoramiento” y “progresión”; reservando el primero para describir cualquier aumento en la discapacidad/deterioro independientemente de si es debido a los déficits residuales después de una recaída o de una discapacidad creciente durante la fase progresiva, y el segundo para describir a aquellos que se encuentran en una fase progresiva de la EM (Lublin et al., 2020).

Otro fenotipo frecuentemente descrito y también consensuado en el acuerdo de 1996 es la EM “benigna” que hace referencia a individuos diagnosticados de EMRR que presentan una discapacidad mínima (puntuación en la EDSS de 3 o inferior) tras más de 10 años de enfermedad. Sin embargo, un reconocimiento creciente de que la EM rara vez es una entidad “benigna” y la consideración de que la EDSS no alcanza a capturar ampliamente la discapacidad neurológica (como el deterioro cognitivo que

aparece con frecuencia en la enfermedad) están provocando que este término poco a poco vaya cayendo en desuso (Oh et al., 2018).

La consideración en términos de “actividad de la enfermedad” y “progresión de la enfermedad”, se ha estandarizado en los últimos años en la práctica clínica diaria, basado en el grado de deterioro en la escala EDSS en función del punto de partida mantenido en el tiempo, y la actividad clínica (brotes) o radiológica (incremento lesional o captación de Gd).

1.7 Características clínicas

La presentación clínica de la enfermedad es heterogénea y va a depender de la localización de las lesiones desmielinizantes y fenómenos de neurodegeneración en el SNC. Entre los síntomas más prevalentes como forma inicial de presentación se encuentran los derivados de la afectación de los sistemas funcionales visual, sensitivo y piramidal; el debut por sintomatología cerebelosa, esfinteriana o cognitiva es menos común.

Alrededor del 25% de los individuos presenta neuritis óptica como primer episodio neurológico y se asocia con una conversión a EM clínicamente definida en el 34-75 % de los pacientes (dependiendo del número de lesiones en RM y presencia o no de BOC en LCR y negativas en suero). Los síntomas sensoriales suponen la primera manifestación clínica en hasta el 43% de los individuos con EM, causados principalmente por mielitis o síndromes troncoencefálicos. Estos síntomas incluyen parestesias, signo de Lhermmitte, deterioro sensibilidad vibratoria y la sensación de posición articular, disminución del dolor y de la percepción táctil y pueden empeorar con el aumento de la temperatura corporal (fenómeno conocido como Fenómeno Uhthoff). También las manifestaciones motoras presentan una amplia prevalencia en el debut de la enfermedad (entre el 30-40%) y suelen aparecer en prácticamente todos los

individuos durante su curso; pueden presentar signos piramidales (signo de Babinski, hiperreflexia, clonus) y parestesia (Filippi et al., 2018).

Los síntomas troncoencefálicos y cerebelosos incluyen alteración de los movimientos oculares (nistagmo, oscilopsia, diplopía), ataxia, dismetría, inestabilidad en la marcha, disartria y disfagia, entre otros, y suelen estar presentes durante la enfermedad hasta en un 70% de los pacientes. La alteración esfinteriana y la disfunción sexual también suelen acaecer en el transcurso de la EM siendo más habitual en las fases avanzadas de la enfermedad (Hennessey, Robertson, Swingler y Compston, 1999; Wintner, Kim, Bechis y Kreydin, 2016)

Junto a las ya mencionadas, existen otras manifestaciones clínicas que pueden emerger a lo largo de la enfermedad como son las alteraciones cognitivas, los trastornos afectivos y la fatiga.

El DC es una característica común en los sujetos con EM, con tasas de prevalencia que se sitúan entre el 43-70%; es considerado uno de los síntomas más devastadores de la enfermedad debido a los importantes problemas sociales y económicos que genera (Amato et al., 2019; Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Grzegorski y Losy, 2017; Guilloton et al., 2020; Silveira, Guedes, Maia, Curral y Coelho, 2019). También, existe una comorbilidad elevada de alteraciones afectivas entre los sujetos con EM; entre los trastornos más frecuentes se sitúan la ansiedad, la depresión y el trastorno bipolar, mostrando tasas de prevalencia elevadas en comparación con la población normal (depresión mayor entre el 30-54 %, ansiedad 35 % y trastorno bipolar 13 %) (Hanna y Strober, 2020; Masuccio, Gamberini, Calabrese y Solano, 2021; Minden et al., 2013; Silveira et al., 2019). Se asocian con un mayor riesgo de suicidio, peor calidad de vida, deterioro cognitivo, problemas laborales, fatiga y menor adherencia al tratamiento modificador de la enfermedad (Hanna y Strober,

2020; Prakash, Schirda, Valentine, Crotty y Nichola, 2019). Se sospecha de una posible etiología multifactorial, donde las reacciones naturales por la incertidumbre del curso progresivo de la enfermedad, la propia disposición de factores de riesgo psicosociales y los procesos neurobiológicos pueden jugar un papel en su aparición (Boeschoten et al., 2017; Fiest et al., 2016; Silveira et al., 2019). La fatiga, definida como falta subjetiva de energía física o mental, es uno de los trastornos más incapacitantes. Puede estar asociada a las recaídas y persistir después de que el ataque ha disminuido, o puede ser una característica de la vida diaria del paciente. Aparece con frecuencia en esta población, con el 75-90% de pacientes que la reportan en algún momento evolutivo (Ayache y Chalah, 2017). Estudios como el de Sepulcre et al., (2009) o el de Pellicano et al., (2010) han encontrado relación entre la fatiga en la EM y una disfunción de los circuitos cortico-subcorticales, implicando principalmente daños estructurales en la región fronto-parietal y en ganglios basales (Filippi, Preziosa y Rocca, 2016). También el dolor se ha reportado en un 43% de los sujetos con EM y puede incluir neuralgia del trigémino, espasmos tónicos dolorosos, dolor de espalda, entre otros (Urits et al., 2019). La prevalencia y gravedad de estas manifestaciones clínicas son más altas en los sujetos con formas progresivas de la enfermedad que en los EMRR (Filippi et als, 2018; Urits et al., 2019).

1.8 Pronóstico y curso evolutivo

La predicción del curso evolutivo de la EM se torna complicado dada la extrema variabilidad individual observada; no obstante, una serie de marcadores clínicos y paraclínicos han sido descritos como factores pronósticos útiles a lo largo de la historia natural de la enfermedad.

Estudios iniciales, señalan el género, la edad, síntomas iniciales, grado de recuperación de la primera recaída, tiempo transcurrido hasta el segundo episodio

neurrológico y número de recaídas durante los primeros 5 años, la carga lesional inicial en RM cerebral y la presencia de bandas oligoclonales en el LCR, como predictores de una mayor actividad o agresividad en el curso de la enfermedad en CIS o en EMRR temprana (Confavreux, Vukusic y Adeleine, 2003; Cristiano et al., 2021; Degenhardt, Ramagopalan, Sclafari y Ebers, 2009; Runmarker y Andersen, 1993; Sombekke, 2013).

Estudios más recientes, basados en análisis de multivarianza, sitúan a la carga lesional en RM cerebral (número de lesiones hiperintensas en secuencia T2) y a la presencia de BOC en LCR como los factores con mayor predicción de conversión de CIS a EM y de acumulación de discapacidad durante los siguientes 5-8 años (Kuhle et al., 2015). Un metanálisis publicado por Dobson (2013), en el que fueron incluidos una cohorte de 12253 sujetos con diagnóstico de EM de los cuales 10551 presentaron BOC positivas en LCR (87,7% de los pacientes), y de los 2685 sujetos con CIS, 1841 fueron positivos en BOC (68,6%), argumenta el importante rol que juega en el desarrollo de la enfermedad la presencia de BOC positivas. En el mismo año, Titoré (2015) describe un análisis multivariante de factores de riesgo de conversión de CIS a EM en el que incorpora datos demográficos, clínicos, radiológicos y biológicos; sus resultados ponen de manifiesto un gradiente de impacto de conversión, donde las características topográficas muestran un pronóstico de bajo impacto, la presencia de bandas oligoclonales de IgG en LCR un impacto medio y la carga lesional en RM cerebral es el factor de mayor impacto. Por lo tanto, estos estudios señalan que los factores más determinantes en cuanto a riesgo de conversión de CIS a EM parecen situarse en la cantidad de carga lesional en RM cerebral y la presencia de BOC en LCR, así como una edad más temprana de inicio (Metz, 2019). Chung et al (2020), en un estudio observacional a 30 años, sugieren que los recuentos de lesiones por RM demostraron ser predictores precoces de alcanzar una fase progresiva partiendo de un CIS: la ubicación

de las lesiones fue más importante que el número de lesiones; aunque las lesiones periventriculares y yuxtacorticales son muy relevantes en el diagnóstico de EM, fueron las lesiones infratentoriales y lesiones en SB profunda tempranas las que tenían mayor valor pronóstico a largo plazo. Así, las personas con lesiones infratentoriales y lesiones en SB profunda iniciales al año, las posibilidades de desarrollar EMSP eran del 94%. Por el contrario, la ausencia de lesiones en estas áreas inicialmente, proporcionaba una probabilidad del 87% de presentar puntuaciones de EDSS $\leq 3,5$ a los 30 años.

En los últimos años, nuevas medidas como el grado de atrofia cerebral o el nivel plasmático de la proteína de cadena ligera de neurofilamentos están cobrando relevancia como futuros biomarcadores de conversión, pronóstico y/o progresión de la EM (Gaetani et al., 2020; Schippling, 2017; Siller, 2019).

Dos fenómenos clínicos interaccionan en el curso de la EM e influyen en el grado de discapacidad a largo plazo: las recaídas y la progresión (Confavreux y Vukusic, 2006). El número de recaídas/brotos durante los primeros años se ha asociado con un mayor grado de discapacidad; concretamente, un mayor número de brotes durante el primer y el segundo año parece llevar intrínseco un mayor riesgo de conversión a EMSP, así como el intervalo transcurrido entre el primer y el segundo brote, de tal forma que un menor intervalo de tiempo inter-brote tiende a la progresión en un menor periodo de tiempo que aquellos que asocian intervalos inter-brote más largos (Cristiano et al., 2021; Koch-Henriksen, Thygesen, Sørensen y Magyari, 2019). A pesar de que el efecto acumulativo de los brotes incrementa la discapacidad, no parece ser suficiente para explicar la gran heterogeneidad en la discapacidad individual, puesto que la mayoría de pacientes durante la fase RR no alcanzan una EDSS > 3 , estableciendo en el inicio de la fase progresiva el marcador de la progresiva

discapacidad (Koch-Henriksen, Thygesen, Sørensen y Magyari, 2019; Sclafari et al., 2010).

Varios estudios defienden que los factores mencionados (sexo, edad, clínica inicial, número de brotes al inicio de la enfermedad y recuperación de los mismos) influyen tanto en la discapacidad como en el tiempo en desarrollar una fase secundaria progresiva, si bien una vez que la progresión ha comenzado la evolución estos factores no afectan a la evolución a largo plazo de la enfermedad (Confavreux, Vukusic y Adeleine, 2003; Klineova y Lublin, 2018; Leray y cols., 2010; Kremenchutzky, Rice, Baskerville, Wingerchuk y Ebers, 2006;).

Recientemente, Vollmer, Nair, Williams y Álvarez (2021) argumentan que la EM progresa a lo largo de un continuo, donde los diferentes niveles de reserva neurológica explican las diferencias fenotípicas; en la EM temprana, la inflamación causa atrofia cerebral con síntomas que son amortiguados por esta reserva neurológica. Pero a medida que continúa la pérdida neuronal por el envejecimiento normal y la EM, esa reserva neurológica se va agotando y los efectos de la enfermedad subclínica de la EM y el envejecimiento se desenmascaran, manifestándose como EM progresiva

A expensas de descubrir un biomarcador simple que prediga el curso evolutivo de la enfermedad, una combinación de marcadores clínicos, de imagen y de laboratorio, unidos al juicio clínico del especialista son, a día de hoy, los factores influyentes en la práctica clínica y en las decisiones terapéuticas (Oh, Jordana y Montalbán, 2018).

1.9 Tratamiento

Han pasado más de 20 años desde la introducción del primer fármaco modificador de la enfermedad, el interfererón beta 1b (Betaferon®) (Feinstein, Freeman y Lo, 2015). Desde entonces, más de 10 nuevos fármacos han sido aprobados como

tratamiento en la EM en la Unión Europea, además de la azatioprina en algunos países incluido España (García-Merino et al., 2017).

Los fármacos aprobados han mostrado eficacia en las formas recidivantes de la EM, algunos en los CIS y otros en las formas secundariamente progresivas asociadas a brotes. Buscan frenar la actividad de la enfermedad, tratando de disminuir la progresión a largo plazo. Estos fármacos modificadores de la enfermedad incluyen inmunoreguladores e inmunosupresores de administración inyectable u oral (Howard, Trevick y Younger, 2016).

Se enumeran a continuación los diferentes tratamientos aprobados siguiendo una línea temporal: interferón beta 1 (Betaferon®), interferón beta 1 a intramuscular (Avonex®), beta 1 a subcutáneo (Rebif®), el acetato de glatirámico (Copaxone®), mitoxantrona (Novantrone®); posteriormente surge el primer anticuerpo monoclonal, natalizumad (Tysabri®); entre los fármacos orales, el primero en aparecer fue fingolimod (Gilenya®) y le siguen teriflunomida (Aubagio®) y dimetil fumarato (Tecfidera®), estos dos últimos en 2014, junto con alemtuzumab (Lentrada®) y el interferón beta 1 a pegilado (Plegridy®); los últimos fármacos aprobados recientemente han sido cladribina (Mavenclad®), ocrelizumad (Ocrebus®) y siponimod (Mayzent®).

Entre los principios fundamentales que rigen la administración de los tratamientos se encuentran el control de la actividad inflamatoria, el inicio temprano para evitar la producción de lesiones irreversibles en el SNC y prevenir la progresión de la discapacidad, favorecer la adherencia y realizar un seguimiento periódico de la eficacia y seguridad del fármaco (Comi, Radaelli y Sorensen, 2016; García-Merino et al., 2017). La estrategia terapéutica en el manejo de la enfermedad, esta en continuo debate. Habitualmente las sociedades de neurología de los respectivos países junto con sus agencias reguladores establecen consensos en base a la eficiencia de los tratamientos

y la situación de la enfermedad en los pacientes (García-Merino et al., 2017; Yamout et al., 2020).

Los brotes agudos suelen tratarse inicialmente con corticoesteroides mejorando la resolución de los síntomas y signos, si bien no tiene implicación en la modificación del curso de la enfermedad a largo plazo. Para aquellos pacientes con insuficiencia venosa o que presentan reacciones de intolerancia a los corticoesteroides suelen sustituirse por la hormona adrenocorticotropica; para recaídas graves, la plasmaféresis es otra opción terapéutica en pacientes refractarios a los corticoesteroides (Howard, Trevick y Younger, 2016).

El abordaje de los síntomas que aparecen durante la enfermedad, es otro aspecto importante a considerar en el manejo de la enfermedad. La parestesia responde a algunos antidepresivos y anti convulsionantes, los anticolinérgicos y alfa-bloqueantes mejoran la función de la vejiga y la espasticidad, calambres y espasmos musculares son tratados con fármacos antiespasmódicos. Para la depresión existen varias opciones farmacológicas si bien la duloxetina ha mostrado un efecto positivo en los pacientes con EM (Crabtree-Hartman, 2018). Terapias no farmacológicas como la fisioterapia, terapia ocupacional, psicología y neuropsicología juegan un papel fundamental en el abordaje evolutivo de la enfermedad, mejorando la calidad de vida del paciente.

CAPITULO 2.

NEUROPSICOLOGIA DE LA APATIA

- 2.1. Definición y criterios diagnósticos
 - 2.2. Correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la apatía
 - 2.3. Evaluación
 - 2.4. Apatía y no depresión
 - 2.5. Funciones cognitivas y apatía
-

CAPITULO 2. NEUROPSICOLOGÍA DE LA APATÍA

2.1 Definición y criterios diagnósticos

El significado del término apatía ha sufrido una transformación a lo largo de su historia. Los filósofos estoicos, en la Grecia de hace más de 2000 años, describieron que apático significa estar libre de pasiones, siendo este el único camino para una vida feliz y virtuosa; consideraban la racionalidad como el atributo principal del ser humano y los estados emocionales exaltados impedían pensar con claridad apartando al ser de la ansiada racionalidad, por lo que las pasiones debían ser desterradas.

Este significado se mantuvo durante siglos, hasta que a principios del siglo XIX adquiere un nuevo matiz, y el término apatía se asocia a estados de no reactividad, tanto física como psicológica. Ya no es considerado un estilo de vida idóneo si no que pasa a considerarse un estado conductual defectuoso (Starkstein y Leentjens, 2008).

En la década de los 90, Marín (1991) reaviva el interés conceptual de la apatía proponiendo unos criterios diagnósticos como síndrome y otorgándole una entidad propia distinta de la depresión; sitúa en la motivación el eje central del término (Marín, 1991). Posteriormente, Starkstein (2001) adaptó y modificó ligeramente los criterios iniciales de Marín desde una perspectiva estructural (Starkstein, Petracca, Chemerinski y Kremer, 2001) y Stuss et al. (2000) enfocan su propuesta conceptual como una ausencia de respuesta estímulos (Stuss, Van Reekum y Murphy, 2000).

Una aportación alternativa a las anteriores es la sugerida por Levy (1998), modificada años más tarde, quien enfoca la apatía como un concepto objetivo y cuantificable, y la describe como una reducción cuantitativa de los comportamientos voluntarios y decididos (Levy et al., 1998; Levy y Czernecki, 2006). Así pues, el concepto de apatía pasó de considerarse un problema de expresión de sentimientos y emociones a ser conceptualizada como una alteración de la motivación.

Actualmente, no existe un consenso claro acerca de la definición de apatía.

Marín la conceptualizó como una pérdida motivacional, no atribuible a angustia emocional, deterioro cognitivo o disminución del nivel de conciencia (Marin, 1990; Marin, 1991; Marin, Firinciogullari y Biedrzycki, 1993).

Levy y Dubois (1998), proponen una definición alternativa; sugieren que la apatía no debía ser definida como falta de motivación, puesto que esto supondría realizar una interpretación psicológica de un cambio de comportamiento. Proponen definirla como un síndrome de comportamiento observable consistente en un cambio cuantitativo de la reducción de comportamientos voluntarios y con un propósito autogenerado; este cambio comportamental debe ser relativo al patrón de comportamiento previo y ocurrir en ausencia de cambios en su ámbito o situación física.

Robert et al. (2002), en un estudio en el que analizaron la validez y fiabilidad del *Inventario de Apatía (IA)* establecen que el embotamiento emocional, falta de iniciativa y falta de interés son la dimensiones que definen a la apatía.

Una variación en el número de dimensiones de la apatía fue postulada por Sockeel et al. (2006), a través de la elaboración y validación de su escala, *la escala de Apatía de Lille*, donde se proponen la curiosidad intelectual, iniciación de la acción, autoconciencia y la emoción como subtipos/dimensiones de la misma.

Stuss, Reenkum y Murphy (2000), la definieron como una ausencia de capacidad de respuesta a estímulos (externos o internos) caracterizados por una falta de acción automatizada, y postuló que diferentes tipos de apatía podrían distinguirse en función de la región cerebral implicada y los mecanismos neuropsicológicos subyacentes. Se trata de una disfunción en cualquier punto de la elaboración, la ejecución y el control de los actos dirigidos por objetivos, por lo que propuso dividir la apatía en tres subtipos en función de la fase alterada: emocional, cognitivo y conductual o autoactivación

(modificada por Levy y Czernecki, 2006). La última modificación realizada por Levy et al. (2006), pretende dejar constancia de que la apatía no sólo es un déficit emocional y cognitivo, sino también un déficit de autoactivación, y además puede revertir mediante la heteroactivación (García-Ramos, Villanueva y Matías-Guío, 2010).

Más recientemente, Pagonabarraga, Kulisevsky, Strafella y Krack (2015) agregan un subtipo adicional, describiendo la apatía, en ausencia de deterioro cognitivo o depresión, como “apatía aislada” o “síndrome de deficiencia de recompensa”.

De esta forma, vemos que las conceptualizaciones modernas de la apatía aúnan esfuerzos por reconciliar sus diferentes dimensiones, existiendo en la actualidad un amplio acuerdo en que la motivación, interés, iniciación de la acción y reacción emocional son dimensiones de la apatía, considerando la falta de motivación un factor nuclear del trastorno; asocia cambios adquiridos en la afectividad, comportamiento y cognición y requiere su propio diagnóstico y tratamiento (Clarke, 2011; Levy y Czernecki, 2006; Starkstein y Leentjens, 2008).

La definición propuesta por Marín (1991), permitió a Starkstein et al. (2001) desarrollar unos criterios diagnósticos para la apatía, que se detallan en la tabla 2.

Tabla 2.

Criterios diagnósticos de la apatía (Starkstein et al., 2001)

A. Pérdida de motivación relativa al funcionamiento previo del paciente o según el estándar que marca su edad o su cultura referidos por el propio sujeto o por la observación de otras personas

B. Presencia durante las últimas 4 semanas y durante la mayor parte del día de, al menos, 1 síntoma perteneciente a cada uno de los 3 dominios siguientes:

1. Disminución de las conductas dirigidas por objetivos

I. Pérdida de esfuerzo o energía para llevar a cabo las actividades de la vida diaria

II. Dependencia del estímulo de otras personas para realizar y organizarse las actividades de la vida diaria

2. Disminución de los pensamientos dirigidos por objetivo

I. Pérdida del interés en aprender nuevas cosas o tener nuevas experiencias

II. Ausencia de preocupación ante los problemas personales

3. Disminución de los condicionantes emocionales de las conductas dirigidas por objetivos

I. Aplanamiento afectivo

II. Pérdida de la respuesta emocional ante estímulos positivos o negativos

C. Los síntomas causan una disfunción clínica significativa e interfieren en el área social, ocupacional y otras del funcionamiento del paciente

D. Los síntomas no son debidos a una disminución del nivel de conciencia o a los efectos de fármacos u otras sustancias

Posteriormente y debido a que los criterios diagnósticos previos llevaban intrínseco un matiz individual puesto que no formaban parte de un sistema de clasificación internacional avalado por sociedades científicas, se crea en 2008 un grupo de trabajo durante el congreso de la Asociación Europea de Psiquiatría, para desarrollar los criterios diagnósticos de apatía. Estos criterios, que se detallan a continuación (tabla 3), han sido revisados recientemente, y pretenden proporcionar un marco clínico y científico para aumentar la validez y el valor de la apatía como constructo clínico (Robert et al., 2009; Robert et al., 2018).

Tabla 3.

Criterios diagnósticos de la apatía 2018 (Robert et al, 2018)

CRITERIO A. Reducción cuantitativa de la actividad dirigida a un objetivo, ya sea en las dimensiones conductuales, cognitivas, emocionales o sociales en comparación con las experiencias previas del funcionamiento del paciente en estas áreas. Estos cambios pueden ser reportados por el propio paciente o por observación de otro

CRITERIO B: La presencia de al menos 2 de las 3 dimensiones siguientes durante un período de al menos cuatro semanas y presente la mayor parte del tiempo

B1. COMPORTAMIENTO Y COGNICIÓN: Pérdida o disminución de la conducta o actividad cognitiva dirigida a un objetivo, como lo demuestra al menos uno de los siguientes:

Nivel general de actividad: el paciente tiene un nivel reducido de actividad, ya sea en casa o en el trabajo, hace menos esfuerzo para iniciar o realizar tareas espontáneamente, o necesita ser incitado a realizarlos.

Persistencia de la actividad: Él / ella es menos persistente en mantener una actividad o conversación, encontrar soluciones a problemas o pensar en formas alternativas de lograrlos si se vuelven difíciles.

Tomar decisiones: tiene menos interés o precisa más tiempo en tomar decisiones cuando existen diferentes alternativas (por ejemplo, seleccionar programas de televisión, preparar comidas, elegir entre un menú, etc.)

Tabla 3.

Criterios diagnósticos de la apatía 2018 (Robert et al, 2018) (continuación)

Interés en asuntos externos: tiene menos interés o reacciona menos ante las noticias, ya sean buenas o malas, o tiene menos interés en hacer cosas nuevas

Bienestar personal: Él / ella está menos interesado en su propia salud y bienestar o imagen personal (apariencia general, aseo, ropa, etc.)

B2 EMOCIÓN: Pérdida o disminución de la emoción, como lo demuestra al menos uno de los siguientes:

Emociones espontáneas: el paciente muestra menos emociones espontáneas (autogeneradas) con respecto a sus propios asuntos, o parece menos interesado en los eventos que deberían importarle a él / ella o a las personas que él / ella conoce bien.

Reacciones emocionales al entorno: expresa menos reacción emocional en respuesta a eventos positivos o negativos en su entorno que lo afectan o personas que él / ella conoce bien (por ejemplo, cuando las cosas van bien o mal, respondiendo a bromas o eventos en un programa de TV o una película, o cuando se le molesta o se le pide que haga cosas él / ella preferiría no hacerlo).

Impacto en los demás: está menos preocupado por el impacto de sus acciones/ sentimientos en las personas que lo rodean

Empatía: muestra menos empatía con las emociones o sentimientos de los demás (por ejemplo, sentirse feliz o triste cuando alguien está feliz o triste, o sentirse conmovido cuando otros necesitan ayuda).

Expresiones verbales o físicas: muestra menos reacciones verbales o físicas que revelan sus estados emocionales.

B3 INTERACCIÓN SOCIAL Pérdida o disminución de la participación en la interacción social como lo demuestra al menos uno de los siguientes:

Iniciativa social espontánea: el paciente toma menos iniciativa al proponer espontáneamente actividades sociales o de ocio a la familia u otros.

Interacción social estimulada por el medio ambiente: participa menos, se siente menos cómodo o es más indiferente a las actividades sociales o de ocio sugeridas por las personas de su entorno.

Tabla 3.

Criterios diagnósticos de la apatía 2018 (Robert et al, 2018) (continuación)

Relación con los miembros de la familia: él / ella muestra menos interés en los miembros de la familia (por ejemplo, para saber qué les está sucediendo, conocerlos o hacer intentos para contáctales).

Interacción verbal: es menos probable que él / ella inicie una conversación, o se retira pronto de ella.

En casa: prefiere quedarse en casa con más frecuencia o más tiempo de lo habitual y muestra menos interés en salir a conocer gente

CRITERIO C Estos síntomas (A - B) causan un deterioro clínicamente significativo en las áreas personales, sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

CRITERIO D Los síntomas (A - B) no se explican exclusivamente o se deben a discapacidades físicas (por ejemplo, ceguera y pérdida de audición), a discapacidades motoras, a una disminución nivel de conciencia, a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas de abuso, medicamentos) o a cambios importantes en el entorno del paciente.

En este trabajo hemos tomado como conceptualización del término apatía, el expuesto por Sockeel et al. (2006), puesto que utilizaremos como herramienta para la determinación de mismo la escala elaborada por estos autores (*Escala de Apatía de Lille*). Nos basaremos en los criterios diagnósticos de Starkstein (Starkstein et al., 2001), considerados como más actualizados en el momento en que este trabajo fue planteado (2017).

2.2 Correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la apatía

Desde un punto de vista neuroanatómico, los procesos asociados a la apatía se sustentan en sistemas neuronales complejos.

Estudios de neuroimagen han identificado asociaciones consistentes entre apatía e interrupción de la corteza frontal medial y de estructuras subcorticales: incluyen, la corteza cingulada anterior (CCA), corteza orbitofrontal medial (COF) y ventral y cuerpo estriado (García-Ramos, Villanueva, Del Val y Matías-Guío, 2010; Gracia, Modrego y Lobo, 2021; Kos, Van Tol, Marsman, Knegtering y Aleman, 2018; Le Heron, Apps y Husain, 2018; Levy y Czernecki, 2006; Levy, 2012; Moretti y Signore, 2016; Pimontel, Kanellopoulos y Gunning, 2020; Radakovic y Abrahams, 2018; Robert et al., 2009; Stanton, Leigh, Howard, Barker y Brown, 2013; Starkstein y Brockman, 2018; Tay et al., 2020a) . Estos hallazgos, suelen estar presentes en una gama dispar de patologías subyacentes, lo que sugiere un papel crucial de estas estructuras en el desarrollo de la apatía y establece la posibilidad de que su etiología se base en la interrupción de sistemas cerebrales y cognitivos específicos más que alguna patología molecular (Le Heron, Holroyd, Salamone y Husain, 2019).

Como hemos señalado previamente, existen diferentes propuestas para categorizar la apatía. Stuss, Van Reenkum y Murphy (2000), propusieron tres tipos diferentes de apatía y consiguieron acercarse a sus correlatos anatómico-funcionales: a) apatía cognitiva: observado en pacientes con lesiones en la parte lateral del córtex prefrontal y ganglios basales –caudado y pálido dorsal; b) apatía conductual o por déficit de autoactivación: asociada a lesiones prefrontales dorso-mediales que afectan a la SB subcortical, región medial del área premotora y parte dorsal del córtex cingulado anterior y lesiones de los ganglios de la base, principalmente la afectación bilateral de los pálidos internos; c) apatía emocional: descrita en lesiones en la región orbitomedial que conecta con el sistema límbico (amígdala, subiculum, área tegmental) y con áreas visceromotoras.

Otro de los modelos anatómicos y fisiopatológicos es el propuesto por Duffy (2000), quien defiende la implicación de diferentes áreas neuroanatómicas en la apatía. De esta forma, describe que la apatía cognitiva viene causada por alteraciones de la corteza frontal dorsal y asocia alteración de las funciones ejecutivas; la apatía motora, deriva en una alteración de la velocidad y de la ejecución motora principalmente relacionada con la interrupción de los circuitos extrapiramidales; la apatía sensorial cortical, es debida a un proceso teleceptivo alterado que provoca incapacidad de motivar y actuar en función de los estímulos sensoriales; y la apatía emocional, que dificulta la capacidad de planificación interna y voluntaria para actuar hacia un objetivo definido, viene generada por trastornos que involucran la región de la amígdala (Duffy, 2000).

Levy y Dubois (2006) vincularon los subtipos clínicos de apatía ya mencionados (emocional-afectivo, cognitivo y autoactivación) con lesiones en determinadas regiones: a) apatía emocional-afectiva: asociada a alteración de corteza prefrontal orbitomedial y territorios límbicos de los ganglios basales (estriado ventra y pálido ventral); b) apatía cognitiva: relacionada con lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral, “territorio cognitivo” de los ganglios basales (núcleo caudado dorsal, porción interna del globo pálido, sustancia negra, núcleo talámico medial-dorsal, parvocelular y anterior); c) apatía de autoactivación: asociada a lesiones en territorios cognitivos y límbicos de los ganglios basales (lesiones grandes del núcleo caudado uni o bilateral, porción interna del globo pálido, núcleo medial-dorsal del tálamo, corteza prefrontal medial, giro frontal medial superior, dorsal y corteza cingulada anterior ventral).

Quaranta, Marra, Rossi, Gainotti y Masullo (2012), en una investigación dirigida a evaluar el perfil de la apatía en un grupo de pacientes con demencia frontotemporal variante conductual y un grupo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA),

encuentran que los primeros muestran una mayor frecuencia de síntomas afectivos y mayor reducción de la autoactivación en comparación con la muestra de EA, y asocian la presencia de apatía con lesiones en la corteza prefrontal y en los ganglios basales proponiendo lo siguiente: a) apatía emocional: se asocia a lesiones en el estriado ventral y en el córtex prefrontal orbitomedial; b) apatía cognitiva: se relaciona con daño en el córtex prefrontal lateral y núcleos caudales dorsales; c) apatía conductual -déficit de autoactivación-: viene determinada por lesiones bilaterales de la porción dorsomedial del córtex prefrontal, la porción interna del globo pálido o lesiones talámicas bilaterales (Quaranta et al., 2012).

Hallazgos similares son descritos por Pagonabarraga, Kulisevsky, Strafella y Krack (2015), asociando el “síndrome de deficiencia de recompensa” con lesiones en la corteza prefrontal orbitomedial o ventromedial, corteza cingulada anterior, amígdala, estriado ventral, sustancia negra y sustancia negra pars compacta-tegmental.

En cuanto a los mecanismos neurobiológicos, los estudios señalan a los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos como moduladores de varios aspectos de la toma de decisiones basadas en el esfuerzo para obtener recompensas (Husain y Roiser, 2018; Pimontel, Kanellopoulos y Gunning, 2020). De esta forma, el circuito límbico-frontal-subcortical se compone de conexiones recíprocas entre los ganglios basales y el córtex prefrontal, concretamente de las vías dopaminérgicas, mesolímbicas y nigroestriatales (Levy, 2012; Pimontel, Kanellopoulos y Gunning, 2020; Tay et al., 2020a). Estas vías son fundamentales en el aprendizaje mediado por recompensa y en la motivación, por lo que una interrupción en su transmisión puede derivar en un estado de apatía (Chong y Husain, 2016).

En conclusión, parece que la apatía se encuentra potencialmente asociada al circuito límbico-frontal-subcortical por lo que lesiones en cualquier punto de este circuito pueden derivar en alguno de los subtipos de apatía descritos.

2.3 Evaluación

La mayor parte de la investigación clínica ha clasificado la apatía en base a las puntuaciones obtenidas en diversas herramientas de evaluación (Clarke et al., 2011), de hecho, muchos de los modelos han surgido en paralelo la creación de estas escalas (Radakovic y Abrahams, 2018). A continuación, se detallan algunas de las escalas más utilizadas en la práctica clínica:

La *Apathy Evaluation Scale* (AES) (Marín, 1991), es una de las escalas más utilizadas en los estudios clínicos. Consta de 18 ítems que valoran los subdominios cognitivo, conductual y emocional de la motivación. Existen 3 versiones, una autoinformada, la del informante y la del clínico. Varios estudios han evaluado las propiedades psicométricas de las diferentes versiones; Marín, Biedrzycki y Firinciogullari (1991) y Clarke (2011), demostraron una buena consistencia interna en las tres versiones de la escala, buena validez discriminante y valores variables para la validez convergente; también Marín et al. (1991) mostraron una buena fiabilidad inter-evaluadores y el test-retest en las tres versiones, sin embargo matizaron que las versiones del clínico y la autoadministrada discriminaba bien apatía de depresión, mientras que la versión del informante no. Lueken et al. (2007) desarrollaron una forma abreviada de la escala (en alemán) formada por 10 ítems; el estudio se llevó a cabo en una muestra de ancianos con diversas enfermedades neurodegenerativas, algunos de los cuales no tenían demencia; el estudio demostró una excelente fiabilidad y consistencia interna. Esta escala, ha sido validada y utilizada eficazmente en

pacientes con apatía, demencias vasculares, enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y otras demencias (Lueken et al., 2018; Mohammad, Ellis y Rau, 2018; Radakovic, Harley, Abrahams y Starr, 2014).

La *Neuropsychiatric Inventory* (Cummings et al., 1994) ha sido ampliamente utilizada en investigación clínica, para evaluar 12 dominios neuropsiquiátricos en la demencia y se administra a cuidadores/informantes. La subescala que valora apatía incluye preguntas relacionadas con pérdida de interés, ausencia de motivación, disminución de la espontaneidad, disminución de la afectividad, disminución del entusiasmo, pérdida de las emociones y desinterés para realizar nuevas actividades (Cummings, 1994; Levy, 1998). La escala ha sido traducida y validada a varios idiomas. En España, fue validada por Boada et al. (2002); para ello, utilizaron una muestra de 120 pacientes con EA, concluyendo en su estudio que la escala presentaba una buena fiabilidad test-retest y buena validez convergente.

La *Apathy Inventory* (AI) (Robert et al., 2002), valora 3 dimensiones de la apatía: embotamiento afectivo, falta de iniciativa y falta de interés, y cuenta con la versión del paciente y la versión del cuidador. Las propiedades psicométricas fueron validadas por Robert en una muestra mixta de pacientes con EA, EP y deterioro cognitivo leve; el estudio reportó una buena consistencia interna para la versión del cuidador y una excelente fiabilidad inter-evaluadores y test-retest.

La *Dementia Apathy Interview and Rating*, fue desarrollada por Strauss y Sperry (2002); valora la existencia de cambios en la motivación, respuesta emocional y compromiso en el último mes, en pacientes con demencia, a través de una entrevista realizada al cuidador; fue validada en una cohorte de 100 pacientes

(50% mujeres) demostrando una elevada consistencia interna y fiabilidad temporal.

La *Lille Apathy Rating Scale (LARS)* fue elaborada por Sockeel et als. (2006) y consta de 9 dominios y 33 ítems que fueron desarrollados a partir de la literatura, la conceptualización aportada por Marin (1990) y Stuss (2000), y la experiencia clínica. Estos dominios valoran productividad diaria, toma de iniciativa, búsqueda de novedades, acciones voluntarias, respuestas emocionales, preocupación, vida social y autoconocimiento. Es una de las pocas medidas de apatía que siguen una estructura multidimensional de la misma. Validada en una muestra de pacientes con EP ha demostrado ser una herramienta precisa y válida para determinar la severidad de apatía, distinguiendo entre apatía y depresión. La versión española ha sido validada por Fernández-Matarrubia et al. (2016) a través de una cohorte de pacientes con demencia leve y moderada; 151 pacientes, 101 con demencia (EA, DFT y Afasia Progresiva Primaria) y 50 sujetos sanos; muestra una excelente fiabilidad inter-evaluadores, test-retest y consistencia interna. Esta escala es considerada una herramienta fiable y útil para evaluar la apatía en pacientes no institucionalizados con deterioro cognitivo debido a trastornos neurodegenerativos, desde etapas tempranas de la enfermedad (Fernández-Matarrubia et al., 2016).

A pesar de no existir una herramienta de evaluación “*gold-standard*” para la apatía, hemos visto que existen varias medidas empíricamente fiables y validadas. No obstante, es necesario unificar criterios diagnósticos del término ya que permitiría examinar con mayor precisión las propiedades psicométricas de las escalas actuales y futuras (Clarke et al., 2011; Mohammad et al., 2018; Radakovic et al., 2014; Radakovic et al., 2018; Weiser y Garibaldi, 2015).

Para este trabajo hemos utilizado la *escala de Apatía de Lille*, puesto que cuenta con una versión validada en población española, es una herramienta fiable para determinar la severidad de la apatía y cuentan con buenas propiedades psicométricas.

2.4 Apatía y no depresión

La apatía y la depresión se observan con frecuencia en los trastornos neurológicos. Debido a que los síntomas de ambos estados se superponen y se ha demostrado su comorbilidad, su discriminación como entidades diferentes puede ser complicada (Ruthirakuhan, Herrmann, Vierira, Gallagher y Lanctôt, 2019). La superposición observada puede ser explicada por variaciones metodológicas de las evaluaciones relacionadas con los síntomas comunes a ambos síndromes (Landes, Sperry, Strauss y Geldmacher, 2001; Lerner, Strauss y Sami, 2007; Marin, Firinciogullari y Biedrzycki, 1993).

La investigación ha demostrado altas correlaciones entre las puntuaciones de apatía y depresión para los ítems correspondientes a los síntomas comunes observados en el síndrome de apatía (Marin, Firinciogullari y Biedrzycki, 1993; Marin, Biedrzycki y Firinciogullari, 1991; Starkstein, Mizrahi y Robinson, 2006), así como para la categorización de pacientes en cohortes de apatía, depresión pura o apatía y depresión (Levy et al., 1998; Kirsch, Marsiske, Okun, Bauer y Boers, 2011; Starkstein et al., 2001; Starkstein et al., 2005). Esto ha llevado a la conclusión de la que apatía y la depresión tiene historias naturales divergentes y pueden diferenciarse (Mortby, Maercker y Forstmeier, 2012; Camargo, Serpa, Jobbins, Berbetz y Sabatini, 2018).

Starkstein et al., (2005) en un estudio que valoraba el solapamiento entre apatía y depresión en demencias en una muestra de 150 pacientes con EA, encontró: que el 19% de los pacientes mostraban apatía y de estos pacientes con apatía, el 45% presentaban depresión mayor, el 17% depresión menor; el 38% no tenía apatía y entre

los pacientes sin apatía, el 14% tenía depresión mayor, el 25% depresión menor y el 61% no tenían depresión. En 2009, Starkstein et al., analizaron la frecuencia de apatía, depresión y demencia y encontraron una asociación significativa; en una cohorte de 164 pacientes con EP, el 32% de la muestra cumplía criterios de apatía y el 83% de estos pacientes llevaba asociado depresión. Resultados similares son presentados por Oguru, Tachibana, Kazuo, Okuda y Oka (2010), donde el 60% de pacientes de una muestra de 150 pacientes con EP presentó apatía y de estos el 17% no tenían depresión. En un estudio más reciente, donde los autores analizan la relación entre apatía y depresión en una muestra de pacientes con demencia por Enfermedad de Parkinson, concluyen que la depresión se asocia con un menor avance de la demencia y características motoras más intensas, mientras que la apatía se relaciona con mayor deterioro cognitivo, pudiendo estar presente con o sin depresión (Camargo, Serpa, Jobbins, Berbetz y Sabatini, 2018).

También se observan diferencias en los síntomas de ambos síndromes: la apatía está asociada con desinhibición y comportamiento motor aberrante, y la depresión con ansiedad, agitación irritabilidad y alucinaciones (Lanctôt et al., 2017; Levy, Cummings y Fairbanks, 1998; Ready, Mather, Santorelli y Santospago, 2016; Ruthirakuhan, Herrmann, Vierira, Gallagher y Lanctôt, 2019; Tagariello, Girardi y Amore, 2009); el estado de ánimo negativo y los síntomas disfóricos en la depresión, pero no en la apatía, proporcionan una diferencia adicional (Landes, Sperry y Stauss, 2005; Ready, Mather, Santorelli y Santospago, 2016).

Estudios basados en neuroimagen, defienden independencia para los sustratos fisiopatológicos de los dos síndromes. Holthoff et al. (2005), revelaron un decremento significativo en la región orbitofrontal izquierda en un grupo de pacientes con EA y apatía en comparación con los pacientes con EA y no apatía, frente a los pacientes con depresión y EA que asociaron un hipometabolismo en la región prefrontal dorsolateral;

estos hallazgos soportan la noción de que los circuitos funcionales que subyacen a la apatía y a la depresión son diferentes. Otro estudio liderado por Yeon-Kang et al. (2012) encontró diferentes regiones implicadas para la depresión y la apatía en una muestra de 81 pacientes con diagnóstico de EA; de estos, 9 fueron clasificados como depresión y no apatía, otros 9 como apatía y no depresión y 18 pacientes, sin apatía y sin depresión, fueron considerados como grupo control. Los autores hallaron que aquellos pacientes con depresión presentaban una hipoperfusión significativa en la región orbitofrontal derecha y en el giro frontal inferior en comparación con los pacientes sin depresión; mientras que los pacientes con apatía mostraban hipoperfusión en la amígdala derecha, cíngulo anterior, giro frontal superior derecho y postcentral y giro temporal superior izquierdo frente a los no apáticos.

Desde un enfoque neurobioquímico, la apatía ha sido asociada con déficits colinérgicos y dopaminérgicos, y la depresión con déficits serotoninérgicos o un desequilibrio de dopamina y noradrenalina (Landes, Sperry y Stauss, 2005; Ruthirakuhan, Herrmann, Vieira, Gallagher y Lanctôt, 2019). Los agentes serotoninérgicos pueden empeorar los síntomas de apatía, pero aliviar la depresión; mientras que un tratamiento orientado a aumentar la función dopaminérgica puede ser eficaz en la apatía (Levy et al., 1998; Wongpakaran, Van Reekum, Wongpakaran y Clarke, 2007). Un desequilibrio en la función neurotransmisora paralímbica en la depresión, y una desconexión del input desde la corteza paralímbica en la apatía, se baraja como posible explicación (Tagariello, Girardi y Amore, 2009).

En conclusión, el peso de la evidencia científica apunta a la apatía como un síndrome separado y distinto de la depresión, y esta visión se ve respaldada por los hallazgos sobre la prevalencia de ambos en la demencia y por los hallazgos divergentes de neuroimagen (Lanctôt et al., 2017).

2.5 Funciones cognitivas y apatía

En relación con el deterioro cognitivo, diversos estudios señalan a la apatía como un fuerte predictor de la transición a demencia (Johansson et al., 2020; Ma, 2020).

Recientemente, un grupo de investigadores

suizos ha publicado la existencia de una asociación entre la apatía (y también la ansiedad) con los depósitos de B-amiloide y con deterioro cognitivo, lo que determina a estos síntomas como manifestaciones tempranas de la Enfermedad de Alzheimer (Johansson et al, 2020).

Un estudio observacional de 3 años de seguimiento a un grupo de 332 pacientes con deterioro cognitivo leve, mostró una mayor incidencia de demencia en sujetos con apatía (Pink et al., 2015). Guercio et al. (2015), usando la AES en un grupo de ancianos sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo leve, mostró que la progresión de la apatía en el tiempo predijo la transición de deterioro cognitivo leve a demencia. Brodaty et al. (2012) siguieron a una muestra de 873 sujetos durante 2 años, formada por personas sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo leve; descubrieron que la apatía estaba asociada con un incipiente declinar cognitivo y menor rendimiento (en relación con los participantes sin apatía) en al menos una prueba cognitiva. En la misma línea, el estudio realizado en el condado de Cache (EEUU) demostró que la apatía era poco común en los ancianos sin deterioro cognitivo, pero sí más frecuente y grave en pacientes con demencia; a su vez, matizaron que los ancianos con apatía y sin deterioro cognitivo obtuvieron peor desempeño en las pruebas neuropsicológicas que los ancianos no apáticos, específicamente mostraron mayores deficiencias en la cognición global (menores puntajes en el MMSE), denominación de objetos, praxia constructiva, fluidez verbal por categorías y en la parte B del Trail Making Test (TMTB) (Onike et al., 2007). Hallazgos similares han sido publicados más recientemente; Dalen, Wanrooij,

Charante, Brayne y Gool (2018) encontraron que la apatía se asoció con un riesgo de desarrollar demencia 2 veces mayor en pacientes con clínica de memoria, mientras que el estudio realizado por Ceïde, Warhit, Ayers, Kennedy y Verghese (2020) hallaron que la presencia de apatía incrementaba el riesgo de demencia en dos veces en los pacientes con síndrome de riesgo cognitivo-motor y pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) no amnésico.

De esta forma, la relación de la apatía con un menor rendimiento cognitivo en ancianos sin deterioro cognitivo, con el deterioro cognitivo y la transición a demencia, y con la gravedad de la demencia, sugieren que la apatía puede considerarse como un factor de riesgo de demencia (Ceïde et al., 2020; Dalen et al., 2018; Onike et al., 2007; Tay et al., 2020b).

En cuanto a los dominios cognitivos, la apatía se asocia de forma específica con las tareas que implican a las funciones ejecutivas (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Destée y Defebvre, 2009; Mole, Josephs y Prangnell, 2020; Morby, Maercker y Forstmeier, 2011; Perri et al, 2018; Zgaljardic et al., 2007). En un estudio reciente de pacientes con Enfermedad de Parkinson, Costa et al. (2018), reportan que la apatía es un predictor de pobre rendimiento en los test de función ejecutiva y más específicamente, en el razonamiento abstracto. Otros estudios, asocian a la apatía con un menor rendimiento en la capacidad de codificación, atención, funcionamiento cognitivo global y la fluidez verbal semántica y fonética (Fishman et al., 2018; Vloeberghs, Opmeer, De Deyn, Engelborghs y De Roeck, 2017). Como hemos descrito previamente, la apatía asocia daño en los lóbulos frontales y en los circuitos frontosubcorticales, y estos median con la función ejecutiva y la motivación en los pacientes apáticos (Mole, Josephs y Prangnell, 2020; Morby, Maercker y Forstmeier, 2011).

CAPITULO 3.

Calidad de vida y sobrecarga del cuidador

3.1 Calidad de vida

3.2 Sobrecarga del cuidador

Capítulo 3. CALIDAD DE VIDA Y SOBRECARGA DEL CUIDADOR

3.1 Calidad de vida

La calidad de vida (CV) se ha establecido como un concepto importante y objetivo para la investigación y práctica en los campos de la salud y la medicina (Haraldstad et al., 2019). Tradicionalmente, los resultados biomédicos eran el principal objetivo en medicina e investigación, relegando a un segundo plano la CV del paciente; durante las últimas décadas esto ha cambiado produciéndose un incremento de su investigación (Staquet, Berzon, Osoba y Machin, 1996).

La comprensión de la CV del paciente se hace imprescindible para favorecer el alivio de los síntomas y mejorar el cuidado y la intervención. Evaluar la CV puede provocar modificaciones en los tratamientos y mejorar la atención, puede dejar entrever el poco beneficio ofrecido por algunas terapias o puede ayudar a identificar variedad de problemas que afecten al individuo; información que puede ser comunicada a futuros pacientes favoreciendo una anticipación y comprensión de su enfermedad y tratamiento (Haraldstad et al., 2019).

A pesar de su importancia en la salud y en la medicina, existe un debate conceptual y metodológico sobre su significado y sobre qué debe medirse. La OMS, en 1948, define la salud como “...*el completo estado de bienestar físico, mental y social, y no sólo en ausencia de enfermedad*” (WHO, 1948), concepto que fue actualizado por última vez en 2009 (WHO, 2009). Años más tarde, en 1994 conceptualiza el término CV como “...*la percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistemas de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones*” (WHOQOL, 1994).

Para Gill y Feinstein (1994), el concepto CV debe dar importancia a los aspectos relativos a los que las personas dan valor en su vida y siempre desde una perspectiva del

mismo individuo. Así, la CV se conceptualiza de acuerdo con un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, de grupo a grupo y de lugar a lugar; consiste en la sensación de bienestar que puede ser experimentada por las personas y que representa la suma de sensaciones subjetivas y personales del “sentirse bien” (Guyatt, Feeny y Patrick, 1993; Test y Simonson, 1996).

Basándonos en el modelo de Wilson y Cleary, podríamos encuadrar las variables específicas para la medición de la CV en las siguientes: síntomas, factores psicológicos, estado funcional actual y percepción de salud del propio individuo, todo ello teniendo en cuenta las características del entorno emocional, socioeconómico y psicosocial (Guyatt, Feeny y Patrick, 1993; Robles-Espinoza, Rubio-Jurado, De la Rosa-Galván y Nava-Zavala, 2016). La aplicación de este concepto al ámbito de la salud conduce al término “calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), englobando de forma más específica los dominios físicos, emocionales y sociales de la salud. Cada dimensión, física, social y mental, puede dividirse en dos: análisis objetivo del estado de salud y las percepciones subjetivas de la misma; por ello, dos personas con el mismo estado de salud pueden tener una calidad de vida muy diferente (Testa y Simonson, 1996).

En una reciente publicación, Haraldstad et al., (2019), revisan de forma sistemática el concepto de CV y matizan que la mayoría de los estudios analizados muestran limitaciones conceptuales y metodológicas, lo que lleva a plantear la necesidad de aunar perspectivas teóricas. Esta complejidad del término y la diferencia conceptual favorece el uso de diferentes instrumentos de valoración; instrumentos que han sido desarrollados en base a consideraciones empíricas y no a partir de una definición o modelo conceptual, lo que puede amenazar la validez de la investigación de la CV (Haraldstad et al., 2019). Así, la OMS toma la iniciativa en el desarrollo de estos instrumentos con la creación de la *World Health Organization Quality-of-Life 100*

(*WHOQOL-100*) (1991), una escala sensible a los cambios en el estadio clínico de los pacientes que lo convierten en un instrumento fiable y válido para evaluar la CV en aquellos con enfermedades crónicas (WHOQOL, 1993); a través de 100 preguntas, evalúa la CV y salud global en seis dimensiones: salud física, salud psicológica, niveles de independencia, relaciones sociales, ambiente y espiritualidad/religión/creencias personales. Existe una versión abreviada la *World Health Organization Quality-of-Life (WHOQOL-BREF)* formada por 26 preguntas que exploran 4 dimensiones: salud física, salud psicológica, relaciones personales y ambiente. Estas escalas han sido traducidas a más de 20 idiomas, entre ellos el español, cuya versión fue validada por Lucas-Carrasco, Laidlaw y Power (2011). Otra escala ampliamente utilizada es la *European Quality of Life-5 Dimensions (EuroQol-5D)*; se trata de un instrumento autoadministrado de medición de la CV tanto en sujetos sanos como con patología. Proporciona un perfil descriptivo de la CV del individuo en dimensiones, un valor de la CV global a través de una escala visual analógica y un valor que representa la preferencia del individuo por estar en un determinado estado de salud. La versión española fue validada por Badia, Rosetm Montserrat, Herdman y Segura (1999); además de la española, cuenta con una versión en catalán y otra en euskera. Otro de los instrumentos de CV más utilizados y evaluados es el *Cuestionario SF-16*. Se trata de un cuestionario compuesto por 36 ítems que valoran tanto los aspectos positivos como los negativos de la salud a través de 8 escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental; al igual que los dos anteriores, cuenta con validación española (Alonso, Prieto y Antó, 1995).

3.2 Sobrecarga del cuidador

El envejecimiento de la población junto con aumento de las enfermedades crónicas o neurodegenerativas y las discapacidades físicas o psíquicas, ha derivado en un

incremento progresivo de las personas con dependencia. Esto, conlleva la necesidad de cuidadores que asuman las tareas básicas del cuidado, responsabilidad que suele ser asumida principalmente por familiares (Bhan, Rao y Raj, 2020; Koopman, Heemskerk, Van der Beel y Coenen, 2020; Torres, Agudelo, Pulgarin y Berbesi, 2018), situándose las mujeres entre el 57 y el 81 % de los cuidadores informales (Bhan, Rao y Raj, 2020).

La sobrecarga del cuidador se ha definido como la angustia que experimentan los cuidadores informales como resultado de brindar atención, influenciada por las características del paciente, el cuidador individual y el entorno (Grant et al., 2013). Suele tomarse como una medida global, pero puede dividirse en dos dimensiones, la sobrecarga objetiva y la subjetiva. Montgomery, Gonyea y Hooyman (1984) afirman que la carga objetiva se define como el alcance de las interrupciones o cambios en varios aspectos de la vida y del hogar de los cuidadores; mientras que la carga subjetiva hace referencia a las actitudes o reacciones emocionales de los cuidadores hacia la experiencia de brindar cuidados. La primera implica aspectos evidentes como el tiempo dedicado al cuidado, la naturaleza y número de tareas, mientras que la segunda comprende las percepciones sobre las demandas de cuidado y sus consecuencias (Blanco et al., 2018; Lindt, Van Berkel y Mulder, 2020). Esta última, es considerada un mediador clave entre las demandas del cuidado y el resultado del mismo (Ahmad Zubaidi, Ariffin, Teoh Cy Oun y Katiman, 2020).

En cuanto a los factores que pueden incidir en un mayor riesgo de sufrir sobrecarga del cuidador, se encuentran una serie de variables sociodemográficas, de cuidado y clínicas: tener menor edad, ser mujer, estar casado, que la enfermedad la sufra un esposo/a o hijo/a frente a un padre u otros familiares, mayor edad de la persona cuidada, nivel de dependencia, síntomas neuropsiquiátricos, entre los que destacan la apatía y la irritabilidad, y mayor número de horas diarias dedicadas al cuidado;

destacando la duración del cuidado y el nivel de dependencia como predictores más importantes de sobrecarga del cuidador (Lindt, Van Berkel y Mulder, 2020; Tsai et al., 2021). Kemmy, King y Hall (2014) sugieren que dedicar más de 20 horas semanales al cuidado informal de un paciente se asocia con peor salud mental y física; y recientemente, Koopman, Heemskerk, Van der Beek y Coenen (2020) consolidan esa mayor sobrecarga en aquellos cuidadores que brindan cuidado a sus hijos en comparación con los cuidadores informales que se encargan de otros familiares dependientes. Por otro lado, un nivel educativo elevado, contar con mayores recursos económicos y un mayor apoyo social percibido podrían tener un efecto protector frente a la sobrecarga (Blanco et al., 2018; Tsai et al., 2021).

La percepción de carga elevada entre los cuidadores puede conducir al aislamiento social, la insatisfacción con la vida, la reducción de la CV y los hace más vulnerables a la depresión, el estrés y la ansiedad (Koopman, Heemskerk, Van der Beel y Coenen, 2020). Además de los problemas mentales, el cuidado puede conducir a problemas físicos, lesiones en la espalda, dolores de cabeza, artritis, presión arterial, trastornos del sueño, fatiga prolongada, pérdida de fuerza, pérdida de peso y de apetito (Ahmad Zubaidi, Ariffin, Teoh Cy Oun y Katiman, 2020; Rezaei, Niksima y Ghanei Gheshlagh, 2020). Bhan, Rao y Raj (2020), sugieren que el cuidado informal a largo plazo se asocia con peores resultados en la salud del cuidador, y de forma particular en la salud mental; suele ser más acusado en mujeres, y éstas son más propensas a desarrollar depresión, si bien, tanto hombres como mujeres (cuidadores) reportan mayores niveles de ansiedad que los no cuidadores. Esta sobrecarga del cuidador podría impactar de forma negativa en la calidad del cuidado de la persona dependiente a su cargo (Koopman, Heemskerk, Van der Beel y Coenen, 2020).

Por otro lado, hallazgos recientes han de mostrado que el cuidado de pacientes con cáncer y demencia se asocia con el crecimiento postraumático y la mejora de la resiliencia familiar, favoreciendo con el tiempo una transformación personal y relacional para superar la adversidad. Este crecimiento postraumático y la resiliencia familiar se han asociado a una reducción de la ansiedad, depresión y estrés. Este resultado positivo puede ser explicado por la naturaleza subjetiva de la carga del cuidador (Perpiná-Galvañ et als., 2019).

En cuanto a la sobrecarga del cuidador en función del tipo de enfermedad, la mayoría de trabajos se basan en el análisis de la sobrecarga en grupos diagnósticos homogéneos, haciendo difícil comparar el impacto que los diferentes tipos de patología pueden generar sobre la sobrecarga del cuidador. En este sentido, destaca el metaanálisis realizado por Rodríguez y Rodríguez (2020) quienes reportan que aquellos cuidadores de personas dependientes que sufren alguna enfermedad mental presentan mayor nivel de sobrecarga frente a los que se encuentran al cuidado de personas con dependencia física; determinan que la carga del cuidado de pacientes con enfermedad de Alzheimer es similar a los altos niveles experimentados por los cuidadores de patología mentales, si bien, esta carga varía mucho dependiendo de la gravedad de la enfermedad (Rodríguez y Rodríguez, 2020).

En cuanto a los instrumentos de medida, *La entrevista de Sobrecarga del cuidador Zarit* (Zarit, Reever y Bach-Peterson, 1980) es la escala más utilizada a nivel internacional para valorar la sobrecarga. Validada al castellano por Martín et al. (1996), está compuesta por 22 ítems y valora dimensiones como la CV, capacidad de autocuidado, red de apoyo social y competencias para afrontar problemas conductuales y clínicos del paciente cuidado (Blanco et als., 2018; Tsai et als., 2021). Otras escalas utilizadas, más orientadas al campo de las demencias, son: la *Caregiver Appraisal*

Inventory (CAI) (Lawton, Kleban, Musgo, Ruinas y Glicksman, 1989), formada por 21 ítems que valoran la sobrecarga subjetiva, satisfacción con el cuidado, percepción del impacto en la vida social y dominio del cuidado; la *Revised Memory and Behavior Problem Checklist (RMBPC)* (Teri et al., 1992), formada por 24 ítems que valoran problemas de memoria del enfermo y la reacción o angustia del cuidador; o la *Caregiver Burden Inventory (CBI)* (Novak y Guest, 1989); esta última sigue un modelo multidimensional y mide la sobrecarga del cuidador en función de 5 factores: en relación a las restricciones del tiempo del cuidado, a los sentimientos de “estar fuera” respecto a sus pares, bienestar psicológico, carga social y carga emocional (marcos et al., 2015).

Para este trabajo hemos seleccionado *La entrevista de Sobrecarga del cuidador Zarit* (Zarit, Reever y Bach-Peterson, 1980), por estar validada al castellano, ser una de las herramientas más utilizadas, en la literatura nacional e internacional, para valorar sobrecarga del cuidado y por sus excelentes propiedades psicométricas con una consistencia interna del 0,91.

CAPITULO 4.

FUNCIONES COGNITIVAS, APATIA, CALIDAD DE VIDA Y SOBRECARGA DEL CUIDADOR EN LA EM

4.1 Funciones cognitivas y EM

4.1.1 Fenotipos cognitivos en la EM

4.1.2 Evaluación neuropsicológica en la EM

4.2 Apatía y EM

4.3 Calidad de vida y EM

4.4 Sobrecarga del cuidador y EM

Capítulo 4. FUNCIONES COGNITIVAS, APATÍA Y CALIDAD DE VIDA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.1 Funciones cognitivas y EM

La comprensión de los aspectos neuropsicológicos de la EM ha cambiado a lo largo de las últimas décadas. En los años 80, la literatura consideraba que los cambios “intelectuales” eran una ocurrencia rara en los pacientes con esta enfermedad. De hecho, la estimación más común la situaba en un 5%, entendiendo que dichos cambios ocurrían en pacientes con una larga duración de la enfermedad y con una discapacidad física grave. Estas opiniones fueron aceptadas a lo largo del siglo XX, a pesar de que Charcot (1877) ya había sugerido que la mayoría de pacientes con EM mostraban un “marcado debilitamiento de la memoria”. Es necesario esperar hasta la década de 1985 a 1995, con la publicación de estudios controlados a gran escala, la utilización de baterías neuropsicológicas estandarizadas y la introducción de la RM cerebral, para que la perspectiva del deterioro cognitivo (DC) en la EM cambie (De Luca et al., 2017; Grzegorski y Losy, 2017).

Independientemente de la duración de la enfermedad y el nivel de discapacidad física, el DC tiene un impacto funcional significativo y afecta de forma negativa a varios aspectos de la calidad de vida de los pacientes. En comparación con los pacientes que no presentan DC, aquellos con DC muestran un menor nivel de actividad y de participación en las actividades de la vida diaria, y en las actividades sociales y laborales (Amato, 2019; Renner et al., 2020; Shinoda et al., 2020).

Las tasas de prevalencia del DC son elevadas, van desde el 43% al 70% en cualquier punto de la historia de la enfermedad (Gromisch y Dhari, 2021; Zhang, Cortese, De Stefano y Giorgio, 2021).

Los dominios que con mayor frecuencia se asocian al DC en la EM son la VP, la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y las funciones visuoperceptivas (Amato et al., 2019; Benedict et al., 2017; Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Gromisch y Dhari, 2021; Grzegorski y Losy, 2017; Korakas y Tsolaki, 2016; Lovera y Kovner, 2012; Oset, Stasiulek y Matysiak, 2020; Ozakbas et al., 2018; Renner et al; 2020; Ruano et al., 2017; Shinoda et al., 2020; Sumowski et al., 2018; Zhang, Cortese, De Stefano y Giorgio, 2021). En la tabla 4 se presenta un resumen de la prevalencia de DC tomada de Grzegorski y Losy (2017) destacando la VP y la memoria como los más comunes y prevalentes (Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Chiaravalloti y De Luca, 2008; Manca et al., 2019; Soares et al., 2020). Otros déficits cognitivos como los problemas visuoespaciales y de cognición social, también pueden estar presentes (DeLuca, Chiaravalloti y Sandroff, 2020).

Tabla 4.

Prevalencia de deterioro de los principales dominios cognitivos en la EM (Grzegorski y Losy, 2017)

Dominio cognitivo alterado	Prevalencia en EM (%)	Autores
Velocidad de procesamiento de la información	20-50	Chiaravalloti y DeLuca (2008) Guimarães y Sá (2012) Nocentini et al. (2006)
Memoria	33-65	Guimarães y Sá (2012) Nocentini et al. (2006)
Atención	12-25	Guimarães y Sá (2012) Winkelmann et al. (2007)
Funciones ejecutivas	17-19	Chiaravalloti y DeLuca (2008) Drew, Tippett, Starkey y Isler (2008) Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt (1991)
Funciones visuoperceptivas	Hasta un 25	Vleugels et al. (2000)

La presencia y extensión del DC en estos pacientes, varía en función de varios factores, uno de los cuales es el curso de la enfermedad. Previamente al diagnóstico definitivo, alrededor del 34% de los pacientes con CIS presenta deterioro cognitivo, porcentaje que se incrementa hasta el 50% en pacientes con EMRR, alcanzando tasas de hasta un 75-90% en los fenotipos progresivos. (Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Ruano et al., 2017). Sin importar el curso de la enfermedad, un mayor nivel de discapacidad, mayor duración de la enfermedad y también la edad son factores que se han asociado con peor funcionamiento cognitivo; con respecto a la edad, han descrito tasas de prevalencia de DC del 90% en muestras de personas con EM mayores de 65 años (Branco et al., 2019).

En cuanto al perfil cognitivo de la EM, se ha demostrado recientemente que es muy heterogéneo, ya que los subtipos de EM pueden presentar déficits en dominios aislados o múltiples. Una posible explicación de la heterogeneidad puede estar relacionada con el hecho de que las características neuropatológicas de la EM, es decir, las lesiones desmielinizantes, se extienden al azar y afectan a todos los tejidos cerebrales, causando así una amplia gama de déficits en función de su localización cerebral (Manca et al., 2019).

Los procesos biológicos y mecanismos moleculares que median el DC, siguen sin comprenderse completamente, pero existe evidencia científica que destaca los mecanismos inmunes e inflamatorios como candidatos potenciales, asociando niveles elevados de interleucinas (IL) -1beta y factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa con rendimientos más deficientes en tareas cognitivas en pacientes con EM RR (Trenova, Miteva y Stanilova, 2020).

Varios parámetros de neuroimagen estructural han sido asociados al DC en la EM incluida la carga lesional, la atrofia cortical y subcortical, y la conectividad

estructural. Estudios iniciales reportaban que las mayores deficiencias en VP, aprendizaje y memoria, y funciones ejecutivas de los pacientes con EM estaban asociadas con una mayor carga lesional y atrofia cerebral (Rao, Leo, Haughton, Aubin-Faubert y Bernardin, 1989). Datos longitudinales posteriores, sugieren que la atrofia de la SG, una disminución del grosor cortical y un incremento de la carga lesional predicen el DC en personas con EM (Calabrese, Favaretto, Martini y Gallo, 2013; Oset, Stasiolek y Matysia, 2020). Es importante destacar que la asociación de la métrica cerebral se vuelve más robusta con un mayor tiempo de duración de la enfermedad y que es especialmente fuerte en pacientes con EMSP (Amato et al., 2010).

La evaluación de los índices volumétricos globales de atrofia, es una herramienta que comienza a incluirse con mayor frecuencia en estudios de EM, si bien, esta medida global solo se asocia levemente con la disminución del rendimiento en dominios cognitivos específicos (Andravizou et al., 2020). La evidencia convergente, muestra que la atrofia de regiones específicas como el tálamo y el hipocampo se asocia a alteraciones en funciones específicas como la VP y la memoria en este tipo de pacientes (DeLuca, Chiaravalloti y Sandroff, 2020).

Junto a las lesiones focales y de atrofia, cada vez hay más evidencia de que la desconexión neural es el mecanismo general subyacente al DC en la EM (Di Dilippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018; Manca et al., 2019; Soares et al., 2020); un estudio realizado por Bisecco et al., (2015), utilizando una parcelación del tálamo basada en tractografía y sus conexiones con la SB para investigar la relación entre las anomalías de conectividad talámica y DC en EM, encontraron daño en los tractos cortico-talámicos específicos en lugar de daño talámico en sí mismo, lo que respalda la noción de la relevancia de los mecanismos de desconexión. En esta misma línea, se encuentra el estudio recientemente publicado de Zhao et al. (2020) en el que argumenta

que la pérdida de integridad microestructural puede ocurrir antes de la atrofia del tejido cerebral y que la técnica de tensor por difusión puede ser probablemente un biomarcador sensible al deterioro cognitivo temprano; sus datos arrojan anomalías en varios tractos de SB que son relevantes para la cognición: cuerpo calloso, capsula interna izquierda, radiación talámica bilateral posterior, pedúnculo cerebeloso derecho, fascículo longitudinal inferior derecho, fascículo fronto-occipital inferior derecho y la corona radiada, mostrando diferencias significativas entre pacientes con EM y DC y sin DC; las anomalías estructurales en estas regiones se asociaron a déficits en memoria y aprendizaje verbal, VP y atención selectiva.

Utilizando resonancia magnética funcional para analizar los correlatos neurales del DC en la EM, varios estudios han informado que a pesar de mostrar rendimientos cognitivos similares en tareas relacionadas con determinados paradigmas, en comparación con sujetos normales, los pacientes con EM que se encuentran en estados iniciales del curso de la enfermedad muestran un incremento de activación en la región prefrontal durante la realización de estas tareas (Audoin et al., 2005; Iancheva, Trenova, Mantarova y Terziyski, 2018; Loitfelder et al., 2014). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la existencia de un mecanismo compensatorio (neuroplasticidad) que contrarresta el daño continuo resultante de la desmielinización y el daño neural en personas con EM. Recientemente, Fleischer et al. (2020), han proporcionado evidencia de como la conectividad efectiva (capaz de explorar los efectos causales entre áreas del cerebro) en pacientes con EM clínicamente estables cambia notablemente en un periodo corto de tiempo con una especificidad topográfica distinta; mientras que los lóbulos frontales, prefrontales y temporales, así como la SG profunda exhibió un aumento de la conectividad efectiva a lo largo del tiempo, los valores de conectividad para los lóbulos parietal y occipital y el cerebelo, permanecieron sin cambios. Además,

para todas las regiones investigadas, la conectividad efectiva no cambió para los sujetos sanos durante el mismo período de tiempo. Estos autores sugieren que las conexiones fronto-cerebelosas podrían desempeñar un papel importante en contrarrestar el daño continuo resultante de la desmielinización y la lesión neuronal, manteniendo así la función cerebral en la EM.

Otros grupos han informado que el DC en personas con EM está asociado con una mayor activación funcional en relación con sujetos control, particularmente en regiones homólogas del hemisferio contralateral, incluyendo el hipocampo (Chiaravalloti et al., 2005; Hulst et al., 2015). Estos hallazgos se han atribuido a un posible mecanismo por el cual el aumento cerebral de la activación temprana en el curso de la enfermedad sirve para mantener el rendimiento cognitivo y, por lo tanto, es adaptativa, pero a medida que la enfermedad avanza el cerebro alcanza un punto en el que el rendimiento cognitivo ya no se puede mantener y el aumento de la actividad se convierte en un mecanismo compensatorio desadaptativo (DeLuca, Chiaravalloti y Sandroff, 2020; Fleischer et al., 2020; Schoonheim et al., 2015).

Velocidad de procesamiento de la información

A pesar de informar de variedad de cambios cognitivos, se ha propuesto que la disminución de la VP es un déficit central que impacta o incluso precipita cambios en otros dominios cognitivos (Clough et al., 2020; Sivakolundu et al., 2020; Zhang, Cortese, De Stegano y Giorgino, 2021). Varios autores consideran a este dominio como el más comúnmente afectado en la EM (Bergendal, Fredrikson y Almkvist, 2007; DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder y Chiaravalloti, 2004; Forn, Belenguer, Parcet-Ibars y Avila, 2008); Chependom (2015) lo sitúa como el primer déficit cognitivo en aparecer en la EM, y otros autores lo postulan como el dominio cognitivo más dominante que se ve afectado en varias etapas de la enfermedad, así como el más

sensible al daño clínico, cognitivo y neurológico en la EM (DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder y Chiaravalloti, 2004).

Por todo ello, la VP de la información se ha convertido en un foco clave para monitorear la progresión cognitiva en la EM y se ha propuesto como objetivo ideal para la intervención y la terapia (Clought et al., 2020).

En cuanto a la evaluación de la VP de la información en la EM, se complica por el hecho de que la neuropatología se difunde ampliamente por todo el SNC, lo que puede afectar a todas las etapas de la VP de la información. Costa et al (2016) sugieren que al menos deben considerarse tres componentes para desenredar la naturaleza de los déficits de VP de la información en la EM: transmisión aferente inicial de la información sensorial a redes cognitivas, procesamiento de la información dentro de esas redes cognitivas y la transmisión/ejecución eferente de la respuesta. Esto confunde la interpretación de los resultados de la mayoría de las pruebas de VP de la información, específicamente, la determinación de si los déficits en VP de la información se deben de hecho a cambios dentro de las redes cognitivas. Un estudio recientemente publicado por Clought et al. (2020) concluye que los cambios en la VP de la información cognitivos están presentes en la EM y no son, necesariamente una consecuencia de los cambios en el procesamiento motor y sensorial; sugieren la existencia de una dificultad en la resolución de conflictos entre lo automático y aquellos comportamientos impulsados por un objetivo, potencialmente debido a una reducción en la integridad de las redes prefrontales que afectan el control inhibitorio de arriba hacia abajo.

La literatura también ha dejado constancia de que estos déficits en VP de la información ocurren simultáneamente con otros déficits cognitivos en los pacientes con EM y pueden influir en el rendimiento de dominios de procesamiento de mayor nivel (Chiaravalloti y DeLuca, 2013; Heled, Aloni y Achiron, 2019; Sumowski et al., 2018),

impulsando el deterioro de otras funciones cognitivas (Manca y cols., 2019). Memoria de trabajo y VP de la información se afectan entre sí, de tal forma que a medida que aumenta la demanda de memoria de trabajo, los déficits en ambos dominios se vuelven más prominentes en los sujetos con EM; se han detectado deficiencias en memoria de trabajo en fases iniciales de la enfermedad y en el curso de la misma (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

En cuanto a su implicación en la tipología de pacientes no existe claro consenso en la literatura. Archibald y Fisk (2000), investigaron la naturaleza de la eficiencia de la VP de la información en pacientes con EMRR y EMSP; la VP de la información se vio afectada en ambos subgrupos en comparación con el grupo control, sin embargo, una enfermedad más avanzada (EMSP), pero no necesariamente mayor discapacidad neurológica se asoció con alteraciones en la capacidad de memoria de trabajo. Unos años más tarde, Bergendal, Fedrikson y Almkvist (2007), publicaron un estudio de seguimiento de 8 años en el que controlaron varios dominios cognitivos en 3 grupos de pacientes con EM (RR, SP y PP); observaron que un deterioro inicial en las pruebas de VP de la información es un fuerte predictor de declinar cognitivo a largo plazo. En la misma línea, una revisión sistemática publicada en 2016, que analiza los métodos de evaluación de la VP de la información, así como su conceptualización teórica, sugiere que, si bien existe un consenso de que los déficits de VP de procesamiento en RR y CIS son similares y menos frecuentes que en SP y PP, no existe consenso sobre las diferencias entre los cursos progresivos; parece que empeora con la progresión, pero ésta es más pronunciada en el curso de la EMSP (Costa, Genova, DeLuca y Chiaravalloti, 2016). A nivel funcional, una menor conectividad en las redes fronto-parietales izquierdas y otras áreas frontales y parieto-límbicas parecen afectar a la VP de la información (Manca et al., 2019). Desde un enfoque estructural, se ha relacionado el

decremento de la SG en los lóbulos posteriores cerebelosos (Moroso et al., 2017) y la atrofia talámica (Bisecco et al., 2017; Bisecco et al; 2018; Heesen et al., 2010; Filippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018) con un menor rendimiento en la VP de la información.

También la integridad de la SB aparentemente normal parece tener implicación en la VP de la información, de tal forma que un aumento de la heterogeneidad de SB aparentemente normal se asocia con una disminución del rendimiento en VP de la información en la EM (Abel et als., 2020). En cuanto a los biomarcadores de LCR, uno de ellos, el más estudiado y que refleja daño axonal subcortical, es la cadena ligera de neurofilamentos; la evidencia apoya una correlación negativa entre el rendimiento en VP de la información y la carga de cadena ligera de neurofilamentos en LCR (Gaetani et al., 2020).

En conclusión, la VP de la información, es uno de los dominios cognitivos más frecuentemente alterado en EM, afecta a los diferentes fenotipos clínicos, parece empeorar con la progresión de la enfermedad, interfiere y puede afectar a otros dominios cognitivos y recientemente se ha considerado como el primer déficit cognitivo en aparecer. La pérdida de funcionalidad en regiones fronto-parietales y parieto-límbicas, atrofia talámica y en lóbulos cerebelosos, la heterogeneidad en la SB aparentemente normal y un aumento de la carga de NFL en LCR parecen considerarse en la actualidad como principales causas implicadas en el deterioro de la VP.

Memoria

La memoria, constituye otro de los dominios más afectados en los pacientes con EM (Benedict et al., 2017; Ernst, 2020; Glukhovskiy et als., 2020; Grzegorski y Losy, 2017; Korakas y Tsolaki, 2016; Lovera y Kovner, 2012; Ozakbas et al., 2018; Ruano et al., 2017; Sumowski et al., 2018; Zhang, Cortese, De Stegano y Giorgino, 2021). A

pesar de ser uno de los más estudiados, sigue existiendo controversia en cuanto a su naturaleza específica.

Algunos estudios defienden que el deterioro de la memoria se debe a un déficit de recuperación de la información previamente almacenada (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Bobholz et al, 2006; Grafman, Rao y Bernardin, 1991; Rao, Leo y Aubin-Faubert, 1989), mientras que otros estudios han demostrado un déficit en la codificación (DeLuca, Barbieri-Berger y Johnson, 1994; Thornton y Raz, 2002), que podría estar relacionado con un decremento de la VP, con un déficit en la elaboración de estrategias (DeLuca, Leavitt, Chiaravalloti y Wylie, 2013) o con un déficit en las funciones ejecutivas (Pitteri et al., 2020).

DeLuca et al., (1994), evaluaron la contribución de la adquisición vs. recuperación en un grupo de pacientes con EM controlando la cantidad de información inicial adquirida. Sus hallazgos indicaron que, aunque los pacientes con EM precisan más ensayos para adquirir información, su capacidad de recuperación posterior es tan efectiva como la de los controles, cuando se completa la adquisición. Estos mismos autores, en 2013, analizaron mediante un paradigma de recordatorio selectivo si el déficit primario de la memoria viene generado por un problema de aprendizaje inicial o por un problema en la recuperación tardía, comparándolo con el nivel de atrofia cerebral; se administró a una muestra de 44 sujetos con EM y 40 controles sanos, la prueba de recuerdo selectivo “abierto” (OP-SRT), consistente en la presentación de una lista de 10 palabras durante un máximo de 15 ensayos; cuando el sujeto era capaz de recordar la lista en dos ensayos consecutivos, se interrumpía la administración. El aprendizaje inicial se definió como el número total de palabras recordadas en los 15 ensayos. La recuperación se definió como el número de palabras recordadas libremente tras un periodo de demora de 30 minutos. La atrofia cerebral fue estimada con el ancho del tercer ventrículo. Los hallazgos

sugirieron que la memoria en la EM se asocia con un aprendizaje inicial débil, que conduce posteriormente a una mala recuperación; la atrofia cerebral se asoció con un patrón ineficiente en la adquisición de ensayos, así como un menor aprendizaje total y también con una recuperación inferior; esto último desaparecía si se controlaba el aprendizaje inicial.

Otros estudios han seguido la misma orientación, como el de Lafosse et als. (2013) quién además de defender una adquisición inicial deficiente, la atribuyen a la desmielinización de los tractos de SB que reducen la eficiencia de la codificación como resultado de un decremento de la VP de la información.

Una investigación con 426 pacientes con EM analizó la prevalencia del deterioro mnésico y su naturaleza, defendiendo que en fases tempranas de la enfermedad los déficits afectaban principalmente a la recuperación de la información, y a medida que aumentaba la discapacidad era el almacenamiento el que se veía perturbado (Brissart, Morele, Baumann y Debouverie, 2012).

Por lo tanto, aunque la controversia en cuanto a la naturaleza del deterioro de memoria en la EM continúa, parece existir una mayor tendencia a asociarlo con un déficit en la capacidad de adquisición de la información, en las fases iniciales.

Pitteri et al. (2020), sugieren que el aprendizaje verbal y las habilidades de memoria puede estar fuertemente influenciadas por las funciones ejecutivas; en su estudio, encontraron una relación significativa entre el un menor espesor cortical del hipocampo y varias áreas frontales bilaterales (circunvolución frontal inferior, corteza frontal medial y polo frontal) con puntuaciones más bajas en pruebas de memoria verbal.

Estudios más recientes dirigen sus investigaciones a marcadores neuropsicológicos distintos a las fases afectas del dominio. Matias-Guiu et al. (2020),

defienden que los pacientes con EM, además de mostrar un rendimiento más bajo que los controles en la codificación inicial de la información, son más vulnerables a los efectos de la interferencia proactiva y retroactiva y cometen un mayor número de intrusiones. Glukhovsky et al. (2020), defienden la importancia de controlar las quejas subjetivas de memoria en las fases iniciales de la enfermedad; en su estudio, volúmenes más bajos del hipocampo y de CA1 se relacionaron con una peor memoria subjetiva (utilizando el *Perceived Deficits Questionnaire –PDQ-*), pero no con una peor memoria objetiva (para la que utilizaron un composite de 4 test objetivos de memoria -*The Selective Reminding Test (SRT), The Brief Visuospatial Memory Test—Revised (BVMTR), The Verbal Paired Associate Test (V-PAL), The CANTAB Paired Associate Learning Test (PAL)*- . Estos hallazgos destacan la importancia de la información aportada por el paciente acerca de su propia memoria al inicio de la enfermedad y de la precaución contra la dependencia excesiva de los resultados de la memoria objetiva normal en pacientes que informan de una disminución de la misma. Otra línea de investigación hace referencia a los mecanismo cognitivos y neuronales subyacentes a la memoria autobiográfica y al pensamiento futuro; señala que estos dominios se deterioran con frecuencia y de forma temprana en la EM debido a un déficit en el ejecutivo y que implica a las regiones frontal y temporal media, corteza cingulada posterior y retrosplenial y parietal lateral (Ernts, 2019).

En términos de estructura, los estudios apuntan a un grupo de estructuras responsables del correcto funcionamiento de la memoria; un hipometabolismo en la corteza cingulada, el tálamo bilateral y el hipocampo (Filippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018; Karavasilis et al., 2019; Keser et al., 2018; Paulesu et al., 1996), atrofia hipocámpica bilateral (Anderson et al., 2010; Longoni et al, 2015), así como lesiones en la amígdala o en el fascículo uncinado (Keser et al., 2018).

Atención

Considerada una de las funciones cognitivas esenciales, se trata de un proceso complejo y necesario hacia la percepción consciente. La disfunción atencional aparece en aproximadamente un 12-25% de los pacientes con EM (Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Grzegorski y Losy, 2017; Zhang, Cortese, De Stegano y Giorgino, 2021). Sullivan, Edley y Dehoux (1990) encuestaron a 1180 personas con EM, y del 38% que informaron de dificultades cognitivas en al menos un área del funcionamiento cognitivo, el 22% de estos informó de problemas atencionales.

Por lo general, las tareas de atención focalizada, no se ven afectadas en los pacientes con EM, aunque en 1995 se publicó un estudio que reportó déficit en este subdominio atencional (Beatty, Blanco, Hames y Wilbanks, 1995). El deterioro de la atención sostenida es más común, así como el detrimento de la atención dividida (Chiaravalloti y DeLuca, 2008). Un estudio publicado en 2005, comparó el rendimiento en medidas de atención sostenida y dividida en una muestra de 30 pacientes con EM y 30 controles sanos neurológicamente; los sujetos con EM mostraron peores resultados que los controles en ambos subdominios atencionales, y de forma más significativa en el subdominio de atención dividida (McCarthy, Beaumont y Thompson, 2005). También se ha documentado un deterioro en atención selectiva, si bien los autores sugirieron que la VP de la información podía estar mediatizando los resultados (Adler y Lembach, 2015).

La evaluación de este dominio cognitivo de forma independiente es difícil, lo que hace que sacar conclusiones sobre su efecto en la EM se torne complicado. Por un lado, la atención está fuertemente conectada con otros dominios cognitivos, como la VP de la información y la memoria de trabajo (Oreja-Guevara et al., 2019); a su vez, la fatiga puede tener una influencia relevante en dicho dominio y a menudo no se tiene en

cuenta, sabiendo el efecto considerable que la fatiga ejerce en el desempeño de tareas que exigen periodos de atención más largos (Heesen et al., 2010); y finalmente las diferencias entre los estudios en la descripción de varios cursos de enfermedad puede afectar a las conclusiones sobre la atención, ya que las formas más complejas de atención son más propensas a verse afectadas por las formas progresivas (Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Grzegorski y Losy, 2017).

Los últimos hallazgos en investigación sitúan al tálamo como la estructura de materia gris más importante para el desempeño de la atención en la EM (Bisecco et al., 2017; Bisecco et al., 2018), mientras otros destacan el papel de las redes fronto-parietales, núcleos grises profundos y la ínsula (Filippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018; Llufríu et al., 2016).

Funciones ejecutivas

Las alteraciones en las funciones ejecutivas también son comunes en los pacientes con EM, y si bien los datos las situaban como dominios con una frecuencia de afectación más baja –alrededor del 17%– (Rao y cols., 1991; Chiaravalloti y DeLuca, 2008), investigaciones más recientes arrojan frecuencias más elevadas, alrededor del 40,8% (Goverover, Toglia y DeLuca, 2020; Heesen et al., 2010; Ruano et al., 2017; Zhang, Cortese, De Stegano y Giorgino, 2021).

Se ha planteado que algunos de los componentes de las funciones ejecutivas (iniciación e inhibición de respuestas, planificación y programación de comportamientos, toma de decisiones, corrección de errores, resolución de problemas, flexibilidad cognitiva, razonamiento abstracto, cognición social, multitarea) pueden estar alterados en las personas con EM (Arnett et al., 1994; Beatty, Blanco, Hames y Wilbanks, 1995; Goita et al., 2020); y que el bajo rendimiento en algunas de las pruebas que evalúan funciones ejecutivas (*Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*, *Test*

de Fluidez Verbal, Test de Stroop) correlacionan con la alteración neuropatológica que se presenta en la EM, relacionando el deterioro ejecutivo con daños en los tractos fronto-subcorticales (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Arnett et al., 1994; Beatty, Blanco, Hames y Wilbanks, 1995; Goita et al., 2020). Un estudio llevado a cabo en el Instituto de Rehabilitación Kessler en New Jersey, Estados Unidos, utilizaron el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, test de fluidez verbal, test de Stroop y la torre de Londres como medidas de funciones ejecutivas; encontraron que el grupo de pacientes con EM puntuaron más bajo en todas las pruebas de funciones ejecutivas en comparación con el grupo de control, sin embargo, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin y la Torre de Londres; estos hallazgos suponen una evidencia a favor de que la personas con EM presentan alteraciones en la funciones ejecutivas, sin embargo no todos sus componentes se afectan por igual, lo que podría sugerir la implicación de factores relacionados con la progresión de la enfermedad, la alteración neuropatológica subyacente y su localización (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007). Migliore et al., (2017), demostraron que los pacientes con EMRR cognitivamente intactos tiene más dificultad para cambiar entre diferentes tareas cognitivas, es decir, para ajustar su comportamiento de manera más rápida y flexible a los cambios ambientales. Estas dificultades en los procesos de control ejecutivo podrían estar relacionadas con el funcionamiento alterado de la corteza prefrontal y sus conexiones corticales y subcorticales. Un descenso de la fluencia verbal y una tendencia a la comisión de errores perseverativos, también ha sido mencionado en la literatura (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

Recientemente se ha analizado hasta qué punto los déficits frontales en los pacientes con EM pueden ser explicados por una pérdida general de inteligencia fluida.

Para ello, los autores evaluaron a un grupo con EM RR y un grupo de sujetos control mediante una batería de pruebas ejecutivas clásicas, una prueba de multitarea, una prueba de teoría de la mente y una prueba de inteligencia fluida. Los resultados mostraron que los sujetos con EM presentaron déficits significativos en la tarea de inteligencia fluida; encontraron diferencias entre EM y controles en todas las pruebas excepto en la prueba de multitarea. Las diferencias en las pruebas ejecutivas clásicas dejaron de ser significativas una vez que la inteligencia fluida fue introducida como covariante, si bien las diferencias en la prueba de teoría de la mente permanecieron. Esto sugiere que, para las tareas ejecutivas clásicas, los déficits frontales se explican en gran medida por la inteligencia fluida (Goita et al., 2020).

Un metanálisis publicado en 2013, indica la importancia de valorar los aspectos conductuales en las personas con EM (Rosti-Otajärvi and Hämäläinen, 2013). El síndrome disejecutivo conductual, incluida la impulsividad, se asigna tradicionalmente a las lesiones del lóbulo frontal al igual que las disfunciones ejecutivas asociadas a este lóbulo en la literatura sobre EM; en esta línea, Joly et al. (2020), sugieren que la depresión se correlaciona con la impulsividad disfuncional en los pacientes con EM, pero que la fatiga cognitiva y el enlentecimiento en la VP de la información tienen un mayor impacto en el aumento de esta impulsividad disfuncional, vinculándola a regiones frontales, pero también a la atrofia del tálamo.

Habilidades visuoespaciales

Las funciones de percepción visual hacen referencia al reconocimiento de un estímulo visual y la capacidad de evaluar dicho estímulo de forma adecuada (Chiaravalloti y DeLuca, 2008). El daño de este dominio se estima en un 25% de pacientes con EM (Marasescu, Cerezo y Aladro, 2016; Vleugels et al., 2000). Su afectación puede ser consecuencia de problemas visuales primarios, como la neuritis

óptica, que puede afectar a funciones visuales de orden superior, pero también pueden ocurrir déficits perceptivos independientes de una afectación visual primaria (Marasescu, Cerezo y Aladro, 2016; Vleugels et al., 2000). La bibliografía al respecto y su relación con la EM es escasa; los artículos más recientes localizados en las búsquedas científicas realizadas corresponden al estudio Lopes-Costa et al., (2016) quienes establecen la existencia de una correlación entre los déficits de procesamiento visual y la disminución de la capacidad de detección de estímulos visuales y una mayor limitación en la capacidad de procesamiento visual temporal; para estos autores, los resultados de este estudio sugieren que una limitación temporal sensorial latente del sistema visual está significativamente asociada a déficits en VP de la información en la EM.; y al estudio de Marasescu, Cerezo y Aladro (2016) quienes encuentran una relación entre el rendimiento en tareas visuoespaciales y visuoconstructivas y un mayor volumen de lesiones en áreas t́emoro-parieto-occipitales y mayor atrofia cerebral subcortical.

Demencia

Si bien Wegener, Marx y Zett (2013) sugieren que el deterioro cognitivo difuso tipo demencia, secundaria a EM es raro y afecta entre un 3-10% de los pacientes, otros autores reportan cifras de hasta un 22% (Benedict y Bobholz, 2007). El diagnóstico de demencia ha podido ser más complicado por el hecho de que la presencia del trastorno mnésico era obligatorio según criterios del DSM-IV; sin embargo, se ha demostrado que diferentes formas de demencia están asociadas con diferentes síntomas cardinales y que un deterioro de la memoria no tiene que ser necesariamente el síntoma principal de demencia. Este hecho ha podido contribuir a subestimar las tasas de prevalencia de demencia en la EM; los nuevos criterios diagnósticos del DSM-V, ya no requieren un

trastorno de memoria como síntoma principal de demencia, lo que puede influir en próximos estudios de prevalencia (Wegener, Marx y Zett, 2013).

La concepción de “demencia subcortical” o “demencia de la SB” ha sido asociada a la EM desde la década de los 80; enlentecimiento en la VP de la información, fallos mnésicos, disfunción ejecutiva, apatía, depresión, en ausencia de agnosia, afasia, amnesia o acalculia y daño en estructuras como el tálamo, ganglios basales, núcleos del tronco encefálico o las conexiones que involucran estas estructuras subcorticales (Pflugshaupt, Geisseler, Nyffeler y Linnebank, 2016). Esta visión, no ha permanecido inmóvil, ya que se ha mencionado, por ejemplo, como el deterioro de la memoria es más global e involucra a los diferentes procesos mnesicos, no solo a la recuperación, y hay evidencia creciente de que una minoría de pacientes con EM muestra síntomas corticales clásicos como afasia (Zarei, Chandran y Compson, 2003) o apraxia (Kamm et al., 2012).

Si bien los términos de “demencia subcortical” o “demencia de la SB” aluden un DC difuso en la EM, Katsari et al. (2020) sugieren tener cautela y abogan a la necesidad de realizar estudios longitudinales de las funciones cognitivas en la EM. Son limitados los trabajos longitudinales con intervalos largos entre la evaluación inicial y el seguimiento (10 a 20 años) para proporcionar información relevante sobre el patrón de la evolución cognitiva en la EM, entre ellos destacan los de Amato et al (2001), Schwid et al (2007) y Strober et al (2014), quienes abogan por un DC progresivo; esta visión, contrasta con la recientemente publicada por Katsari et al. (2020) quienes defienden un panorama más fluido en cuanto a la evolución de la función cognitiva en estos pacientes, y contradice la concepción de demencia inevitable que evoluciona progresivamente. En el mencionado estudio, estos autores observan que, aunque la proporción global de casos con DC aumenta con el tiempo, hay varios pacientes que

mejoran con los años en dominios cognitivos específicos mientras otros dominios pueden o no empeorar.

También las contribuciones de los estudios de neuroimagen que destacan la participación cortical de la patología, ponen en duda la utilidad del término “demencia subcortical” para describir el deterioro cognitivo en la EM (Pflugshaupt, Geisseler, Nyffeler y Linnebank, 2016; Shinoda et al., 2020).

4.1.1 Fenotipos cognitivos en la EM

El DC puede detectarse en cualquier etapa de la enfermedad. Se ha documentado en las primeras fases, incluso en etapas preclínicas precediendo a otros síntomas en más de un año (Amato et al., 2012; Bendict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Gromisch y Dhari, 2021; Oset, Stasiolk y Matysiak, 2020), en pacientes con CIS y en la fase temprana de EMRR (Bendict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Langdon, 2001). La frecuencia del DC tiende a aumentar con el tiempo y se vuelve más pronunciada en las formas progresivas (DeMeo et al., 2021; Renner et al., 2020). La prevalencia de la disfunción neuropsicológica aumenta del 30 al 40% en las primeras etapas de la enfermedad (RIS, CIS, EMRR) pudiendo aumentar a un 80-90% en fases más avanzadas y formas progresivas (EMPP y EMSP) (Bendict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Ruano et al., 2017); junto a estos determinantes, existen otros factores documentados que pueden contribuir a la presencia del DC en la EM, como una elevada discapacidad física (medida a través de la EDSS), una edad avanzada de los pacientes, comorbilidades cardiovasculares (Branco et al., 2019; Jakimovski et al., 2020; Renner et al., 2020; Ruano et al., 2017). En términos de progresión, la presencia de DC en las fases iniciales se ha considerado un factor de riesgo significativo para una peor progresión física y cognitiva (Damasceno, Pimentel-Silva, Damasceno y Cendes, 2019; Renner et al., 2020).

Como se ha señalado en el punto previo, en relación con el patrón de evolución cognitiva de la EM, apenas se han reportado estudios a largo plazo (más de 10-20 años). Amato et al (2001), en un seguimiento a 10 años de una muestra de 50 pacientes con EM en fases iniciales y 70 controles sanos, demostraron la existencia de deterioro de la memoria verbal a corto plazo, el razonamiento abstracto y las habilidades lingüísticas inicialmente, y de la atención y la memoria espacial a corto plazo más adelante. Este estudio apoya lo expuesto previamente, esto es, a medida que la enfermedad progresa, el déficit cognitivo tiende a extenderse; así, la proporción de pacientes sin DC al inicio del estudio disminuyó con el tiempo del 74% inicial al 44% 10 años después. Mientras que la proporción de pacientes con deterioro moderado tendió a aumentar (Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi., 2001).

Un estudio posterior (Branco et al., 2019) analizó la relevancia y el perfil cognitivo en pacientes mayores con EM (>55 años) y lo comparó con un grupo de pacientes más jóvenes; la prevalencia de DC en el grupo de mayores fue del 77,4% frente al 42,8% de los jóvenes y la VP fue el dominio más afectado seguido del aprendizaje verbal y el aprendizaje visuoespacial; la depresión y la fatiga no se asociaron con un mayor DC entre el grupo de mayores. Los autores concluyeron que existe una elevada frecuencia de DC en pacientes mayores con EM y que el perfil de DC es similar entre el grupo de mayores y el de jóvenes, lo que sugiere que el DC está relacionado principalmente con la EM y no con los trastornos relacionados con la edad.

En el ya mencionado estudio observacional de Chung et al. (2020) de imágenes de RM cerebral y clínica de 30 años de duración de pacientes con EM y CIS, en el que reclutaron prospectivamente 132 personas que presentaban CIS entre 1984 y 1987, y se les realizó un seguimiento clínico y radiológico a los 1, 5, 10, 14, 20 y 30 años, obtuvieron datos de 120 participantes, de los cuales 80 habían desarrollado EM en 30

años; después del inicio de los síntomas encontraron resultados distintos: un grupo de EMRR con escasa discapacidad (puntuaciones de EDSS $\leq 3,5$), un grupo de EMPS con movilidad reducida (puntuaciones de EDSS ≥ 4) y un grupo con una esperanza de vida más corta secundaria a la EM (todos los cuales tenían EMSP). A su vez, las puntuaciones de la evaluación cognitiva en el grupo con puntuaciones de EDSS $\leq 3,5$, no fueron significativamente diferentes a las del grupo CIS, mientras que en el grupo con mayor puntuación en la EDSS $\geq 3,5$, el rendimiento cognitivo fue peor.

En cuanto al perfil cognitivo de los fenotipos, la bibliografía ha documentado varias similitudes:

-Con respecto al RIS, y a pesar de la escasez de publicaciones se ha observado un perfil similar a los pacientes con EMRR, con afectación de la VP y de la memoria (Amato et al., 2012; Menascu et al., 2019). -Algunos autores defienden un perfil de deterioro cognitivo en los CIS caracterizado por enlentecimiento en la VP de la información, déficit en memoria episódica verbal y visuoespacial (Ruano et al., 2017), mientras otros involucran un rango de dominios afectados más amplio: VP de la información, memoria, funciones ejecutivas y atención (Guenter, Bielinski, Bonek y Borkowaka, 2020; Hynčicová et al., 2017). En aquellos con un diagnóstico temprano (corta duración de la enfermedad) se ha informado de un deterioro aislado de la VP de la información (Brochet y Ruet, 2019). -El perfil cognitivo en EMRR es muy similar al observado en el CIS; con déficits principalmente en VP de la información, memoria verbal y visuoespacial y en funciones ejecutivas (sobre todo en fluencia verbal) (Brochet y Ruet, 2019; Guenter, Bielinski, Bonek y Borkowaka, 2020), y una tendencia a una mayor prevalencia de déficit cognitivo en los pacientes con EMRR frente a los CIS ha sido descrita en la literatura. Sin embargo, el estudio de Khali et al., (2012), no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos excepto para

la puntuación del índice cognitivo global, que mostró valores de Z disminuidos en EMRR. El estudio de Ruano et al., (2017) encontró porcentajes más elevados de deterioro en fluencia verbal en CIS frente al grupo de EMRR. Una limitación de estos estudios es que la edad de inicio fue mayor en las muestras CIS que en las muestras EMRR, lo que sugiere un posible sesgo de selección. -La epidemiología de la EMSP ha ido cambiando a lo largo de las últimas décadas probablemente en relación a la disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad. En los años 80 los estudios informaban de tasas de conversión de EMRR a EMSP de hasta el 75%, proporción que ha disminuido posteriormente (Brochet y Ruet, 2019). En cuanto a la frecuencia de DC en este fenotipo, las cifras publicadas son elevadas; en el estudio ya mencionado de Ruano et al. (2017) se reportaron cifras de hasta un 79,4%. En un estudio de 101 pacientes con diferentes fenotipos de la enfermedad (EMRR con una duración de la enfermedad de más de 10 años, EMSP y EMPP) encontraron que los EMSP estaban al menos 2 veces más afectados en VP, fluidez verbal, memoria episódica verbal, memoria de trabajo y habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas; los EMSP y EMPP presentaban mayor deterioro que los EMRR; los grupos EMSP y EMPP diferían significativamente en las habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas; y los pacientes con un DC significativo tendieron a ser más prevalentes en el grupo EMSP que en el grupo EMPP (Planche, Gibelin, Cregut, Pereira y Clavelou, 2016).

Diferentes investigaciones han documentado una frecuencia moderada de DC en el fenotipo EMPP. Ruet et al. (2013), comparó pacientes con EMPP, EMRR y sujetos controles sanos; los pacientes con EMPP presentaron una amplia gama de déficits cognitivos: VP de la información, atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria verbal episódica, mientras que el deterioro en el grupo EMRR se limitó a los dominios de VP de la información, atención y memoria de trabajo, en comparación con

el grupo control; además de involucrar más dominios cognitivos, el grupo EMPP mostró un DC más severo que el grupo EMRR. Las diferencias de rendimiento en las pruebas neuropsicológicas entre ambos grupos fueron observadas después de tener en cuenta la edad y el sexo usando puntuaciones z basadas en los datos del grupo control coincidentes, pero también después de controlar la EDSS. El dominio más afectado en ambos grupos fue la VP de la información y los dos dominios que difirieron en ambos grupos fueron la memoria episódica verbal y la función ejecutiva, con respecto a la frecuencia. En este estudio, los pacientes con EMPP rindieron peor que los controles en 16 de las 23 puntuaciones neuropsicológicas analizadas (69,6%) mientras que los EMRR exhibieron peores rendimientos en 5 de las 23 puntuaciones (21,7%), en comparación con sus grupos controles (Ruet, Deloire, Charré-Morin, Hamel y Brochet, 2013).

Un metaanálisis reciente, en el que se incluyen 47 estudios originales, sugiere que los pacientes con EMPP presentan mayores grados de deterioro que los pacientes con EMRR, principalmente en las tareas de memoria verbal (Johnen et al., 2017). Sin embargo, De la Peña, Parra, Bernabéu y Fernández (2020) sugieren que no existen diferencias entre pacientes EMRR y EMPP en los procesos neuropsicológicos tras el primer año después del diagnóstico. En cuanto al fenotipo recurrente frente al progresivo, recientemente ha sido publicado un estudio en el que se examinó el rendimiento cognitivo de una cohorte de más de mil pacientes con diferentes fenotipos de EM (EMRR, EMPP y EMSP) a través de la BICAMS. Los pacientes con EM progresivas mostraron mayor DC que los pacientes EMRR; por otro lado, no encontraron diferencias en rango de DC en EMPP y EMSP; rendimientos más bajos en VP de la información fueron observados para los pacientes con EMPP y EMSP frente a los EMRR; los pacientes con EMPP presentaron rendimientos más bajos en el

aprendizaje verbal y la memoria a corto plazo frente a los EMRR; por último, los peores resultados obtenidos en la tarea de memoria visoespacial de la BICAMS fueron obtenidos por el grupo de EMSP (Renner et al., 2020).

Estudios más recientes reportan la necesidad de identificar subtipos predominantes en cuanto a fenotipos cognitivos, no desde un punto de subtipo clínico (EMRR, EMP) sino desde un punto de vista puramente cognitivo (en el que se tiene en cuenta a su vez la situación del estado afectivo). Estos fenotipos pueden representar una medida más significativa del estado cognitivo de los pacientes con EM y pueden ayudar a definir la discapacidad clínica, apoyar a los médicos en las opciones terapéuticas y adaptar las estrategias de rehabilitación cognitiva (De Meo et al., 2021; Podda et al., 2021).

Los mecanismos subyacentes al DC en la EM continúan dilucidándose en la actualidad. El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha contribuido a una mejor comprensión de las estructuras y redes corticales y subcorticales implicadas en la EM.

Ahora se sabe que la patogénesis del DC es extremadamente compleja, destacando la relevancia de los cambios en la SB y SG, y en particular de la pérdida de volumen cerebral (Amato et al., 2019; Grzegorski y Losy, 2017). La evidencia reciente sugiere que el DC puede ser impulsado por la neurodegeneración, la atrofia cerebral concomitante y el colapso de la red funcional. La atrofia cerebral global puede progresar en parte independientemente de procesos inflamatorios, como se refleja en recaídas clínicas o nuevas lesiones en RM (Landmeyer et al., 2020).

El DC ha sido asociado a la localización anatómica de lesiones inflamatorias en secuencias de RM potenciadas en T2 y T1; también con el daño en la SG, en particular se ha asociado a un mayor volumen de lesiones corticales en las secuencias de recuperación de doble inversión (DIR), una reducción del volumen total de la SG

neocortical; anormalidades estructurales dentro de regiones estratégicas de SG como el tálamo, el putamen y el hipocampo (Damjanovic et al., 2016; Ouellette et al., 2018) y con la atrofia del cuerpo calloso (Platten et al., 2020). También los estudios de RM funcional han permitido identificar la existencia de una disminución de la dinámica de la red neuronal por defecto, de las redes fronto-parietales y de las redes visuales en los pacientes con DC (Eijlers et al., 2019; Soares et al., 2020). Otros datos asocian las cadenas ligeras de neurofilamentos con el DC en pacientes con EM (proteínas estructurales de los axones liberados en el espacio extracelular y en el LCR después de una lesión axonal, consideradas un marcador de daño neuronal en muchas enfermedades neurológicas); de esta forma, niveles más elevados de estas proteínas se han encontrado en sujetos con deterioros cognitivos más severos, lo que relaciona el grado de deterioro con un mayor el nivel de estas proteínas en suero (Mattioli et al., 2020).

A pesar de ello, solo entre el 33-50% del DC es explicado por la carga de enfermedad evaluada por RM, lo cual no contribuye del todo a resolver la brecha clínico-radiológico (Canedo et al., 2020; Ifantopoulou et al., 2019). Una de las teorías postuladas en el abordaje de esta discrepancia es la hipótesis de la reserva cognitiva. La reserva cognitiva actuaría como moderador de la relación entre el daño cerebral y el deterioro cognitivo, por lo que, ante un mismo grado de patología cerebral, una mayor reserva cognitiva amortiguaría el declinar cognitivo (Canedo et al., 2020; Guilloton et al., 2020; López-Spley et al., 2020). Un estudio reciente, encontró que la puntuación de reserva cognitiva correlaciona de forma significativa con el rendimiento cognitivo; en este estudio, los pacientes con puntuaciones más elevadas en reserva cognitiva obtuvieron mejores rendimientos en VP de la información, memoria verbal y memoria visuoespacial en comparación con aquellos pacientes con puntuaciones más bajas en

reserva cognitiva. Del mismo modo, los pacientes con DC obtuvieron puntuaciones más bajas en reserva cognitiva que los pacientes sin DC (Artemiadis et al., 2020).

4.1.2 Evaluación Neuropsicológica en la EM

El diagnóstico de la disfunción cognitiva se basa esencialmente en pruebas neuropsicológicas (Matías-Guiu et al., 2020). En este sentido se han propuesto varias baterías neuropsicológicas para la evaluación cognitiva de pacientes con EM, que incluyen pruebas de VP de la información, memoria y de otras funciones cognitivas, que deben ser administradas por profesionales capacitados.

Una de las baterías más utilizada en la práctica clínica y en investigación es la *Batería Repetible Breve de test Neuropsicológicos o BRB-N (Brief Repeatable Neuropsychological Battery)* (Rao, 1990). Constan de 5 pruebas cuidadosamente seleccionadas para evaluar la mayoría de las funciones cognitivas: prueba de recuerdo selectivo o SRT, que evalúa memoria verbal; prueba de recuerdo espacial o 10/36 que evalúa memoria visual: el test de símbolos y dígitos (SDMT), que evalúa VP de la información y atención; el test de adiciones seriadas por audición (PASAT), que evalúa atención sostenida; y la prueba de generación de lista de palabras (WGL) que evalúa fluidez verbal. Se trata de una batería breve con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 94%. Varios trabajos han aportado datos normativos para su uso clínico, tanto de la versión original (Boringa et al., 2001) como de la versión española (Sepulcre et al, 2006).

En un esfuerzo por desarrollar una batería más completa para evaluar la cognición en la EM, se convocó un grupo de expertos que recomendó la *Evaluación Mínima de la Función Cognitiva en la EM (MACFIMS)*. La MACFIMS reemplaza el 10/36 por la prueba de memoria visoespacial breve revisada (BVMT-R), para la memoria visual, el SRT por el California Verbal Learning Test (CVLT-II) para la

memoria verbal y agrega el Juicio de Orientación de Líneas (habilidades espaciales), el Sistema de Función Ejecutiva de Delis-Kaplan (D-KEFS) y la prueba de asociación de palabras orales (COWA), además del SDMT y el PASAT. Esta batería, cuya aplicación ronda los 90 minutos de duración, ha sido validada en varios países y utilizada ampliamente en investigación (Bendict et al., 2002).

Las dos baterías anteriores, muestran una sensibilidad comparable en cuanto a capacidad discriminativa entre presencia o ausencia de deterioro cognitivo entre los pacientes con EM. La sensibilidad de las pruebas de memoria verbal de ambas baterías es similar, sin embargo, la BVMT-R parece ser más sensible que la 10/36, y el SDMT se presenta como el test más sensible, tanto en la BRB-N como en la MACFIMS (Strober et al., 2009).

Ambas baterías deben ser administradas por un neuropsicólogo capacitado, precisan de tiempo para su aplicación y del uso de materiales especializados, lo que reduce su viabilidad para su uso generalizado en la evaluación clínica habitual, puesto que estos recursos no se encuentran disponibles de forma rutinaria en muchos centros. A su vez, las pruebas han sido validadas en pocos países, limitando su validez para el uso en ensayos multinacionales.

Con el objetivo de abordar estas dificultades asociadas, surge la *Escala Breve de Evaluación Internacional de la cognición para la Esclerosis Múltiple* (BICAMS) (Langdon et al., 2012). Formada por tres subtest: SDMT, CVLT-II y BVMT-R, tiene un tiempo de aplicabilidad de 15 minutos, puede ser administrado por personal no capacitado y el único material necesario es lápiz y papel. Por otro lado, esta escala no pretende reemplazar una evaluación neuropsicológica completa, sino que está particularmente diseñada como screening y monitorización longitudinal del DC en el

curso de la enfermedad. Los autores sugieren que, si no se dispone de tiempo, puede aplicarse únicamente el SDMT (Langdon et al., 2012).

Otra herramienta breve que ha mostrado buenas correlaciones con otras herramientas de cribado de la EM es *La Escala Cognitiva de Montreal* (MOCA); su versión española, ha demostrado ser una herramienta útil para la detección del DC en la EM, tanto en la práctica clínica como para el seguimiento del mismo, incluso cuando es administrada por diferentes evaluadores (Gómez-Moreno et al., 2020).

Recientemente, ha sido validada en España la *Batería Neuronorma para EM* formada por varias pruebas: span verbal de dígitos (digit span Forward and Backward, versión española) (Peña-casanova, 2005), span visuoespacial (test de Corsi de la Escala de Inteligencia para Adultos revisada) (Kaplan et al., 1991), Trail Making Test (Partington y Leiter, 1949; Reitan y Wolfson, 1993), SDMT (Smith, 1993), Test de denominación de Boston (Kaplan et al., 2001), ROCF (Osterrieth, 1994; Rey, 1941); FCRST (Buschke, 1973; 1984); fluencia verbal (Ramier y Hécaen, 1970) que incluye una tarea de fluencia verbal semántica (animales) y una tarea verbal fonética (palabras que comienzan por la letra P), tarea de interferencia del test Stroop (Golden, 1978; Stroop, 1935) y la Torre de Londres (Culberton y Zillmer, 2001). Esta batería proporciona un examen neuropsicológico más completo y puede servir como un segundo paso después de la aplicación de herramientas de detección de DC más breves como la BICAMS o la BRB-N. La batería Neuronorma está disponible en varios países con datos normativos fiables y puede ser útil tanto en entornos clínicos como de investigación (Matías-Guiu, 2020).

Además de las baterías neuropsicológicas específicas para valorar la función cognitiva en la EM pueden utilizarse test específicos de función. Para la VP de la información destacan el SDMT (Smith, 1973), TMT A (Partington, 1949) y el PASAT

(Gronwall, 1977). Entre las pruebas de memoria se encuentran el *Test de Recuerdo Selectivo de Buschke* (Buschke y Fuld, 1974), *Escala de Memoria de Weschler Revisada*- Subtest de Memoria Lógica I y II (Weschler, 1987) y *Test Auditivo-Verbal España-Complutense* (TAVEC) –versión española del *California Learning Verbal test*- (Benedet y Alejandre, 1998). Para la atención, el test de dígitos de la Escala de Inteligencia de Weschler (Wechsler, 1997), el PASAT (Gronwall, 1977). Para funciones ejecutivas, *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin* (Heaton, 1981), *Test de la Torre de Londres* (Cullberston y Zillmer, 1998), *Test de Stroop* (Golden, 1978). Para las habilidades visuoespaciales, el *Test de Orientación de Líneas de Benton* (Benton, Sivan y Hamsher, 1994) y el *Test de la Figura Compleja de Rey* (Osterrieth, 1944; Rey, 1941).

Junto al uso de herramientas neuropsicológicas clásicas, la literatura arroja datos de la importancia de complementar la valoración con el uso de herramientas más ecológicas, sobre todo en aquellos pacientes que describen déficits cognitivos sutiles que las pruebas clásicas no son capaces de detectar (Ruet y Brochet, 2020). Weber, Goverover y DeLuca (2019), defienden que si bien, las pruebas neuropsicológicas tradicionales son ecológicamente válidas en los pacientes con EM, deben considerarse Otras medidas en la evaluación clínica de esta población para comprender el impacto de la enfermedad en la función diaria. Pruebas de realidad virtual como la *Urban DailyCog* o la *Prueba de Interpretación de Imagen 360°* (PIT) han demostrado ser instrumentos sensibles y ecológicos para la detección de DC en la EM (Lamargue-Hamel et al., 2015; Realdon et al., 2019). Entre las herramientas computarizadas, Ruano et al. (2020) han publicado recientemente un estudio en el que demuestran la utilidad del *test Brain on Track* (BoT), prueba computarizada autoadministrada que evalúa diferentes dominios cognitivos (atención, cálculo, función ejecutiva, memoria, comprensión, VP de la

información y habilidades visuoespaciales). Esta prueba ha demostrado una buena consistencia interna, así como capacidad para identificar diferencias significativas entre pacientes con EM con y sin DC, por lo que los autores avalan la importancia de considerar el uso de pruebas computarizadas autoadministradas en este entorno.

Un aspecto controvertido dentro de la evaluación cognitiva en la EM es la consideración de DC. La convención en neuropsicología es atribuir deterioro cognitivo a una puntuación en la que el rendimiento cae al menos 1,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la medida normativa, después de tener en cuenta datos demográficos como la edad y la educación (Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020). En 2018, un grupo de expertos italianos publican un documento de consenso para definir la situación de la evaluación y seguimiento cognitivo en los centros involucrados en el manejo de pacientes con EM; este documento sugiere establecer un punto de corte para todas las pruebas en 1,5 DE por debajo de la media normativa, pudiendo definir la existencia de DC si el paciente falla en al menos un 20-30% de las pruebas, implicando al menos dos dominios cognitivos diferentes (Amato et al., 2018). Pero la literatura arroja datos dispares. En el estudio de Rao, Bernardin y Unverzagt (1991) los pacientes fueron categorizados como DC si su rendimiento se veía afectado en 4 o más de las 31 pruebas aplicadas (multidominio). En otro estudio realizado por Rao et al. (2006) se consideró existencia de DC si los pacientes presentaban alteradas 2 o más de las 11 pruebas administradas. Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi (2001) en su estudio longitudinal a 10 años, para rastrear mejor el DC dividieron a los pacientes en 3 grupos: sin DC aquellos que presentaban alteración cognitiva en 0 o 2 test, DC leve aquellos que presentaban alteración en 3 o 5 test y DC moderado los que fallaban en más de 5 test. Estas discrepancias en la catalogación de la existencia de DC determinan los rangos de prevalencias del 34% al 65% o más postulados en la literatura (Benedict, Amato,

DeLuca y Geurts, 2020) y aboga por la necesidad de establecer una postura consensuada.

En este trabajo, para la evaluación de los pacientes, hemos seleccionado el siguiente grupo de herramientas neuropsicológicas: subtest de dígitos y subtest de semejanzas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (Wechsler, 1955), SDMT (Smith, 1973), TMT (Partington, 1949), PASAT (Gronwall, 1977), TAVEC (Benedet y Alejandre, 1998), Test de la Figura Compleja de Rey (Rey, 1941; Osterrieth, 1994), Test de Orientación de Líneas de Benton (Benton, Hannay y Varney, 1975), Torre de Londres (Cullberstsin y Zillmer, 1998), Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Heaton, 1981), Test de Stroop (Golden, 1978) y fluidez verbal (Casals, 2012). Todas estas herramientas cuentan con baremación para la población española, son pruebas ampliamente utilizadas en la práctica clínica y cuentan a su vez con excelentes propiedades psicométricas.

4.2 Apatía y EM

En los últimos años se ha demostrado que la apatía es un síntoma neuropsiquiátrico frecuente en los pacientes con EM, con tasas de prevalencia que oscilan entre el 20-50% (Díaz-Olavarrieta, Cummings, Velázquez y García de la Cadena, 1999; Figved et al., 2005; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Niino et al., 2008; Novo et al., 2016; Raimo et al., 2016). La variabilidad de la tasa de prevalencia puede depender del tipo de evaluación utilizada para su detección y podría verse influenciada por la gravedad de la discapacidad relacionada con la enfermedad (Raimo et al., 2020a).

A menudo se asocia la apatía con la depresión, pero puede ocurrir de forma completamente independiente. En la EM, son limitados los estudios que abordan los correlatos cognitivos de la apatía y en alguno de ellos no la distinguen de la depresión. En uno de estos estudios, encontraron que los síntomas apáticos son asociados con

errores de intrusión en una tarea de aprendizaje y sugirieron que la apatía e intrusiones comparten un sustrato neuronal común, asociado a cambios fisiopatológicos en áreas frontales (Figved et al., 2008). Otro estudio posterior, estableció una correlación significativa entre la apatía, la depresión y la disminución del funcionamiento cognitivo evaluado mediante la BRB-N, en pacientes japoneses con EM, en particular con la VP de la información (Niino et al., 2014). Ninguno de los dos estudios seleccionó pacientes con apatía “sola”, y no exploraron funciones cognitivas como las habilidades visuoespaciales y algunas funciones ejecutivas (planificación, control inhibitorio, generación de estrategias) que se ha demostrado que están deterioradas en pacientes apáticos de otras enfermedades neurológicas (Le Heron, Apps y Husain, 2018).

En el estudio de Raimo et al. (2016), donde se analizan los correlatos cognitivos de la apatía en pacientes con y sin depresión en una muestra de 160 pacientes con EM (dividido en 4 grupos: 49 pacientes sin apatía o depresión, 20 pacientes con apatía, 29 pacientes solo con depresión y 27 pacientes con depresión y apatía), se encontró que los rendimientos cognitivos fueron significativamente diferentes en los 4 grupos, en particular en el grupo de pacientes con apatía (apatía sola o apatía y depresión), desempeñando un peor rendimiento en tareas ejecutivas que los pacientes sin apatía; el grupo de pacientes con solo depresión presentaron puntuaciones más altas en tareas de funciones ejecutivas que los pacientes con solo apatía y no diferían de los pacientes sin apatía ni depresión en ninguna otra prueba neuropsicológica; estos resultados demuestran que la apatía se produce independientemente de la depresión y que está significativamente asociada con las disfunciones ejecutivas que respaldan la hipótesis de que la apatía es un síntoma conductual específico relacionado con cambios fisiopatológicos en áreas frontales (Raimo et al., 2016).

La apatía también ha sido reportada como un síntoma independiente de la discapacidad y la duración de la EM (Figved et al., 2008), y se ha encontrado un importante efecto género en su aparición con un mayor riesgo de aparición en hombres en comparación con mujeres (Novo et al., 2016).

En cuanto a la implicación evolutiva de la apatía en la cognición en la EM, solo se ha encontrado un artículo en la literatura (Raimo et al., 2020a). Estos autores realizaron un seguimiento durante 2 años de la evolución del perfil cognitivo en pacientes con EM; entre sus hallazgos, encontraron una elevada consistencia de la apatía (alrededor del 40%) y una reducción de la prevalencia de la depresión a lo largo de este periodo (desde el 40 al 30%); un nivel elevado de apatía al inicio (valorados mediante la AES) predijo cambios cognitivos progresivos en el seguimiento y los pacientes con apatía y sin depresión obtuvieron peores rendimientos en una tarea de control inhibitorio.

Dado que la apatía es un predictor de los cambios cognitivos progresivos en el curso de la enfermedad, su identificación temprana se convierte en clínicamente relevante. Para ello, son precisas herramientas de evaluación validadas específicamente en la EM, lo que permitirá reducir los posibles efectos de confusión de los síntomas neurológicos. La AES, es una herramienta válida para evaluar la apatía independientemente de los síntomas depresivos (Raimo et al., 2014) pero sus puntuaciones pueden verse influenciadas por la gravedad de la discapacidad física (Radakovic y Abrahams, 2015). Recientemente, se ha publicado que la DAS también puede ser considerada una herramienta fiable para evaluar la apatía en la EM, con una precisión similar a la de la AES, e incluso la DAS parece estar menos relacionada con la gravedad de la discapacidad neurológica (Raimo et al., 2020b).

4.3 Calidad de vida y EM

La EM tiene un impacto severo en la calidad de vida (QoL) de los pacientes y afecta a su funcionalidad de muchas maneras. La discapacidad física, el deterioro cognitivo, la fatiga y los trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos la depresión y los síntomas de angustia, ejercen una influencia negativa en la QoL (Gil, Martín, Conrad y Pérez, 2020; Maguire y Maguire, 2020; Pashazadeh et al., 2020; Santos, Sousa, Pereira y Pereira, 2019; Yalachkov et al., 2019). También el grado de educación tiene su influencia en la QoL pero con un efecto probablemente protector sobre el bienestar subjetivo similar al observado entre la educación premórbida y cognición en la EM (Sumowski et al., 2018).

Schmidt y Jöstingmeyer, (2019), sugieren que la depresión, la fatiga, el estatus familiar, la actividad física y la ocupación se encuentran estrechamente asociados con la QoL en la EM; sin embargo, no hallaron asociación entre la QoL y la discapacidad en etapas más avanzadas de la enfermedad (puntuación EDSS > 5). En la misma línea, una reciente revisión sistemática defiende que factores como la depresión, la edad y la duración de la enfermedad tiene el mayor impacto en la QoL del paciente con EM, mientras que factores como la fatiga y la puntuación en la EDSS tiene un menor efecto; de esta forma, los pacientes con EM continúan con sus actividades diarias mientras se encuentran físicamente capaces y esto sucede a pesar de la progresión de la enfermedad (Pashazadeh et al., 2020).

Se ha analizado una asociación entre las formas específicas de EM, la QoL percibida subjetivamente y el apoyo social, en el que se determina que los individuos con EMPP muestran una peor calidad de vida frente a otros fenotipos de la enfermedad (Rosiak y Zagożdżon, 2017).

Con respecto al DC en la EM, se ha demostrado su impacto negativo en la QoL de estos pacientes, independientemente de los síntomas físicos. Quizá el efecto más grave y de mayor alcance es el desempleo, que resulta en amplios costos personales, sociales y económicos (Campbell, Rashid, Cercignami y Langdon, 2017; Oreja-Guevara et al., 2019). También la apatía ha sido asociada a una peor QoL en estos pacientes; Klevan et al, 2014, en su estudio sobre calidad de vida en la fase temprana de EM, en el que encontraron una correlación negativa de la apatía en los aspectos mentales y físicos del Cuestionario de Salud (SF-36), defienden la importancia de valorar el impacto de la apatía en la EM.

En cuanto a las escalas más utilizadas para valorar la QoL en pacientes con EM se encuentran el Inventario de Calidad de Vida en Esclerosis Múltiple (MSQLI) (The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Health Services Research Subcommittee, 1997), la Escala de Calidad de Vida 54 en Esclerosis Múltiple (MSQoL-54) (Vickrey, Hays, Harooni, Myers y Ellison, 1995), la Evaluación Funcional de la Esclerosis Múltiple (FAMS) (Cella et al., 1995), la Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple (MSIS-29) (Hobart, Lamping, Fitzpatrick, Riazi y Thompson, 2001) y la escala de Leeds para Calidad de Vida en Esclerosis Múltiple (LMSQoL) (Ford et al., 2001).

Para este trabajo hemos seleccionado para la valoración de la CV de los pacientes con EM la MSQoL-54, puesto que ha sido adaptada al castellano (Aymerich et al., 2006), actualmente es uno de los cuestionarios específicos más utilizado en los pacientes y uno de los más referenciados en la literatura, por su fácil comprensión, factibilidad, rápida administración y por su elevada fiabilidad.

4.4 Sobrecarga del cuidador y EM

A pesar de que muchas personas con EM continúan viviendo de forma independiente y manteniendo una alta CV, otras requieren atención y apoyo continuo.

Frecuentemente, son los miembros de la familia y amigos quienes brindan este apoyo, asumiendo el rol de “cuidadores informales”, un papel fundamental en la prestación de estos cuidados pero que lleva asociado un riesgo de sufrir “cargas” considerables que pueden desembocar en un impacto perjudicial en la CV del cuidador y su bienestar (Maguine y Maguine, 2020). La enfermedad altera la dinámica familiar, aumentando la probabilidad de que los miembros tengan dificultades para adaptarse a nuevas responsabilidades (Meca-Lallana et al., 2016).

Pocos países recopilan estadísticas sobre el número de cuidadores de personas con EM. Kobelt, Thompson, Berg, Gannedahl y Eriksson (2017) realizaron un análisis con casi 17.000 personas con EM de 16 países europeos sobre el coste y la carga de la EM en Europa, en el que sugirieron que el 46% recibieron atención informal de miembros de la familia, cifra coherente con otras estimaciones que informan que hasta el 58% reciben cuidado que va aumentando considerablemente con niveles crecientes de discapacidad (Katsavos et al., 2017). Se estiman unos 2,2 millones de casos de EM en todo el mundo (Allin et al., 2019), por lo que podemos extrapolar que hay más de un millón de cuidadores de EM globalmente (Maguine y Maguine, 2020).

Alrededor del 30% de los pacientes con EM requieren cuidados debido a una discapacidad y en el 80% de los casos, esta atención recae en cuidadores informales, principalmente en cónyuges u otros familiares (García-Domínguez et al., 2019; Katsavos et al., 2017). Más del 20% de los cuidadores de pacientes con EM, experimentan sobrecarga (Hillman, 2013). La carga del cuidador se asocia con las características del paciente y características sociales (presión financiera, acceso a tratamientos específicos y apoyo social). Entre los síntomas que se perciben con mayor frecuencia como estresantes se encuentran la fatiga y una movilidad disminuida, seguidos de la disfunción urinaria, el DC y la depresión (Meca-Lallana et al., 2016). Un

mayor número de horas semanales dedicadas a brindar asistencia y una mayor restricción en la capacidad del cuidador para realizar actividades diarias, son considerados predictores adicionales de sobrecarga (Buchanan, Radin y Huang, 2011). Los cuidadores de personas con mayores niveles de discapacidad presentan mayor probabilidad de sufrir un impacto de moderado a severo en su propia salud (Santos et al., 2019). También aquellos que se encargan de pacientes con EMPP perciben mayor carga que aquellos encargados de pacientes con EMRR. Centrándonos en el género, el cuidado informal de las personas con EM suele recaer en el cónyuge, con estimaciones del cuidado conyugal entre el 53 (Giordano et al., 2016) y el 70 % (Bayen, Papeix, Pradat-Diehl, Lubetzki y Joël, 2015). Puesto que existe un mayor número de mujeres diagnosticadas de EM, uno puede esperar una mayor proporción de cuidadores masculinos, sin embargo, el desglose por género de los cuidadores de EM varía considerablemente según el contexto. Unos estudios, como era de esperar reportan una mayor proporción de cuidadores masculinos (Petrikis, Baldouma, Katsanos, Konitsiotis y Giannopoulos, 2019) mientras que otros sugieren que son las mujeres más propensas a asumir el papel de cuidador (Giordano et al., 2016). Se ha demostrado que las mujeres a cargo del cuidado suelen presentar mayor nivel de carga y estrés, así como un mayor consumo de fármacos estabilizadores del ánimo (McKenzie et al., 2015; Pashazadeh et al., 2020). Si tenemos en cuenta los cambios hacia una mayor participación femenina en el ámbito laboral, junto con roles de género cada vez más difusos, podría esperarse que la proporción de cuidadores masculinos en la EM aumente en los próximos años (Maguine y Maguine, 2020).

Entre las herramientas más ampliamente utilizadas para valorar la sobrecarga del cuidador se encuentra la Escala de Sobrecarga del cuidador de Zarit (Zarit, Reever y Bach-Peterson, 1980), validada al castellano por Martín et al. (1996), que cuenta con

una buena validez de constructo, concurrente y discriminante. Por las características ya mencionadas, hemos seleccionado esta escala para medir la sobrecarga del cuidador en esta investigación.

Parte II

ESTUDIO EMPIRICO

CAPÍTULO 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA

CAPÍTULO 7. RESULTADOS

CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN

CAPITULO 9. CONCLUSIONES

CAPÍTULO 5 OBJETIVOS E HIPOTESIS

5.1 Planteamiento del problema y justificación

5.2 Objetivos e Hipótesis

Capítulo 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1. Planteamiento del problema y justificación

Como ya expusimos anteriormente, la EM es una enfermedad autoinmune desmielinizante del SNC que evoluciona en función de dos componentes, la inflamación y la degeneración. Sus manifestaciones clínicas son variadas y dependientes de la localización de las lesiones, destacando entre ellas para este trabajo, el DC y las alteraciones neuropsiquiátricas, concretamente la apatía. La presencia de DC reporta frecuencias elevadas en esta población y sitúa a los dominios de atención, VP, memoria, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas como los dominios cognitivos más afectados en el curso de la enfermedad (Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; DeLuca, Chiaravalloti y Sandroff, 2020; Ozakbas et al., 2018; Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt, 1991). Distintos estudios asocian el DC a diferentes parámetros de neuroimagen estructural, como la carga lesional, la atrofia y más recientemente la conectividad; e investigaciones basadas en el modelo de desconexión sugieren la presencia de anomalías en la SB (cuerpo calloso, capsula interna, pedúnculo cerebeloso, fascículo longitudinal inferior o el fronto-occipital inferior, entre otras) como posible factor potencial del DC en estos pacientes (DeLuca, Chiaravalloti y Sandroff, 2020; Manca et al., 2019; Soares et al., 2020). Por ello, si bien su perfil cognitivo es heterogéneo, pudiéndose afectar uno o varios dominios, parece existir un patrón preponderante fronto-subcortical por una afectación predominante de la SB periventricular.

Además del DC, otra manifestación frecuente en la EM es la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas. La evidencia disponible sitúa a la depresión, la ansiedad y el trastorno bipolar, como los más frecuentes, con tasas elevadas en comparación con la población normal (Hanna y Stobre, 2020; Minden et al., 2013; Silveira et al., 2019).

Se hipotetiza una etiología multifactorial como determinante de estos trastornos, donde factores como la incertidumbre de la progresión de la enfermedad, los factores psicosociales propios y los procesos neurobiológicos pueden favorecer su aparición (Boeschoten et al., 2017; Fiest et al., 2016; Silveira et al., 2019).

También se ha propuesto a la apatía como síndrome neuropsiquiátrico frecuente en la EM, si bien su estudio ha recibido menos atención en la literatura (Raimo, Luigi, Spitaleri, Petretta y Santangelo, 2016) que otros trastornos. Novo et al., (2016), revelan cifras de prevalencia del 22%, en pacientes con EM, frente al 20-50% arrojadas por Raimo et al. (2019). Como se ha indicado en la parte teórica de este trabajo, las conceptualizaciones modernas intentan reconciliar sus diferencias en cuanto a la conceptualización de la apatía y, en la actualidad, parece existir consenso en considerar las dimensiones de motivación, interés, iniciación de la acción y re falta de motivación (Clarke, 2011; Levy y Czernecki, 2006; Starskstein y Leentjens, 2008). Al parecer, la apatía se asocia a disfunciones o lesiones en el córtex prefrontal, los ganglios basales y el tálamo, y es provocada por la interrupción de los circuitos frontosubcorticales (Pimontel, Kanellopoulos y Gunning, 2020; Tay et al., 2020^a), circuitos también implicados en la alteración de los dominios cognitivos preponderantes en la EM, como ya señalamos. Hay evidencia empírica que asocia la presencia de apatía con menor rendimiento cognitivo y mayor riesgo de demencia (Ceïde et al., 2020; Dalen et al., 2018; Onike et al., 2007; Tay et al., 2020^b), asociándose de forma más específica a las funciones ejecutivas, si atendemos a dominios específicos (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Destée y Defebvre, 2009; Mole, Josephs y Prangnell, 2020; Morby, Maercker y Forstmeier, 2011; Perri et al, 2018; Zgaljardic et al., 2007). En cuanto a su diferenciación conceptual con la depresión, los hallazgos sobre la prevalencia de depresión y apatía en estudios con población con demencia y los hallazgos reportados

de neuroimagen, apoyan a la apatía como un concepto distinto (Oguru, Tachibana, Kazuo, Okuda y Oka, 2010, Yeon-Kang et al. 2012).

Observamos que la apatía puede tener una implicación relevante en el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM y que su valoración, por lo general, no suele formar parte de la exploración del estatus general de la salud de estos sujetos. Tampoco se conocen bien sus determinantes y su implicación sobre el rendimiento cognitivo ni que esta relación se realice distinguiendo apatía de depresión (Figved et al., 2008; Niino et al., 2014; Novo et al., 2016; Raimo et al., 2016). Otro aspecto poco contemplado es la repercusión que la apatía genera en la calidad de vida del paciente con EM y cómo esta influye en la percepción de sobrecarga del cuidador, pese a que se ha documentado como un factor significativo de sobrecarga en estudios con demencia u otras enfermedades neurodegenerativas (Massimo, Kales y Kolanowski, 2018). Por otro lado, recientemente, Raimo et al. (2020) determinan que la apatía podría considerarse un predictor de los cambios cognitivos progresivos en el curso de la EM, por lo que su identificación temprana podría convertirse en clínicamente relevante. Por estos motivos, hemos decidido llevar a cabo un estudio sobre la apatía teniendo en cuenta su influencia en los rendimientos cognitivos, en la calidad de vida y en la sobrecarga del cuidador en pacientes y familiares con EM. Para ello, hemos resuelto primero definir el grupo de estudio en función del diagnóstico clínico de EM (realizado por un neurólogo). En la valoración de apatía hemos utilizado una escala que recoge de forma extensa las diferentes dimensiones del concepto, *La Escala de Apatía de Lille* (García, 2014). A su vez hemos seleccionado para la valoración cognitiva pruebas específicas que evalúan los diferentes dominios cognitivos como son, atención, velocidad de procesamiento, memoria, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. Hemos incluido una herramienta de valoración de la clínica afectiva, donde

recoge síntomas de ansiedad y depresión, *escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria* (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983). Para evaluar la calidad de vida se ha utilizado el *MSQoL-54* (Vickrey, Hays, Harooni, Myers y Ellison, 1995), y por último la Escala Zarit sobre sobrecarga del cuidador (Zarit, Reever y Bach-Peterson, 1980).

5.2 Objetivos e Hipótesis

1. Analizar y estudiar la presencia de apatía, frecuencia y severidad, en pacientes con EMRR y EMP comparado con sujetos que no presentan EM de características sociodemográficas similares. Estudiar si el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la severidad del cuadro clínico están relacionados con la presencia de apatía en los pacientes con EMRR y EMP.

Hipótesis:

- Hipótesis 1: los pacientes con EMRR y EMP presentan una mayor frecuencia de apatía que los sujetos que no presentan EM.
- Hipótesis 2: No se evidencia diferencias en la frecuencia y severidad de la apatía en función del tipo clínico de EMRR y EMP que presentan los pacientes.
- Hipótesis 3: La duración de la enfermedad (años) no está relacionada con la presencia de apatía en pacientes con EMRR y EMP.
- Hipótesis 4: La severidad del cuadro clínico medido con la EDSS está relacionada con la presencia de apatía en pacientes con EMRR y EMP.

2. Analizar y estudiar si los pacientes con EMRR y EMP presentan peores rendimientos cognitivos (atención, VP de la información, memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas) que los sujetos que no presentan EM.

Hipótesis:

- Hipótesis 5: Los pacientes con EMRR y EMP presentan peores rendimientos cognitivos (atención, VP de la información, memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas) que los sujetos sin EM.
3. Analizar y estudiar si el subtipo clínico (EMRR y EMP) influye sobre los rendimientos cognitivos.

Hipótesis:

- Hipótesis 6: Los pacientes con EMRR presentan mejores rendimientos cognitivos (atención, VP de la información, memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas) que los sujetos con EMP.
4. Analizar y estudiar si la presencia de apatía influye sobre los rendimientos cognitivos (atención, velocidad de procesamiento, memoria, funciones visuoespaciales y funciones ejecutivas) en pacientes con EMRR y EMP.

Hipótesis:

- Hipótesis 7: Los pacientes con EMRR y EMP con apatía presentan peores rendimientos cognitivos (atención, VP de la información, memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas) que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía
5. Estudiar y analizar si la presencia de apatía influye sobre los estados afectivos (depresión y ansiedad) en pacientes con EMRR y EMP.

Hipótesis:

- Hipótesis 8: Los pacientes con EMRR y EMP presentan peor situación afectiva (depresión y ansiedad) que los sujetos sin EM.

- Hipótesis 9: Los pacientes con EMRR presentan mejor situación afectiva (depresión y ansiedad) que los pacientes con EMP.
- Hipótesis 10: Los sujetos con EMRR y EMP con apatía presentan peores estados afectivos (depresión y ansiedad) que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía.

6. Estudiar y analizar si la presencia de apatía en pacientes con EMRR y EMP influye sobre su calidad de vida.

Hipótesis:

- Hipótesis 11: Los sujetos con EMRR y EMP con apatía presentan peor calidad de vida que los pacientes con EMRR y EMP sin apatía.

7. Comprobar si la presencia de apatía en pacientes con EMRR y EMP influye en la sobrecarga cuidador.

Hipótesis:

- Hipótesis 12: Los cuidadores de pacientes con EMRR y EMP con apatía presentan más sobrecarga que los de pacientes con EMRR y EMP sin apatía.

CAPITULO 6

METODOLOGÍA

6.1 Diseño

6.2 Descripción de variables

6.3 Participantes

6.4 Instrumentos de medida

6.5 Procedimiento

6.6 Análisis Estadístico

Capítulo 6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Observacional transversal

6.2. Descripción de variables

Como variables dependientes, se han evaluado:

1. Apatía

- Puntuación total obtenida en la escala de apatía (*LARS*). Variable cuantitativa (puntuación máxima = -36/+36).

2. Rendimientos cognitivos

2.1. Atención

2.1.1. Atención sostenida

- Número de respuestas correctas obtenidas en el PASAT. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 60).

2.1.2. Atención alternante

- Puntuación obtenida en la Parte B del Test del Trazo (TMT B). Variable cuantitativa (tiempo de ejecución en segundos).

2.2. Velocidad de procesamiento de la información

- Puntuación obtenida en el Test de símbolos y dígitos (SDMT). Variable cuantitativa (puntuación máxima = 110).
- Puntuación obtenida en el Test del trazo parte A (TMT A). Variable cuantitativa (tiempo de ejecución en segundos).
- Tiempo total de iniciación de la Torre de Londres. Variable cuantitativa (tiempo de iniciación en segundos).

Tiempo de resolución de problema de la Torre de Londres. Variable cuantitativa (tiempo de ejecución en segundos).

2.3. Memoria

2.3.1. Aprendizaje verbal

- Puntuación obtenida en el ítem RI-AT (aprendizaje total) del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). Variable cuantitativa (puntuación máxima= 80).

2.3.2. Memoria verbal a corto plazo

- Puntuación obtenida en el subíndice del TAVEC recuerdo libre a corto plazo, variable cuantitativa (puntuación máxima = 16).
- Puntuación obtenida en el subíndice del TAVEC recuerdo con claves a corto plazo, variable cuantitativa (puntuación máxima = 16).

2.3.3. Memoria verbal a largo plazo

- Puntuación obtenida en el subíndice del TAVEC, recuerdo libre a largo plazo, variable cuantitativa (puntuación máxima = 16).
- Puntuación obtenida en el subíndice del TAVEC, recuerdo con claves a largo plazo, variable cuantitativa (puntuación máxima = 16).

2.3.4. Memoria visual a largo plazo

- Puntuación obtenida en el Test de la Figura Compleja de Rey (reproducción memoria). Variable cuantitativa (puntuación máxima = 36).

2.3.5. Capacidad de reconocimiento mnésico verbal

- Puntuación obtenida en el ítem Reconocimiento del TAVEC. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 16).
- Puntuación obtenida en el ítem Discriminabilidad del TAVEC. Variante cuantitativa (puntuación máxima = 16).

2.4. Funcionamiento visuoespacial

- Puntuación obtenida en el Test de Orientación de Líneas de Benton. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 35).

2.5. Funciones ejecutivas

2.5.1. Memoria de trabajo

- Puntuación obtenida en el subtest de dígitos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III). Variable cuantitativa (puntuación máxima = 30).

2.5.2. Planificación

- Número de movimientos de la Torre de Londres. Variable cuantitativa.
- Items correctos de la Torre de Londres. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 10).

2.5.3. Flexibilidad

- Puntuación obtenida en el subapartado nº categorías del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 6).
- Puntuación obtenida en el subapartado % de errores del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 100).
- Puntuación obtenida en el subapartado % de respuestas perseverativas del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 100).
- Puntuación obtenida en el subapartado % de errores perseverativos del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 100).

- Puntuación obtenida en el subapartado % de errores no perseverativos del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 100).

2.5.4. Inhibición

- Puntuación obtenida en el subapartado del Test de Stroop Palabras. Variable cuantitativa.
- Puntuación obtenida en el subapartado del Test de Stroop Colores. Variable cuantitativa.
- Puntuación obtenida en el subapartado del Test de Stroop Palabras-Colores. Variable cuantitativa.
- Puntuación obtenida en el subapartado del Test de Stroop Interferencia. Variable cuantitativa.

2.5.5. Razonamiento abstracto

- Puntuación obtenida en el subtest de Semejanzas de la WAIS-III. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 33).

2.5.6. Fluencia verbal

- Puntuación obtenida en el subtest generación lista de palabras (Word List Generation Test -WLG-) de la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N). Variable cuantitativa (versión 60 segundos). Número total de palabras evocadas.
- Puntuación obtenida en el test de fluencia verbal palabras que comienzan por P. Variable cuantitativa. Número total de palabras evocadas.
- Puntuación obtenida en el test de fluencia verbal palabras que no contengan la A. Variable cuantitativa. Número total de palabras evocadas.

2.6. Calidad de vida del paciente

- Puntuación obtenida en el cuestionario de calidad de vida específico de Esclerosis Múltiple (MSQoL-54). Consta de 54 ítems distribuidos en 12 dimensiones y 2 ítems globales que corresponden a dos escalas: salud mental y salud física. Variable cuantitativa (puntuación máxima por dimensión = 100).
 - Dimensión salud física. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión limitaciones de rol por problemas físicos. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión limitaciones de rol por problemas emocionales. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión dolor. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión bienestar emocional. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión energía. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión percepción de la salud. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión función social. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión función cognitiva. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión preocupación por la salud. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión función sexual. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
 - Dimensión calidad de vida a nivel global. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).

- Puntuación global a nivel físico. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).
- Puntuación global a nivel mental. Variable cuantitativa (puntuación máxima=100).

2.7. Sobrecarga del cuidador

- Puntuación obtenida en el cuestionario de sobrecarga del cuidador Zarit. Variable cuantitativa (puntuación máxima = 88).

2.8. Ansiedad y Depresión

- Ansiedad: puntuación total obtenida en la subescala de ansiedad de la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). Variable cuantitativa (puntuación máxima = 21).
- Depresión: puntuación obtenida en la subescala de depresión de la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). Variable cuantitativa (puntuación máxima=21).

Como variable independiente, se encuentran los sujetos con diagnóstico de EM RR y formas progresivas.

6.3 Participantes

Forman parte de este estudio dos grupos de sujetos de ambos sexos:

- 1.- Sujetos diagnosticados de EM (n= 100, 70 mujeres y 30 hombres).
- 2.- Sujetos normales, grupo de comparación (n = 105, 62 mujeres y 43 hombres) con características sociodemográficas similares.

Grupo 1: Sujetos con EM

Los sujetos de este grupo, son pacientes con EM controlados en la Unidad de Referencia Nacional de EM del Servicio de Neurología del Hospital Universitario

Miguel Servet de Zaragoza. Para formar parte de este grupo los sujetos debían cumplir con los siguientes criterios:

1. Diagnóstico de EM clínicamente definida (criterios de McDonald 2010), formas RR y formas progresivas, realizado por un neurólogo.
2. Estado de discapacidad según la EDSS (Kurtzke, 1983) comprendido entre 1 y 6 puntos
3. No haber sufrido un brote en los últimos 3 meses antes de la exploración neuropsicológica.
4. No haber recibido tratamiento corticoideo en los últimos 3 meses.
5. Edad: 18-70 años.
6. No presentar antecedentes personales de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas ni psicopatológicas clínicamente demostrable.
7. No presentar antecedentes de consumo del alcohol y/o otras sustancias tóxicas.
8. Presentar un nivel de escolaridad de 6 años como mínimo.

En la tabla 5 se especifican los valores sociodemográficos del grupo 1.

Tabla 5.*Características sociodemográficas sujetos EM*

		Media	DT	Rango
Edad		47.87	10.78	20-70
		%	n	
Sexo	Hombre	30.0%	30	
	Mujer	70.0%	70	
Estado civil	Soltero	18.0%	18	
	Casado	73.0%	73	
	Divorciado	8.0%	8	
	Viudo	1.0%	1	
Estudios	0 a 8 años	3.0%	3	
	9 a 12 años	29.0%	29	
	13 a 16 años	25.0%	25	
	más de 17 años	43.0%	43	
Preferencia manual	Diestro	97.0%	97	
	Zurdo	3.0%	3	
	Ambidiestro	0.0%	0	

Nota: M: Media. DT: Desviación Típica.

El grupo de sujetos con EM está compuesto por un 79% de pacientes con EMRR y un 21 % de pacientes con EMP (tabla 6).

Tabla 6.*Características sociodemográficas de los grupos EMRR y EMP*

		Tipo EM		Total
		RR	Progresiva	
		%	%	
Sexo	Hombre	30.4%	28.6%	30.0%
	Mujer	69.6%	71.4%	70.0%
Estado	soltero	19.0%	14.3%	18.0%
	casado	73.4%	71.4%	73.0%
	divorciado	6.3%	14.3%	8.0%
	viudo	1.3%	0.0%	1.0%
Estudios	0 a 8 años	1.3%	9.5%	3.0%
	9 a 12 años	30.4%	23.8%	29.0%
	13 a 16 años	26.6%	19.0%	25.0%
	más de 17 años	41.8%	47.6%	43.0%
Dominancia	diestro	96.2%	100.0%	97.0%
	zurdo	3.8%	0.0%	3.0%
	ambidiestro	0.0%	0.0%	0.0%

Nota: EMRR: esclerosis múltiple recurrente-recidivante; EMP: esclerosis múltiple progresiva

Grupo 2: Sujetos normales (grupo de comparación)

Los participantes de este grupo están formados por familiares de los pacientes controlados en la Unidad de Referencia Nacional de EM del servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet y por personal de dicho servicio y otros voluntarios. Los participantes de este grupo debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

1. No estar diagnosticado de EM.
2. Edad comprendida entre 18 y 70 años.
3. No presentar antecedentes personales de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas ni psicopatológicas clínicamente demostrable.
4. No presentar antecedentes de consumo del alcohol y/o otras sustancias tóxicas.

5. Presentar un nivel de escolaridad de 6 años como mínimo.

En la tabla 7 se presentan las características sociodemográficas de este grupo

Tabla 7.

Características sociodemográficas del grupo de comparación

		M	DT	Rango
Edad		45.50	12.86	22-70
		%	n	
Sexo	Hombre	41.0%	43	
	Mujer	59.0%	62	
Estado	soltero	31.40%	33	
	casado	63.8%	67	
	divorciado	2.9%	3	
	viudo	1.9%	2	
Estudios	0 a 8 años	4.8%	5	
	9 a 12 años	14.3%	15	
	13 a 16 años	24.8%	26	
	más de 17 años	56.2%	59	
Dominancia	diestro	98.1%	103	
	zurdo	1.9%	2	
	ambidiestro	0.0%	0	

Nota: M = Media; DT = Desviación Típica.

Para este estudio se ha contado con 205 sujetos que cumplen con los criterios de inclusión/exclusión ya mencionados previamente. Están divididos en dos grupos: 100 casos con EM (EMRR = 79, EMP = 21) y 105 son sujetos normales, grupo de comparación.

El grupo 1, pacientes con EM (N=100) está formado por un 30% de varones (n=30) y un 70% de mujeres (n=70), con una edad media de 47.87 (DT=10,78) (Tabla 5).

El grupo 2, sujetos normales (N=105) lo constituyen un 41% de varones (n=43) y un 59% de mujeres (n=62), con una edad media de 45.50 (DT=12.86) (Tabla 7).

Se han comparado los grupos en cuanto a edad y sexo. En ambos grupos existe un predominio de mujeres, de tal forma que el 64.4% de la muestra global está

compuesta por mujeres (34.1% grupo EM, 30.2% grupo de comparación) frente al 35.6% de la muestra que está formada por varones (14.6% grupo EM y 21% grupo de comparación), por lo que la diferencia en cuanto a distribución de sexos no es estadísticamente significativa con una $p > .05$ ($t(203) = 2.68, p = .102$). Tampoco se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre la edad de ambos grupos ($t(203) = 1.43, p = .156$).

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado civil, nivel de estudios y dominancia manual ($p > .05$).

El 24.9% de la muestra son solteros (8.8% grupo EM y 16.1% grupo de comparación), el 68.3% están casados (35.6% grupo EM, 32.7% grupo de comparación), el 5.4% son divorciados (3.9% grupo EM y 1.5% grupo de comparación) y 1.5% viudos (0.5% grupo EM y 1.0% grupo de comparación) ($t(203) = 7.16$ y $p = .067$).

Con respecto al nivel de estudios, el 49.8% de la muestra tiene más de 17 años de escolarización (21.0% el grupo de EM y 28.8% el grupo de comparación), el 24.9% han realizado estudios entre 13 y 16 años (12.2% grupo EM y 12.7% grupo de comparación), el 21.5% tiene entre 13 y 16 años de escolarización (14.1% grupo EM y 7.3% grupo de comparación) y finalmente el 3.9% de la muestra tiene entre 6 y 8 años de estudios (1.5% grupo EM y 2.4% grupo de comparación) ($t(203) = 7.37$ y $p = .061$).

Finalmente, la dominancia manual tampoco arroja diferencias estadísticamente significativas ($t(203) = 0.26$ y $p = .611$), con una distribución de la muestra del 97.6% de los sujetos diestros (47.3% grupo EM y 50.2 grupo de comparación) y el 2.4% de los sujetos zurdos (1.5% grupo EM y 1.0% grupo de comparación). A partir de estos análisis es posible concluir que no existen diferencias estadísticamente entre estos dos grupos en ninguna de las variables mencionadas.

A su vez, se han comparado los grupos de EMRR y EMP en cuanto a variables sociodemográficas y clínicas (tablas 6 y 8). En la primera de ellas se han reflejado las variables de tipo nominal, no cuantitativas (tabla 6), y en la siguiente (tabla 8) los resultados de las variables cuantitativas.

El grupo de EMRR (N=79) está formado por un 30.4% de varones (n=24) y un 69.6% de mujeres (n=55). El grupo de EMP (N=21), lo constituyen un 28.6% de varones (n=6) y un 71.4% de mujeres (n=15).

Se han comparado los grupos en cuanto a la variable sexo; en ambos grupos existe un predominio de mujeres, de tal forma que el 70% de la muestra global está compuesta por mujeres y el 30% de la muestra que está formada por varones, por lo que la diferencia en cuanto a distribución de sexos no es estadísticamente significativa con una $p > .05$ ($t(98) = .026$, $p = .872$). En cuanto a la variable estado civil, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($t(98) = 1.79$, $p = .617$). Tampoco para la variable estudios ($t(98) = 4.53$, $p = .210$) y la variable dominancia manual ($t(98) = 4.53$, $p = .210$) los resultados arrojan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de EM (tabla 8).

Tabla 8.

Características clínicas y edad de los grupos EMRR y EMP

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)	Li	Ls			
Edad	46,11 (10,63)	54,48 (8,74)	-13,37	-3,36	-3,32	0,001	0,86
Años diagnóstico	11,19 (7,55)	16,1 (10,99)	-10,14	0,34	-1,93	0,065	0,52
EDSS total	2,54 (1,95)	5,43 (0,88)	-3,47	-2,31	-9,89	0,000	1,91

Nota: M = Media; DT = Desviación Típica; IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior.

Con respecto a las variables cuantitativas (tabla 8), los resultados arrojan diferencias significativas en la variable edad y la variable gravedad de la enfermedad. Así, los pacientes con EMRR presentan una edad media de 46.11 (DT = 10.63) y los pacientes con EMP una edad media de 54.48 (DT= 8.74), por lo que la diferencia en la distribución de edad es estadísticamente significativa con una $p < .05$ ($t(98) = -3.32$, $p = .001$). En cuanto a la gravedad de la enfermedad, la media de los pacientes con EMRR se sitúa en un estadio de 2.54 (DT = 1.95) y los pacientes con EMP en un 5.43 (DT = .88) lo que arroja diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con una $p < .05$ ($t(98) = 2.31$, $p = .000$). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable años de diagnóstico entre ambos grupos con un $p > .05$ ($t(98) = -1.93$, $p = .065$).

Estas diferencias significativas en las variables EDSS y edad en el grupo de EM pueden influir en los análisis estadísticos, por lo que se van a utilizar procedimientos estadísticos que descarten su efecto.

6.4 Instrumentos de medida

Apatía

Escala de Apatía de Lille –LARS- (García, 2014)

Es una escala de evaluación y diagnóstico de la apatía que consta de 33 ítems, dividido en 9 dominios (productividad diaria, aficiones, toma de iniciativa, búsqueda de novedades, motivación, respuesta emocional, preocupación, vida social y autoconciencia). Cada uno de estos dominios corresponde a una subescala (curiosidad intelectual, emoción, iniciativa de acciones, autoconciencia). Mayor puntuación se asocia a mayor grado de apatía. El intervalo de la puntuación oscila entre -36 y + 36. Permite realizar juicios dicotómicos con precisión y cuando se requiere una mayor sensibilidad de medición permite determinar la gravedad de la apatía dentro de una

clasificación de cuatro categorías. Presenta una excelente fiabilidad inter-evaluadores, test-retest y consistencia interna. Para este estudio hemos utilizado la versión española validada por García-Ramos et al., (2014) (Fernández-Matarrubia et al., 2016).

Rendimientos cognitivos

Subtest de Dígitos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos –WAIS- (Wechsler, 1955)

La escala de inteligencia de Wechsler para Adultos es una escala para valorar el funcionamiento intelectual general. Consta de 14 subtest entre los que se encuentra el subtest de dígitos. Esta subprueba se compone de: dígitos en orden directo y dígitos en orden inverso. Dígitos en orden directo es una medida de la amplitud de atención y memoria auditiva inmediata y dígitos en orden inverso es una buena medida de memoria de trabajo. Una mayor puntuación en ambos subtest implica una mayor amplitud de atención (directos, puntuación máxima 16) y mayor capacidad de memoria operativa (inversos, puntuación máxima 14). La escala ha sido adaptada a población española y cuenta con una alta consistencia interna, validez concurrente y predictiva, y estabilidad temporal (departamento de I+D TEA ediciones, 1999).

Simbol Digtities Modality Test -SDMT- (Smith, 1973)

Es una prueba que constituye una medida sensible de velocidad de procesamiento, rastreo visual, atención y concentración. Consiste en convertir unos diseños gráficos sin significado (presentados al azar) en respuestas numéricas escritas y/u orales. El sujeto debe ir realizando la tarea lo más rápidamente posible en un tiempo límite de 90 segundos. A mayor puntuación mejor rendimiento en los dominios descritos. La puntuación máxima es 110. La prueba dispone de datos normativos para población española llevados a cabo por Peña-Casanova et al., (2009) y posteriormente por Tamayo et al., (2012).

Trail Making Test –TMT- (Partington, 1949)

Esta prueba es una medida de velocidad visuomotora, rastreo visual, atención, test consta de dos partes, A y B. La parte A nos proporciona información adicional sobre atención sostenida y velocidad de coordinación ojo-mano; en la parte B se evalúa con mayor precisión la habilidad de alternar dos conjuntos de estímulos cognitivos y la flexibilidad mental. A mayor tiempo empleado peor ejecución de la prueba. Puntuación máxima parte A > 55 segundos, parte B > 158. Cuenta con una buena validez de constructo y datos normativos para población española Tamayo et al., 2012).

Test Paced Auditory Serial Addition Test –PASAT- (Gronwall , 1977)

Esta prueba permite valorar la memoria operativa y velocidad de procesamiento mediante la presentación de una serie de 60 números del 1-9; los sujetos deben sumar el último número escuchado con el número precedente, siendo el intervalo entre estímulos de 3 segundos. La puntuación máxima es de 60 (a mayor puntuación mejor rendimiento). Sepulcre et al. (2006) llevaron a cabo un estudio en el que reportan valores estratificados por edad y educación para determinar deterioro cognitivo en pacientes con EM, en comparación con sujetos normales a través de la batería Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N), que integra entre otras pruebas, el PASAT.

Test Auditivo-Verbal España-Complutense –TAVEC- (Benedet y Alexandre, 1998)

Es una prueba que mide la memoria episódica verbal y capacidades de aprendizaje y permite distinguir tres procesos básicos implicados en el sistema mnésico: codificación, almacenamiento y recuperación. se evalúa a través de diferentes subpruebas la capacidad de aprendizaje de material verbal, el recuerdo a corto y a largo plazo, la utilización de claves semánticas y la memoria de reconocimiento de la información presentada previamente. Además, permite evaluar la curva de aprendizaje.

Se divide en 8 tablas de recogida de items donde se pueden obtener medidas del rendimiento de recuerdo libre y con claves demorado, tipo de errores cometidos, uso de estrategias, curva de aprendizaje, reconocimiento. Adaptada y validada al español por Benedet y Alexandre (1998), la prueba muestra un alto grado de consistencia interna.

Test de la Figura Compleja de Rey (Rey, 1941; Osterrieth, 1944)

El objetivo de esta prueba es medir la capacidad visuoconstrutiva y de la memoria visual. La prueba permite, además, la valoración de diferentes procesos cognitivos: habilidades de planificación y de organización, estrategias de resolución de problemas y funciones motoras. El participante debe reproducir una figura sin significado de elevada complejidad geométrica. Posteriormente a los 3 y a los 30 minutos debe realizar un ensayo de memoria. La puntuación máxima es de 36 (a mayor puntuación mejor rendimiento). La prueba cuenta con datos normativos para la población española Palomo et al., 2012).

Test de orientación de líneas de Benton (Benton, Hannay y Varney, 1975)

Esta escala tiene por objetivo valorar, por confrontación visual, las relaciones espaciales entre segmentos de líneas. El sujeto debe emparejar un par de líneas con 2 de las 11 líneas que se presentan en un modelo en forma de semicírculo. A mayor puntuación mejor rendimiento (Puntuación máxima 30).

Torre de Londres (Cullbertson y Zillmer, 1998)

Esta tarea tiene como objetivo valorar la capacidad de planificación ejecutiva, también es posible obtener medidas acerca de la memoria operativa, velocidad de procesamiento y tiempo de reacción. El sujeto debe hacer igual un diseño idéntico al mostrado por el examinador, en el menor número de movimientos posibles. Consta de siete puntuaciones: Total de movimientos (Puntuación máxima + 81), Total de

puntuación correcta (Puntuación máxima 10), Total violación de reglas (puntuación máxima +2), Total de violación de tiempo (Puntuación máxima +4), Total Tiempo de iniciación (Puntuación máxima +180), Tiempo de ejecución del problema (Puntuación máxima + 606), Tiempo resolución del problema (Puntuación máxima +686). La prueba arroja una adecuada fiabilidad test-retest y validez de criterio, y cuenta con baremos adaptados a población española (Rognoni et al., 2013)

Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Heaton, 1981)

Esta prueba es una medida de la función ejecutiva que requiere estrategias de planificación, flexibilidad cognitiva, indagaciones organizadas y utilización del “feedback” ambiental para cambiar de esquemas. Se le da al sujeto la consigna de emparejar cada una de las cartas con una de las que sirven estímulo, según su criterio, debiendo deducir un principio del patrón de respuestas del examinador respecto al lugar donde colocó la tarjeta. Recoge un total de 13 puntuaciones. Para este estudio nos centraremos en nº de categorías (puntuación máxima 6), % errores (máximo 100), % respuestas perseverativas (máximo 100), % errores perseverativos (máximo 100), % errores no perseverativos (máximo 100). Ha sido validado al castellano (De la Cruz, 2009)

Test de Stroop (Golden, 1978)

El objetivo de esta prueba es evaluar la habilidad de atención dividida y la resistencia a la interferencia. Para este estudio utilizaremos la medida Palabras-Colores en la que el sujeto debe evocar el color de impresión de los nombres de los colores, obviando el contenido verbal. A mayor puntuación, menor susceptibilidad a la interferencia. Puntuación máxima >100. Validado en población española.

Subtest de semejanzas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos

La escala de inteligencia de Wechsler para Adultos es una escala para valorar el funcionamiento intelectual general. Consta de 14 subtest entre los que se encuentra el subtest de semejanzas, el cual permite analizar la capacidad de abstracción del sujeto. A mayor puntuación mejor rendimiento. Puntuación máxima 33. La escala ha sido adaptada a población española y cuenta con una alta consistencia interna, validez concurrente y predictiva, y estabilidad temporal.

Fluencia verbal (Casals, 2012)

Word List Generation: esta tarea consiste en nombrar el máximo número de frutas y hortalizas en un minuto (se trata de una tarea que se encuentra dentro de la batería Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). Palabras que comiencen por P: esta tarea consiste en nombrar el máximo de palabras que comiencen por P (excluidos nombres propios) en un minuto. Palabras que no contengan la A: esta tarea consiste en nombrar el máximo de palabras que no contengan la letra A. Existen datos normativos para la población española (Casalls-Coll et al., 2013).

Discapacidad***Estado de discapacidad Expanded Disability Status Scale -EDSS- (Kurtzke, 1983)***

Esta escala evalúa la situación funcional de las personas con EM valorando la discapacidad de acuerdo a 8 sistemas funcionales (función piramidal, función cerebelosa, función de tronco cerebral, función mental, función sensitiva, función visual, función intestinal y función vesical). Puntuación máxima 10. A mayor puntuación mayor grado de discapacidad.

Alteraciones emocionales

Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria –HADS- (Zigmond y Snaith, 1983)

Se trata de una escala que evalúa el malestar emocional de sujetos que presentan enfermedades crónicas. Evalúa los signos cognitivos y conductuales de la ansiedad y depresión, pero no los somáticos. Es un cuestionario autoadministrado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7 ítems cada una, una de ansiedad y otra de depresión. El puntaje máximo para cada subescala es de 21. A mayor puntuación, peor situación afectiva. Validada al castellano por Tejero et al. (1986), la escala presenta una alta consistencia interna.

Calidad de vida

Escala de calidad de vida, Multiple Sclerosis Quality of Life 54 -MSQOL-54-

(Aymerich et al., 2006)

Se trata de un cuestionario autoadministrado que mide la calidad de vida del paciente con EM. Consta de una medida genérica y de 19 ítems más específicos de EM: distrés en la salud (4 ítems), función sexual (4 ítems), satisfacción con la función sexual (1 ítems), calidad de vida global (2 ítems), función cognitiva (4 ítems), energía (1 ítem), dolor (1 ítem) y función social (1 ítem). Son 52 ítems distribuidos en 12 escalas y 2 ítems aislados. Adaptado a población española por Aymerich et al. (2006).

Sobrecarga del cuidador

Escala de sobrecarga del cuidador Zarit (Zarit, Reever y Bach-Peterson, 1980)

Se trata de un cuestionario autoadministrado en cuantifica el grado de sobrecarga que padecen los cuidadores de personas dependientes. Permite obtener información sobre tres subescalas: consecuencias del cuidado en el cuidador (0-44), creencias y expectativas sobre la capacidad para cuidar (0-28), relación del cuidador con el paciente (0-16). Máxima puntuación 88, donde a mayor puntuación mayor sensación de

sobrecarga. Es una de las escalas más utilizadas a nivel internacional para valorar la sobrecarga; validada al castellano por Martín et al. (1996).

6.5 Procedimiento

Primeramente, se contactó con la Unidad de EM de Referencia Nacional del Hospital Universitario Miguel Servet para solicitar permiso verbal para la realización del estudio.

Una vez obtenido el permiso y el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) (anexo I) se informó a los responsables de la unidad mencionada para que derivaran de forma aleatoria a aquellos pacientes que podrían formar parte del estudio.

Posteriormente, se informó al paciente y familiares de la finalidad de este estudio y se solicitó por escrito su consentimiento para participar en el mismo (anexo II).

Una vez obtenido el consentimiento, se procedió a realizar la historia clínica y anamnesis con la finalidad de comprobar si cumplían los criterios de inclusión expuestos en el apartado de participantes (datos extraídos de la historia clínica informatizada perteneciente a la Unidad de EM de Referencia Nacional del Hospital Universitario Miguel Servet).

A todos aquellos participantes que reunían los criterios establecidos para formar parte del estudio, se les administraba los instrumentos de evaluación comentados en el apartado de material. El orden de aplicación de las pruebas fue para todos el mismo: semejanzas, dígitos directos e indirectos, PASAT, TMTA, TMTB, Stroop, TAVEC, TFC, WCST, Torre de Londres, TOL, SDMT, fluencia verbal (P, No A, WLG) y la Escala de apatía de Lille. Una vez finalizada la valoración cognitiva, se le proporcionaba la HAD y la MSQol-54 que debían rellenar en la sala de espera

(autoadministradas). El familiar debía rellenar la Escala de sobrecarga del cuidador, Zarit -autoadministrada-.

La duración de las sesiones fue de alrededor de 1 hora y 30 minutos con el paciente y de unos 10-15 minutos con el familiar. Las valoraciones se realizaron en uno de los despachos de consultas externas del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet (despacho nº5), perfectamente acondicionado para la realización de este tipo de exploraciones.

Los resultados obtenidos por todos los sujetos fueron recogidos en un cuadernillo individual para su posterior corrección y evaluación. Una vez finalizada la recogida de los mismos, se procedió a la realización del análisis estadístico, basado en los objetivos planteados.

Consideraciones éticas para la realización del presente estudio

En la investigación no existió ningún riesgo para los participantes del estudio puesto que sólo se incluyeron pruebas de papel y lápiz que se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica neuropsicológica. Para proteger la confidencialidad de los datos, se asignaron números para identificar a los participantes del estudio. A los participantes del presente estudio y/o en su caso a los familiares y/o voluntarios, se les pidió que firmaran un consentimiento informado por el cual: 1) se describió el propósito del estudio y los procedimientos a utilizar, 2) se informó que la participación en el estudio era absolutamente voluntaria y sin ningún costo para la persona, 3) se dejó claro que la persona podía negarse a participar en el estudio o retirarse en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, 4) se informó que la investigación no representaba riesgo físico para la persona, y que los sujetos seleccionados no recibirían ningún beneficio económico por participar en el estudio, 6) se recalcó que la información personal sería confidencial y únicamente los investigadores del presente estudio serían

las personas que podía tener acceso a ella. Todo el procedimiento contó con la revisión y aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). El proyecto fue aprobado por la Comisión Académica del programa del Doctorado de Psicología de la Universidad de Salamanca con fecha 13/04/2018, y por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón en su reunión del día 23/10/2018, Acta Nº 18/2018 (C.I. PI18/261).

6.6 Análisis estadístico

Como procedimientos estadísticos llevaremos a cabo un contraste de hipótesis para la diferencia de medias para dos muestras independientes a través del estadístico de contraste t de Student. En los casos en los que, debido al reducido número de puntuaciones, no encontremos diferencias significativas llevaremos a cabo la prueba U de Mann-Whitney como método no paramétrico también para dos muestras independientes. En un principio, los métodos paramétricos como la t de Student para la diferencia de medias para dos muestras independientes, son más potentes y fiables que los no paramétricos y es preferible su utilización. Sin embargo, los métodos paramétricos requieren del cumplimiento de una serie de supuestos para poder dar un resultado válido. Uno de estos supuestos es el tamaño de las muestras, que si es muy pequeño tiende a no dar diferencias significativas. Es entonces cuando los métodos no paramétricos, como la W de Mann-Whitney deben aplicarse ya que, aunque son menos potentes, no necesitan el cumplimiento de esos requisitos (Fontes de Gracia et al., 2010). Utilizaremos la prueba Tau-b de Kendall para medidas no paramétricas de correlación para variables ordinales.

Siguiendo con lo expuesto, para los datos sociodemográficos de la muestra se realizará un contraste de medias mediante una t de Student para dos muestras independientes, por tratarse de variables cuantitativas.

Para comparar la frecuencia y severidad de la apatía entre ambos grupos, se analizará la variable grupo mediante un contraste paramétrico a través de la *t* de Student y el test Chi-cuadrado.

Respecto a los años de duración de enfermedad entre ambos grupos de EM, se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson.

Mediante el coeficiente de correlación Tau-b de Kendall, se comparará la afectación en los diferentes sistemas funcionales en ambos grupos de EM.

Para comparar las diferencias en los distintos dominios cognitivos analizados (atención, VP, memoria episódica verbal y visual, habilidades visuoperceptivas y funciones ejecutivas) entre grupo de EM y grupo de comparación, y entre grupo EMRR y grupo EMP, se empleará el estadístico *t* de Student.

Nuevamente, se utilizará el estadístico *t* de Student para comparar el estado afectivo de ambas muestras grupales (grupo EM frente a grupo de comparación y EMRR frente a EMP), la relación entre apatía y CV y finalmente la relación entre la presencia de apatía y sobrecarga del cuidador.

La significación estadística se establecerá en $p < .05$ y se calcularán todos los IC al 95%

Calcularemos además el tamaño del efecto a través del estadístico *d* de Cohen que nos indica si existen diferencias significativas independientemente del tamaño muestral (Frías Navarro et al., 2000). Para interpretar el valor del tamaño del efecto, Cohen (1992) propuso la siguiente pauta: $d = 0.20$, tamaño del efecto pequeño, $d = 0.50$, tamaño del efecto moderado, $d = 0.80$, tamaño del efecto alto.

Para controlar el efecto de la edad y EDSS entre el grupo EMRR y EMP se realizará un análisis de covarianza de efectos fijos para muestras independientes, para después realizar el contraste mediante el estadístico *F* de Fischer-Snedocor, y posteriormente

calcular el tamaño de efecto mediante el estadístico Eta-cuadrado; este último toma valores entre 0 y 1, y es similar al coeficiente de determinación de la ecuación de regresión lineal; así, un valor de .01 indica poco efecto, el efecto medio se sitúa en torno a .06 y un efecto grande se daría a partir de .14.

CAPITULO 7.

RESULTADOS

7.1. Apatía

7.2. Rendimientos cognitivos en sujetos EM y sujetos normales

7.3. Apatía y rendimientos cognitivos sujetos con EM

7.4. Apatía y estados emocionales

7.5. Apatía y calidad de vida

7.6. Apatía y sobrecarga del cuidador

Capítulo 7. RESULTADOS

7.1 Apatía

Objetivo 1 – Hipótesis nº 1

Para llevar a cabo la comprobación de esta hipótesis utilizaremos la escala de apatía de Lille, tanto con el nivel de medida original como a nivel dicotómico para poder establecer categorías. La primera de ellas, al tomarla como cuantitativa, nos permitirá realizar un contraste paramétrico para medir la severidad mientras que para la segunda realizaremos una tabla de contingencia con la variable grupo con el objetivo de medir la frecuencia.

Los resultados indican que existe mayor sintomatología apática en el grupo EM con respecto al grupo de comparación ($t(203) = -7.79$ y $p = .001$) a partir de la escala Lille y también utilizando la escala categorizada ($Chi-cuadrado = 9.43$ y $p = .002$).

Por lo tanto, podemos concluir que tanto la severidad de la apatía como la frecuencia de aparición es significativamente superior en el grupo con EM. La tabla 9 resume los resultados de las pruebas estadísticas empleadas.

Tabla 9.

Diferencias en apatía en función del grupo EM y Comparación

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Comparación (N = 105)	Li	Ls			
Apatía	1.19 (5.66)	1.03 (4.71)	0.06	0.27	3.03	.003	0.42

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior.

Objetivo 1 – Hipótesis nº 2

Para analizar la severidad de la apatía medida a partir de la escala Lille entre el grupo EMRR y grupo EMP, se ha utilizado el estadístico *t* de Student para variables continuas y el estadístico Chi-cuadrado para variables categóricas. Así, no se han encontrado diferencias, a partir del resultado estadístico ($t(98) = 1.13$ y $p = .263$).

Tampoco existen diferencias en la frecuencia de la apatía según el valor de *Chi-cuadrado* = 1.62 y $p = .03$ (tabla 10).

Tabla 10.

Diferencias en apatía en función del tipo de EM

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EMRR (N = 79)	EMP (N = 21)	Li	Ls			
Apatía	1.16 (0.49)	1.29 (0.56)	-0.37	0.13	-1.13	.263	0.23

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior.

Objetivo 1 – Hipótesis nº 3

Para calcular si la duración de la enfermedad (años) está relacionada con la presencia de apatía en los pacientes con EMRR y EMP, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson, puesto que al tratarse de una variable cuantitativa y otra dicotómica, dicho coeficiente nos ofrece un resultado idéntico al coeficiente biserial puntual. El resultado es un coeficiente de $r(98) = .231$ y una significación de $p = .021$ cuando tomamos el grupo completo de EM que, si bien es menor que el valor límite adoptado de .05 al 95% del nivel de confianza, nos dice que su significación no es elevada. Dicha correlación no es significativa en el grupo EMRR con un coeficiente de correlación de $r(79) = .139$ y una significación de $p = .221$; en el grupo de EMP, si bien el coeficiente obtenido es más elevado, $r(21) = .336$ y una significación de $p = .136$, el

pequeño tamaño de este subgrupo hace que las diferencias no resulten ser significativas al realizar el contraste (tabla 11).

Tabla 11.

Diferencias en apatía en función del tipo de EM y años de enfermedad

Variables	Apatía M (DT)	N	Correlación con años enfermedad	t de Student	p. Sig
EM Global	1.19 (0.51)	100	.231	t (98) = 2.35	.021
EM RR	1.16 (0.49)	79	.139	t (77) = 0.70	.221
EM Progresiva	1.29 (0.56)	21	.336	t (19) = 1.55	.136

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica)

El resultado, por tanto, arroja existencia de relación entre la presencia de apatía en pacientes con EM (si tomamos el grupo completo) y la duración de la enfermedad (a mayor duración de la enfermedad mayor severidad de la apatía), pero esta es muy poco significativa.

Objetivo 1 – Hipótesis nº 4

En esta ocasión se ha utilizado el coeficiente de correlación Tau-b de Kendall para correlaciones no paramétricas. Se ha obtenido una correlación de $r(98) = .281$ con una significación de $p = .005$ entre la variable EDSS total y la medida de la presencia de apatía. Los resultados para los distintos sistemas funcionales de la EDSS se muestran en la tabla 12.

Tabla 12.

Relación de la apatía con los diferentes sistemas funcionales.

Área	Correlación con apatía	Significación
Total	.281	.005
Piramidal	.309	.002
Cerebelo	.299	.002
Tronco	.162	N.S.
Sensorial	.148	N.S.
IyV	.219	.028
Visual	-0.23	N.S.
Mental	.290	.003
Ambulante	.266	.007

Nota: N.S.: No significativa

Las correlaciones significativas son positivas en todos los sistemas funcionales, indicando que con la presencia de apatía la severidad del cuadro clínico medido por EDSS es mayor.

7.2. Rendimientos cognitivos sujetos EM y sujetos normales

Objetivo 2 – Hipótesis nº 5

Comenzamos esta hipótesis contrastando las posibles diferencias entre los sujetos con EM y los sujetos del grupo de comparación en las 5 áreas fundamentales del rendimiento cognitivo. Para ello, utilizaremos el contraste de hipótesis para la media mediante la *t de Student* para dos muestras independientes.

Atención

Respecto a la atención sostenida, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la variable PASAT ($t(203) = 6.42$ y $p < .001$). En cuanto a la atención alternante, la variable TMTB proporciona un resultado significativo ($t(203) = -4.92$ y $p < .001$). En ambos casos, las diferencias indican un peor rendimiento cognitivo en los pacientes con EM que en los del grupo de comparación. En la tabla 13 se detallan los

resultados para las variables relacionadas con la atención, donde también observamos el efecto muestral reportado por el estadístico *d de Cohen* que arroja niveles moderados – altos en cuanto al efecto muestral.

Tabla 13.

Rendimiento en atención en función del grupo EM y Comparación

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Comparación (N = 105)	Li	Ls			
PASAT	37.61 (14.25)	6.49 (1.71)	-1,79	-14.10	-6.46	.000	0.9
TMTB	89.26 (58.61)	58.86 (23.37)	17.96	42.85	4.83	.000	0.68

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior; PASAT=Paced Auditory Serial Addition Test; TMTB = Trail Making Test B.

Velocidad de procesamiento

Para la velocidad de procesamiento se han analizado los resultados obtenidos en las pruebas SDMT y TMTA. Tanto la variable SDMT ($t(203) = -6.296$ y $p < .001$) como la variable TMTA ($t(203) = 5.70$ y $p < .001$) arrojan diferencias significativas.

Asimismo, la prueba de la Torre de Londres indica diferencias significativas en cuanto al tiempo de inicio ($t(203) = -2.08$ y $p = .039$) pero no en cuanto al tiempo de resolución ($t(203) = 1.53$ y $p = .127$) en el cual no existen diferencias. En los casos en que existen diferencias, confirman la hipótesis de que el rendimiento es inferior en los pacientes con EM. La prueba de Mann-Whitney tampoco arroja diferencias. En la tabla 13 se detallan los resultados en cuanto a velocidad de procesamiento de ambos grupos; el tamaño del efecto es elevado en las variables SDMT y TMTA y pequeño en las variables de la TL. Los resultados se detallan en la tabla 14.

Tabla 14.*Rendimiento en VP de la información en función del grupo EM o Control*

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Control (N = 105)	Li	Ls			
TL TI	47.45 (27.96)	57.19 (38.07)	-18.91	-0.57	-2.08	.039	0.29
TL TR	265.67 (143)	239.76 (92.34)	-7.46	59.28	1.53	.127	0.22
TMTA	36.64 (21.79)	23.3 (8.7)	8.71	17.96	5.70	.000	0.8
SDMT	48.83 (14.05)	59.67 (10.41)	-14.26	-7.42	-6.29	.000	0.88

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior; TL TI = Torre de Londres Tiempo de Inicio; TL TR =

Torre de Londres Tiempo de Resolución; TMTA = Trail Making Test A; SDMT =

Symbol Digit Modalities Test.

Memoria

En el caso del aprendizaje verbal, encontramos diferencias significativas en TAVEC RI-AT ($t(203) = -5.42$ y $p < .001$); también en memoria verbal a corto plazo, en concreto a través de las variables TAVEC RL-CP ($t(203) = -6.00$ y $p < .001$) y TAVEC RCI-CP ($t(203) = -4.88$ y $p < .001$); de nuevo estas diferencias son muy significativas en memoria verbal a largo plazo, variables TAVEC RL-LP ($t(203) = -5.80$ y $p < .001$) y TAVEC RCL-LP ($t(203) = -5.89$ y $p < .001$); también significativa la diferencia en memoria visual a largo plazo a través de FCR reproducción 10' ($t(203) = -2.50$ y $p = .013$). Por último, en cuanto a la capacidad de reconocimiento no encontramos diferencias significativas en TAVEC Reconocimiento ($t(203) = 0.40$ y $p = .692$) aunque sí que aparecen en TAVEC Discriminación ($t(203) = -5.46$ y $p < .001$). Todas estas diferencias significativas indican puntuaciones inferiores para los pacientes con EM. Sí que se dan diferencias significativas en TAVEC Reconocimiento a través de la prueba de Mann-Whitney ($z(203) = -3.94$ y $p = .001$) con valores superiores para el

grupo de comparación respecto al grupo EM. Los efectos muestrales analizados mediante la *d de Cohen* arrojan un tamaño del efecto entre moderado y alto. Los resultados se detallan en la tabla 15.

Tabla 15.

Rendimiento en memoria en función del grupo EM y Comparación

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Comparación (N = 105)	Li	Ls			
TAVEC AT	53.77 (12.18)	62.49 (10.85)	-11.89	-5.54	-5.42	.000	0.76
TAVEC RL-CP	10.81 (3.84)	13.6 (2.69)	-3.71	-1.87	-6.00	.000	0.84
TAVEC RCL-CP	12.13 (3.1)	14.14 (2.8)	-2.83	-1.20	-4.88	.000	0.68
TAVEC RL-LP	11.46 (3.79)	14.01 (2.29)	-3.42	-1.68	-5.80	.000	0.81
TAVEC RCL-LP	12.06 (3.3)	14.33 (2.05)	-3.04	-1.51	-5.89	.000	0.83
FCR Copia	34.87 (8.34)	35.23 (3.3)	-2.13	1.41	-2.50	.013	0.06
TAVEC Reconocimiento	16.16 (14.19)	15.61 (0.77)	-2.18	3.29	0.40	.692	0.05
TAVEC Discriminación	94.43 (6.15)	98.19 (3.17)	-5.12	-2.40	-5.46	.000	0.77

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior; TAVEC AT=TAVEC aciertos total; TAVEC LP-CP=TAVEC recuerdo libre a corto plazo; TAVEC RCL-CP= TAVEC recuerdo con claves a corto plazo; TAVEC RL-LP=TAVEC recuerdo libre a largo plazo; TAVEC RCL-LP) =TAVEC recuerdo con claves a largo plazo. FCR copia= Figura Compleja de Rey

Habilidades visuoespaciales

Con respecto a las habilidades visuoespaciales, también esta función cognitiva se ve afectada por la EM ya que, según indica la variable orientación líneas de Benton, existen diferencias significativas con valores inferiores para los pacientes con EM ($t(203) = -3.02$ y $p = .003$). En este caso, el efecto muestral arroja valores moderados (tabla 16).

Tabla 16.*Rendimiento en habilidades visuoespaciales en función del grupo EM y Comparación*

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Comparación (N = 105)	Li	Ls			
Orientación líneas de Benton	22.15 (5.66)	24.35 (4.71)	-3.64	-0.77	-3.02	.003	0.42

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior.

Funciones ejecutivas

La tabla 16 recoge los resultados estadísticos en cuento a funciones ejecutivas. Comenzamos analizando la memoria operativa; en este caso, encontramos diferencias significativas en la prueba de dígitos inversos de la Escala Wechsler para Adultos ($t(203) = -4.70$ y $p < .001$); para la capacidad de planificación, la variable número de movimientos en la Torre de Londres es significativamente superior en el grupo de EM ($t(203) = 2.36$ y $p = .019$), pero no encontramos diferencias significativas en la variable número de respuestas correctas en dicha prueba ($t(203) = -1.64$ y $p = .103$); en flexibilidad cognitiva encontramos diferencias significativas en todos los valores de la prueba WCST con un número significativamente menor de categorías y un número de errores y respuestas perseverativas significativamente superiores en el grupo EM; la inhibición, medida por las variables Stroop, nos indica la existencia de diferencias significativas en Stroop P ($t(203) = -6.03$ y $p = .000$), Stroop C ($t(203) = -5.52$ y $p = .000$) y Stroop PC ($t(203) = -4.56$ y $p = .000$); no existen diferencias significativas en Stroop I entre ambos grupos ($t(203) = 1.71$ y $p = 0.638$); por último, también encontramos diferencias significativas en razonamiento abstracto medido a través de la subescala de semejanzas de la Escala Wechsler para Adultos ($t(203) = 6.03$ y $p < .001$); por último, las tres pruebas de fluencia verbal muestran diferencias muy significativas y

siempre a favor del grupo de comparación, tanto WLG ($t(203) = -6.80$ y $p < .001$), como fluencia P ($t(203) = -3.62$ y $p < .001$) como fluencia no A ($t(203) = -5.50$ y $p < .001$). Todas las diferencias existentes indican un peor rendimiento cognitivo en pacientes con EM respecto al grupo de comparación. La prueba de Mann-Whitney tampoco da diferencias significativas en respuestas correctas de la prueba Torre de Londres. Estos resultados se resumen en la tabla 17.

Tabla 17.*Rendimiento en funciones ejecutivas en función del grupo EM y Comparación*

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Comparación (N = 105)	Li	Ls			
Dígitos inversos	5,35 (1,75)	6,49 (1,71)	-1,61	-0,66	-4,7	,000	0,66
TL nº mov.	34,58 (20,43)	28,48 (16,48)	1,00	11,20	2,36	,019	0,33
TL resp. correctas	4,21 (2,04)	4,7 (2,27)	-1,09	0,10	-1,64	,102	0,23
WCST categorías	5,05 (1,75)	5,75 (0,66)	-1,07	-0,33	-3,77	,000	0,53
WCST errores	29,49 (22,04)	19,36 (14,85)	4,92	15,34	3,84	,000	0,54
WCST R. persev.	19,06 (19,91)	12,79 (10,98)	1,80	10,74	2,77	,005	0,39
WCST E. persev.	14,32 (15,2)	9,56 (8,49)	1,34	8,18	2,75	,006	0,39
WCST E. no persev.	14,78 (11,05)	9,65 (7,99)	2,46	7,80	3,80	,000	0,53
STROOP PC	42.34 (11.42)	49.13 (9.86)	-9.73	-3.86	-4.56	0.000	0.64
STROOP P	101.69 (18.47)	115.86 (14.88)	-18.80	-9.53	-6.03	0.000	0.84
STROOP C	67.5 (14.16)	77.28 (10.88)	-13.27	-6.28	-5.52	0.000	0.77
STROOP I	2.66 (9.51)	3.19 (6.59)	-2.78	1.71	-0.47	0.638	0.07
Semejanzas	19,14 (4,9)	22,84 (3,78)	-4,91	-2,49	-6,03	,000	0,84
WLG	22,23 (5,34)	26,89 (4,43)	-6,00	-3,31	-6,80	,000	0,95
Fluencia P	16,04 (4,83)	18,33 (4,24)	-3,54	-1,04	-3,62	,000	0,5
Fluencia no A	7,59 (3,43)	10,24 (3,46)	-3,60	-1,70	-5,50	,000	0,77

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior; TL=Torre de Londres; WCST=Wisconsin Card Sorting

Test; STROOP=Test de colores y palabras; PC=palabras y colores; WLG= Word List

Generation

Objetivo 3 – Hipótesis nº 6

En esta hipótesis vamos a comprobar si los sujetos con EMRR presentan rendimientos cognitivos superiores a los sujetos con EMP. Para ello debemos tener en cuenta que estos dos grupos de sujetos poseen puntuaciones medias significativamente diferentes en las variables edad y EDSS. Estas podrían estar actuando como covariables, ya sea provocando diferencias cuando en realidad no las hay, o bien camuflando las diferencias que sí son debidas a los dos tipos de EM pero que no aparecería en un análisis normal. Para evitar que los contrastes que realicemos entre estos grupos nos den resultados que podrían ser debidos a cualquiera de estas variables, o a las dos conjuntamente, en vez de que sean debidas al tipo de EM, deberemos de controlar su posible efecto.

Para ello, utilizaremos el análisis de covarianza que nos permite comprobar si existen diferencias entre dos o más grupos y a su vez, controla el posible efecto de una o más variables perturbadoras (covariables); de esta forma, nos aseguramos que las diferencias encontradas entre los dos grupos son debidas al tipo de EM y no a las covariables. Mediante este análisis, ajustaremos las medias de ambos grupos eliminando el posible efecto de las covariables para después realizar el contraste mediante el estadístico F de Fischer-Snedecor.

Atención

Centrándonos en el dominio atencional, y después de haber eliminado el posible efecto de las covariables, existen diferencias significativas en PASAT ($F = 8.22$ y $p = .000$) y en TMTB ($F = 12.26$ y $p = .000$), como puede apreciarse en la tabla 18. En consecuencia, podemos concluir que los pacientes con EMP presentan un peor rendimiento en atención que los pacientes con EMRR. El efecto de tamaño, medido mediante el estadístico Eta-Cuadrado puede considerarse medio-bajo

Tabla 18.*Rendimiento en atención en función del tipo de EM*

Variables	Media ajustada (Error estándar)		F (3, 96)	p. Sig	Eta ²	Covariables que influyen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)				
PASAT	36.98 (1.51)	39.96 (4.78)	8.22	.000	0.204	Edad, EDSS
TMTB	88.18 (5.95)	93.29 (12.87)	12.26	.000	0.277	Edad, EDSS

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); F = Fischer-Snedecor. Eta² = Eta-

Cuadrado. TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Symbol Digit Modalities Test.

Velocidad de procesamiento

Para contrastar la velocidad de procesamiento de la información, se han utilizado las pruebas SDMT, TMTA y variables de la TL. Tanto la variable como la variable TMT A ($F = 12.33$ y $p = .000$) como la variable SDMT ($F = 2.80$ y $p = .043$) indican diferencias significativas tras haber eliminado el posible efecto de las covariables. También las diferencias encontradas en TL TI ($F = 2.80$ y $p = .043$) y TL TR ($F = 8.69$ y $p = .000$) son significativas, si bien las diferencias en TL TI son muy pequeñas. Rozando el límite $p = .05$. Para todas las variables, los valores encontrados son superiores en EMP. Los resultados muestran un efecto de tamaño moderado para estas variables. Los resultados se detallan en la tabla 19.

Tabla 19.*Rendimiento en VP de la información en función del tipo de EM*

Variables	Media ajustada (Error estándar)		F (3, 96)	p. Sig	Eta ²	Covariables que influyen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)				
TL TI	44.76 (3.20)	57.57 (6.92)	2.80	.043	0.081	
TL TR	263.48 (15.16)	273.90 (32.75)	8.69	.000	0.214	EDSS
TMTA	35.87 (2.21)	39.51 (4.78)	12.33	.000	0.278	Edad, EDSS
SDMT	48.48 (1.27)	50.14 (2.76)	23.22	.000	0.421	Edad, EDSS

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); TL TI = Torre de Londres Tiempo de

Inicio; TL TR = Torre de Londres Tiempo de Resolución; TMTA = Trail Making Test

A; SDMT = Symbol Digit Modalities Test. F = Fischer-Snedecor. Eta² = Eta-Cuadrado

Memoria

En el caso del aprendizaje verbal, nuevamente después de eliminar el posible efecto de las covariables, se hayan diferencias significativas en todas las variables entre ambos grupos de sujetos, de tal forma que los sujetos con EMP presentan valores superiores en todas las variables, los que sugiere que estos muestran un rendimiento mnésico inferior. El efecto de tamaño para las variables del aprendizaje verbal se sitúa en un rango alto.

Los resultados se detallan en la tabla 20.

Tabla 20.*Rendimiento en memoria en función del tipo de EM*

Variables	Media ajustada (Error estándar)		F (3, 96)	p. Sig	Eta ²	Covariables que influyen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)				
TAVECT AT	52.93 (1.25)	56.92 (2.70)	11.25	.000	0.260	Edad, EDSS
TAVECT RL-CP	10.74 (0.41)	11.05 (0.89)	7.49	.000	0.190	EDSS
TAVEC RCL-CP	12.02 (0.33)	12.51 (0.72)	7.21	.000	0.184	EDSS
TAVEC RL-LP	11.35 (0.39)	11.87 (0.86)	9.15	.000	0.222	Edad, EDSS
TAVEC RCL-LP	11.95 (0.34)	12.46 (0.75)	9.32	.000	0.226	EDSS
FCR Copia	17.64 (1.47)	14.47 (3.17)	3.50	.018	0.099	Edad
TAVEC Reconocimiento	14.64 (1.62)	21.87 (3.51)	2.74	.048	0.079	Edad
TAVEC Discriminación	94.08 (0.66)	95.72 (1.43)	7.23	.000	0.184	Edad, EDSS

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); F = Fischer-Snedecor. Eta² = Eta-

Cuadrado; TAVEC AT=TAVEC aciertos total; TAVEC LP-CP=TAVEC recuerdo libre a corto plazo; TAVEC RCL-CP= TAVEC recuerdo con claves a corto plazo; TAVEC RL-LP=TAVEC recuerdo libre a largo plazo; TAVEC RCL-LP) =TAVEC recuerdo con claves a largo plazo. FCR copia= Figura Compleja de Rey.

Habilidades visuoespaciales

También esta función se ve afectada por la EM ya que, según indica la variable orientación líneas de Benton, existen diferencias significativas con valores inferiores para los pacientes con EMP ($F = 6.88$ y $p = .000$). El tamaño muestral arroja un tamaño del efecto alto en cuanto a esta variable (Tabla 21).

Tabla 21.*Rendimiento en habilidades visuoespaciales en función del tipo de EM*

Variables	Media ajustada (Error estándar)		F (3, 96)	p. Sig	Eta ²	Covariables que influyen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)				
Orientación líneas de Benton	22.20 (0.61)	21.93 (1.35)	6.88	.000	0.178	Edad

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica). F = Fischer-Snedecor. Eta² = Eta-Cuadrado

Funciones ejecutivas

En el caso de la memoria operativa, no encontramos diferencias significativas en la prueba de dígitos inversos de la Escala Wechsler para Adultos ($F = 1.171$ y $p = .171$); tampoco encontramos diferencias significativas en razonamiento abstracto medido a través de la subescala de semejanzas de la Escala Wechsler para Adultos ($F = 1.65$ y $p = .182$) y para la fluencia verbal, para la prueba no A ($F = 2.10$ y $p = .105$). Los valores son significativamente superiores para EMRR en planificación, precisando un mayor número de movimientos para la consecución del objetivo en TL n° de mov ($F = 9.03$ y $p = .000$) que los sujetos con EMP, y comenten un mayor número de errores tanto perseverativos como no perseverativos en el WCST, WCST errores ($F = 1.65$ y $p = .000$). En flexibilidad cognitiva, también existen diferencias significativas mostrando los sujetos con EMR una mayor rigidez frente a los sujetos con EMP, tanto en respuestas perseverativas ($F = 9.11$ y $p = .000$) como en errores perseverativos ($F = 9.02$ y $p = .000$). Existen también diferencias estadísticamente significativas en la variable inhibición, medida a través de la variable interferencia de la prueba de Stroop ($F = 3.82$ y $p = .012$), lo que sugiere mayores dificultades de inhibición para los sujetos con EMP. Los resultados en cuanto a la fluencia verbal arrojan puntuaciones superiores en WLG ($F = 2.76$ y $p = .045$) y en fluencia P ($F = 3.03$ y $p = .033$) para los sujetos con EMR. Las variables presentan un efecto moderado-alto en cuanto a tamaño muestral (tabla 22).

Tabla 22.*Rendimiento en funciones ejecutivas en función del tipo de EM*

Variables	Media ajustada (Error estándar)		F (3, 96)	p. Sig	Eta ²	Covariables que influyen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)				
Dígitos inversos	5.29 (0.20)	5.57 (0.44)	1.71	.171	0.051	
TL nº mov.	36.31 (2.15)	28.06 (4.65)	9.03	.000	0.220	Edad, EDSS
TL resp. correctas	4.05 (0.21)	4.81 (0.45)	10.10	.000	0.240	Edad, EDSS
WCST categorías	5.01 (0.18)	5.17 (0.39)	9.86	.000	0.236	Edad
WCST errores	30.70 (2.23)	24.92 (4.82)	12.65	.000	0.283	Edad
WCST R. persev.	19.67 (2.10)	16.74 (4.53)	9.11	.000	0.222	Edad
WCST E. persev.	15.26 (1.60)	10.76 (3.46)	9.02	.000	0.220	Edad
WCST E. no persev.	15.15 (1.21)	13.35 (2.62)	5.90	.001	0.156	Edad
STROOP PC	41.82 (1.27)	44.27 (2.75)	4.83	.004	0.131	Edad
STROOP P	101.59 (2.02)	102.05 (4.37)	5.99	.001	0.158	EDSS
STROOP C	66.62 (1.58)	70.78 (3.41)	4.67	.004	0.127	EDSS
STROOP I	2.17 (1.07)	4.44 (2.32)	3.82	.012	0.107	Edad
Semejanzas	19.16 (0.57)	19.05 (1.23)	1.65	.182	0.049	Edad
WLG	22.27 (0.61)	22.06 (1.32)	2.76	.046	0.079	
Fluencia P	16.23 (0.55)	15.30 (1.19)	3.03	.033	0.087	
Fluencia no A	7.41 (0.39)	8.25 (0.85)	2.10	.105	0.062	

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); F = Fischer-Snedecor. Eta² = Eta-

Cuadrado. TL=Torre de Londres; WCST=Wisconsin Card Sorting Test; STROOP=Test de colores y palabras; P=palabras; C=colores; PC=palabras y colores; Inf=interferencia; WLG= Word List Generation.

7.3 Apatía y rendimientos cognitivos sujetos EM

Objetivo 4 – Hipótesis nº 7

A continuación, se desglosan por dominios cognitivos los resultados de la *t* de Student de las variables que se han utilizado para analizar los resultados cognitivos de los pacientes con EMRR y EM progresiva con apatía y los pacientes con EMRR y EM progresiva sin apatía.

Atención

La variable atención sostenida arroja diferencias significativas en la prueba PASAT ($t(98) = 3.79$ y $p < .001$); del mismo modo, la variable atención alternate valorada mediante la prueba TMTB también arroja diferencias significativas ($t = -3.31$ y $p = .005$), sugiriendo un peor rendimiento en atención de los sujetos con EM con apatía.

Tabla 23.

Rendimiento en atención para los pacientes con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N=15)	Li	Ls			
PASAT	39.74 (13.13)	25.53 (14.71)	6.78	21.64	3.79	.000	1.02
TMTB	75.88 (32.51)	165.07 (103.47)	-146.80	-31.57	-3.31	.005	1.16

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior; PASAT=Paced Auditory Serial Addition Test; TMTB = Trail Making Test B.

Velocidad de procesamiento

En cuanto a velocidad de procesamiento, sí encontramos diferencias disngnificativas en TMTA ($t(98) = -3.08$ y $p = .008$) y en SDMT ($t(98) = 4.96$ y $p < .001$) con un peor rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento para los sujetos con apatía, dentro del grupo de pacientes con EM, tanto EMRR como EMP en estas variables. No encontramos diferencias significativas en tiempo de inicio en TL ($t(98) =$

-1.15 y $p = .254$) pero sí en el tiempo de resolución de dicha prueba ($t(98) = -2.75$ y $p = .015$) con un tiempo de resolución significativamente superior para los sujetos con apatía. La prueba de Mann-Whitney para el tiempo de inicio tampoco arroja diferencias significativas. Los valores del tamaño del efecto oscilan de moderados a muy grandes (tabla 24).

Tabla 24.

Rendimiento en VP de la información para los pacientes con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N=15)	Li	Ls			
TL TI	46.11 (27.6)	55.07 (29.71)	-24.47	6.55	-1.15	.254	0.31
TL TR	242.54 (113.99)	396.73 (212.13)	-273.57	-34.82	-2.75	.015	0.91
TMTA	32.02 (13.07)	62.8 (38.37)	-52.16	-9.39	-3.08	.008	1.07
SDMT	51.46 (12.64)	33.93 (12.53)	10.51	24.54	4.96	.000	1.39

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior; TL TI = Torre de Londres Tiempo de Inicio; TL TR = Torre de Londres Tiempo de Resolución; TMTA = Trail Making Test A; SDMT = Symbol Digit Modalities Test.

Memoria

En el caso del aprendizaje verbal encontramos diferencias significativas en TAVEC RI-AT ($t(98) = 4.26$ y $p < .001$); en memoria verbal a corto plazo también encontramos diferencias a través de la variable TAVEC RL-CP ($t(98) = 4.86$ y $p < .001$) y TAVEC RC-CP ($t(98) = 5.29$ y $p < .001$); en memoria verbal a largo plazo, existen diferencias tanto en la variable TAVEC RL-LP ($t(98) = 3.67$ y $p < .001$) como en TAVEC RCL-LP ($t(98) = 4.43$ y $p < .001$); no es significativa la diferencia en memoria visual a largo plazo a través de FCR reproducción 10' ($t(98) = 0.54$ y $p = .595$); y por último y en cuanto a la capacidad de reconocimiento, no encontramos diferencias

significativas en TAVEC Reconocimiento ($t(98) = 0.60$ y $p = .551$) pero sí en TAVEC Discriminación ($t(98) = 3.64$ y $p = .002$). Realizada la prueba de Mann-Whitney para los resultados no significativos sí que encontramos diferencias tanto en FCR copia ($z(98) = -3.43$ y $p = .001$) como en TAVEC Reconocimiento ($z = -2.19$ y $p = .029$). A excepción de en las variables de memoria donde los resultados no son significativos, para el resto de variables el valor del tamaño muestral ofrece valores elevados (Tabla 25).

Tabla 25.

Rendimiento en memoria para los pacientes con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N=15)	Li	Ls			
TAVECT AT	55.98 (11.12)	41.27 (10.46)	8.58	20.84	4.76	.000	1.36
TAVECT RL-CP	11.52 (3.31)	6.8 (4.28)	2.79	6.64	4.86	.000	1.23
TAVEC RCL-CP	12.74 (2.61)	8.67 (3.48)	2.55	5.60	5.29	.000	1.33
TAVEC RL-LP	12.13 (3.24)	7.67 (4.51)	1.89	7.04	3.67	.000	1.14
TAVEC RCL-LP	12.62 (2.88)	8.87 (3.81)	2.07	5.44	4.43	.000	1.11
FCR Copia	35.32 (1.83)	32.3 (21.53)	-8.90	14.95	0.54	.595	0.2
TAVEC Reconocimiento	16.52 (15.36)	14.13 (1.85)	-5.53	10.30	0.6	.551	0.22
TAVEC Discriminación	95.62 (4.87)	87.67 (8.22)	3.32	12.60	3.64	.002	1.18

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior; TAVEC AT=TAVEC aciertos total; TAVEC LP-CP=TAVEC recuerdo libre a corto plazo; TAVEC RCL-CP= TAVEC recuerdo con claves a corto plazo; TAVEC RL-LP=TAVEC recuerdo libre a largo plazo; TAVEC RCL-LP) =TAVEC recuerdo con claves a largo plazo. FCR copia= Figura Compleja de Rey

Nuevamente los sujetos con EM con apatía presentan peores resultados en la variable memoria que los sujetos con EM sin apatía.

Habilidades visuoespaciales

En cuanto a habilidades visuoespaciales, también esta función cognitiva se ve afectada por la apatía ya que, según indica la variable orientación líneas de Benton, existen diferencias significativas con valores inferiores para los pacientes con apatía ($t = 5,45$ y $p < ,001$). Esta variable presenta un efecto muestral elevado. En la tabla 25 se detallan los resultados para esta variable (tabla 26).

Tabla 26.

Rendimiento en habilidades visuoespaciales para los pacientes con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N=15)	Li	Ls			
Orientación líneas de Benton	23.26 (4.71)	15.43 (6.45)	4.98	10.68	5.45	.000	1.39

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior.

Funciones ejecutivas

A nivel de funciones ejecutivas, en el caso de la memoria operativa, no encontramos diferencias significativas en la prueba de dígitos inversos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos ($t(98) = 1.16$ y $p = .248$). Para la planificación, el número de movimientos en la Torre de Londres es significativamente diferente entre los sujetos con y sin apatía ($t(98) = -2.83$ y $p = .006$), también lo es el número de respuestas correctas en dicha prueba ($t = 3.36$ y $p = .002$); en flexibilidad encontramos diferencias significativas en todos los valores de la prueba WCST, excepto en la puntuación de errores no perseverativos, es decir, mayor número de categorías para los sujetos sin apatía ($t(98) = 3.30$ y $p = .004$) y menor número de errores ($t(98) = -5.06$ y $p < .001$), respuestas perseverativas ($t(98) = -3.11$ y $p = .007$) y errores perseverativos

($t(98) = -3.21$ y $p = .006$) para los sujetos sin apatía de entre los pacientes con EM; la inhibición, medida por la variable Stroop I, no indica diferencias significativas ($t(98) = 1.15$ y $p < .255$) con puntuaciones inferiores para los sujetos con apatía; sin embargo, si se evidencian diferencias significativas en el resto de variables del Stroop, siendo superiores en el grupo de sujetos con EM sin apatía también encontramos diferencias significativas en razonamiento abstracto medido a través de la subescala de semejanzas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos ($t(98) = 2.53$ y $p = .013$) entre los pacientes con y sin apatía dentro del grupo de pacientes con EM; por último, para la fluencia, existen diferencias significativas tanto para WLG ($t(98) = 3.89$ y $p < .001$), como para fluencia P ($t(98) = 3.88$ y $p < .001$) como para fluencia no A ($t(98) = 3.62$ y $p < .001$). Para las variables que no alcanzan la significación a través de la *t* de Student, se lleva a cabo la prueba no paramétrica de Mann-Whitney que tampoco da resultados significativos para WCST Errores no perseverativos ni para la prueba de dígitos inversos del Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. A excepción de la variable Dígitos, el resto de variables presne un efecto muestra entre moderado y alto. Los resultados se detallan en la tabla 27.

Tabla 27.*Rendimiento en funciones ejecutivas para los pacientes con EM en función de la apatía*

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N=15)	Li	Ls			
Dígitos inversos	5,44 (1,69)	4,87 (2,03)	-0,40	1,54	1,16	,248	0,3
PASAT	39,74 (13,13)	25,53 (14,71)	6,78	21,64	3,79	,000	1,02
TL nº mov.	32,24 (18,6)	47,87 (25,54)	-26,60	-4,66	-2,83	,006	0,7
TL resp. correctas	4,41 (2,09)	3,07 (1,28)	0,53	2,16	3,36	,002	0,78
WCST categorías	5,35 (1,45)	3,33 (2,29)	0,72	3,32	3,30	,004	1,05
WCST errores	25,29 (18,69)	53,27 (25,06)	-38,93	-17,01	-5,06	,000	1,27
WCST R. persev.	14,93 (12,66)	42,47 (33,91)	-46,46	-8,62	-3,11	,007	1,08
WCST E. persev.	11,07 (9,47)	32,73 (25,83)	-36,07	-7,25	-3,21	,006	1,11
WCST E. no persev.	14,04 (11,07)	19 (10,26)	-11,05	1,12	-1,62	,109	0,47
STROOP PC	44,18 (10,45)	31,93 (11,44)	6,35	18,13	4,12	,000	1,12
STROOP P	105,71 (14,78)	78,93 (21,19)	17,96	35,58	6,03	0,000	1,47
STROOP C	69,87 (12,78)	54,07 (14,55)	8,55	23,05	4,33	0,000	1,15
STROOP I	3,11 (9,7)	0,07 (8,08)	-2,23	8,32	1,15	0,255	0,34
Semejanzas	19,65 (4,77)	16,27 (4,79)	0,73	6,03	2,53	,013	0,71
WLG	23,05 (4,98)	17,6 (5,1)	2,67	8,22	3,89	,000	1,08
Fluencia P	16,78 (4,73)	11,87 (3)	2,40	7,42	3,88	,000	1,24
Fluencia no A	8,08 (3,27)	4,8 (3,03)	1,48	5,08	3,62	,000	1,04

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite

inferior; Ls = Límite superior; TL=Torre de Londres; WCST=Wisconsin Card Sorting

Test; STROOP=Test de colores y palabras; PC=palabras y colores.

7.4. Apatía y estados emocionales

Objetivo 5 – Hipótesis nº 8

Al analizar los estados afectivos depresión y ansiedad a través de la prueba

HAD nos encontramos con una puntuación significativamente superior en los sujetos

con EM tanto en la escala de ansiedad ($t(98) = 2.03$ y $p = .044$) como en la de depresión ($t(98) = 4.27$ y $p < .001$) (tabla 28).

Tabla 28.

Estados afectivos en los grupos EM y Comparación

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	EM (N = 100)	Comparación (N = 105)	Li	Ls			
HAD Ansiedad	6.91 (4)	5.9 (3.01)	1.05	1.98	2.03	.044	0.28
HAD Depresión	5.23 (4.08)	3.08 (3.02)	0.00	3.15	4.27	.000	.6

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior; HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria

Hipótesis nº 9

Entre los dos tipos establecidos de EM tan sólo en la escala de depresión del HAD nos encontramos con diferencias significativas ($F = 9.25$ y $p = .000$), con diferencias no significativas para ansiedad ($F = 1.18$ y $p = .320$). De tal manera que los pacientes con EMP presentan valores de depresión significativamente superiores a los pacientes con EMRR. El efecto del tamaño muestral arroja valores altos para esta variable (tabla 29).

Tabla 29.

Estados afectivos en los grupos EMRR y EMP

Variables	Media ajustada (Error estándar)		F (3, 96)	p. Sig	Eta ²	Covariables que influyen
	RR (N = 79)	Progresiva (N = 21)				
HAD Depresión	5.17 (0.43)	5.45 (0.92)	9.25	.000	0.224	EDSS
HAD Ansiedad	7.28 (0.46)	5.50 (1.01)	1.18	.320	0.036	

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); F = Fischer-Snedecor. Eta² = Eta-Cuadrado;

HADS=Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

Hipótesis nº 10

Dentro del grupo de sujetos con EM nos encontramos con diferencias significativas en los dos estados afectivos medidos por el HAD en función de la apatía,

de tal manera que la puntuación en depresión es significativamente superior en los sujetos con apatía ($t(98) = -4.55$ y $p < .001$), no así en la puntuación en ansiedad ($t(98) = -0.44$ y $p = .663$). Utilizando la prueba de Mann-Whitney tampoco existen diferencias significativas para HAD Ansiedad (tabla 30).

Tabla 30.

Estados afectivos en el grupo EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 187)	Apatía (N=18)	Li	Ls			
HAD Depresión	3.78 (3.48)	7.78 (4.36)	-5.74	-2.27	-4.55	0.000	1.01
HAD Ansiedad	6.35 (3.39)	6.89 (5.07)	-3.10	2.02	-0.44	0.663	0.13

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior;

Ls = Límite superior; HADS=Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

7.5 Apatía y calidad de vida

Objetivo 6 – Hipótesis nº 11

A la hora de estudiar la calidad de vida según el cuestionario MsQoL aparecen también diferencias significativas en función de la apatía ya que, los sujetos con EM RR y EMP tienen peor calidad de vida si no presentan apatía que si la presentan ($t(98) = 2.81$ y $p = .006$), como se muestra en la tabla 31.

Tabla 31.

Calidad de vida de los sujetos con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 187)	Apatía (N=18)	Li	Ls			
MSQOL	66.09 (18.66)	51.56 (17.22)	4.27	24.79	2.81	0.006	0.81

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li =

Límite inferior; Ls = Límite superior; MSQOL=Escala de calidad de vida, Multiple Sclerosis Quality of Life 54.

Si analizamos las subescalas por separado, observamos diferencias significativas en todos los valores de la subescala de salud física del MSQoL, excepto en energía y dolor, lo que sugiere que los sujetos con EM sin apatía tienen una peor concepción de salud física que los sujetos con EM y apatía. La prueba de U de Mann-Whitney sí que indican diferencias para la variable energía ($z = -2.04$ y $p = .041$), no así para dolor ($z = -0.21$ y $p = .834$). Los tamaños del efecto son moderado-altos, a excepción de las subescalas dolor (0.12) que arroja un efecto de muestra pequeño. Los datos se resumen en la tabla 32.

Tabla 32.

Subescala Salud Física MSQoL de los sujetos con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N = 15)	Li	Ls			
Salud física global	64.22 (22.6)	44.75 (18.28)	7.22	31.71	3.16	0.002	0.95
Salud física	67.82 (28.35)	38.00 (22.74)	16.09	43.55	4.5	0.000	1.16
Salud en general	47.00 (21.44)	27.00 (12.93)	11.69	28.31	4.92	0.000	1.13
Energía	49.41 (24.51)	37.00 (18.59)	-0.79	25.61	1.87	0.065	0.57
Limitaciones salud física	63.75 (31.48)	44.97 (31.69)	1.27	36.30	2.13	0.036	0.59
Dolor	72.70 (39.9)	68.44 (29.22)	-17.17	25.69	0.39	0.694	0.12
Función sexual	72.07 (30.56)	53.34 (34.62)	1.40	36.05	2.15	0.034	0.57
Función social	76.96 (24.25)	57.78 (30.12)	5.19	33.17	2.72	0.008	0.7
Preocupación problemas salud	70.84 (23.72)	46.67 (22.96)	11.05	37.30	3.65	0.000	1.04

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior; MSQOL=Escala de calidad de vida, Multiple Sclerosis Quality of Life 54.

Respecto a la subescala de salud mental del MSQoL, también encontramos diferencias significativas en todos los valores a excepción de limitaciones por problemas emocionales. Las diferencias, de nuevo, indican valores superiores para los sujetos con EM sin apatía. Aplicando la prueba U de Mann-Whitney sí que encontramos diferencias para la variable limitaciones por problemas emocionales ($z = -2.05$ y $p = .040$). Los tamaños del efecto son elevados manteniéndose en ≥ 0.61 a excepción de la subescala limitaciones problemas que se sitúa en un efecto moderado (0.52). La tabla 33 resume los resultados.

Tabla 33.

Subescala Salud Mental MSQoL de los sujetos con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 85)	Apatía (N = 15)	Li	Ls			
Salud mental global	71.13 (17.78)	54.72 (18.9)	6.44	26.39	3.27	0.002	0.89
Calidad de vida	66.09 (18.66)	51.56 (17.22)	4.27	24.79	2.81	0.006	0.81
Bienestar emocional	71.08 (18.18)	59 (21.23)	1.71	22.44	2.31	0.023	0.61
Limitaciones problemas	78.43 (24.81)	65 (26.77)	-0.52	27.38	1.91	0.059	0.52
Función cognitiva	64.79 (24.8)	41.33 (24.24)	9.72	37.20	3.39	0.001	0.96

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior; Ls = Límite superior; MSQOL=Escala de calidad de vida, Multiple Sclerosis Quality of Life 54.

7.6. Apatía y sobrecarga del cuidador

Objetivo 7 – Hipótesis nº 12

También encontramos diferencias significativas en puntuación ZARIT y con valores claramente superiores para los pacientes con EM que presentan también apatía

($t(98) = -3.66$ y $p < .002$), con un efecto muestral elevado. Los resultados se detallan en la tabla 34.

Tabla 34.

Sobrecarga del cuidador para los pacientes con EM en función de la apatía

Variables	M (DT)		IC al 95% para la diferencia		t de Student	p. Sig	d de Cohen
	No apatía (N = 187)	Apatía (N=18)	Li	Ls			
ZARIT	9.65 (8.03)	22.07 (12.7)	-19.61	-5.23	-3.66	0.002	1.17

Nota: M (DT) = Media (Desviación Típica); IC = Intervalo de confianza; Li = Límite inferior;

Ls = Límite superior.

CAPITULO 8.

DISCUSIÓN

Capítulo 8. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos planteado como objetivos generales analizar y estudiar la presencia de apatía, su frecuencia y severidad en pacientes con EMRR y EMP comparándolos con sujetos que no presentan EM de características sociodemográficas similares, y analizar si la presencia de apatía tiene relación con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico o la severidad del cuadro, y si su presencia influye sobre los rendimientos cognitivos, el estado afectivo, la calidad de vida y la sobrecarga del cuidador.

Para el cumplimiento del primer objetivo general, se plantearon una serie de hipótesis consistentes en comprobar la existencia de apatía en el grupo de pacientes con EM y compararlo con sujetos normales con características sociodemográficas similares, arrojando éstas la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

La presencia de apatía, evaluada mediante la Escala de apatía de Lille, muestra diferencias significativas entre ambos grupos, indicando que los pacientes con EM presentan mayor sintomatología apática que los sujetos normales. Estos resultados son consistentes con los diferentes trabajos que defienden una mayor presencia de apatía en los pacientes con EM frente a los sujetos normales (Díaz-Olavarrieta, Cummings, Velázquez y García de la Cadena, 1999; Figved et al., 2005; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Niino et al., 2008; Novo et al., 2016; Raimo et al., 2016). La apatía se ha relacionado con cambios fisiológicopatológicos en regiones frontosuborticales y estructuras límbicas, regiones que también se ven implicadas en la EM, lo que podría explicar una mayor presencia de la misma frente a los sujetos normales (Figved et al., 2005; Raimo et al., 2016). Constatada esta hipótesis, valoramos la presencia de apatía y su severidad en función del tipo clínico (EMRR frente EMP) no hallando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Con respecto a si la duración de la enfermedad tiene relación con la presencia de apatía en la EM, los resultados de este estudio muestran una relación discreta pero directa entre ambas variables, lo que podría explicarse con lo constatando por algunos autores que sugieren que la duración de la enfermedad aumenta el riesgo de conversión a EMP asociando empeoramiento neurológico y por lo tanto incrementando el riesgo de aparición de mayor clínica neuropsiquiátrica y DC (Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi., 2001). Datos contrapuestos han sido publicados por Figved et al. (2008) quienes defienden que la apatía es un síntoma independiente de la duración y la discapacidad de la EM, si bien en su estudio utilizaron pacientes con menor duración de la enfermedad lo que podría explicar las divergencias. En cuanto al concepto de la discapacidad/severidad de la enfermedad, medida a través de la escala EDSS, hallamos diferencias estadísticamente significativas, de tal forma que nuestro análisis reporta que a mayor severidad de la EM mayor presencia de apatía, observándose diferencias estadísticamente significativas en todos los sistemas funcionales. Estos resultados se sitúan en la línea de lo publicado por Raimo et al., (2016) que indica que la apatía se asocia con puntuaciones más elevadas en la EDSS en pacientes con EM y sugiere que la apatía puede considerarse como un predictor de cambios cognitivos en la evolución de la enfermedad. La naturaleza de la relación entre apatía y discapacidad continúa sin comprenderse completamente, pero como en otras enfermedades neurológicas, se ha sugerido que esta asociación podría reflejar anomalías en los circuitos frontosubcorticales que conducen al desarrollo de alteraciones cognitivas, neuropsiquiátricas y motoras (Le Heron, Holroyd, Salamone y Husain, 2019).

El segundo objetivo específico de nuestro trabajo, fue contrastar las posibles diferencias entre los sujetos con EM y sujetos normales en rendimiento cognitivo, centrándonos en 5 áreas fundamentales (atención, VP de la información, memoria,

habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas). Planteamos la hipótesis de que los pacientes con EM presentan rendimientos inferiores a nivel cognitivo que el grupo de sujetos normales. Nuestros resultados confirman la hipótesis de que los sujetos con EM presentan peores rendimientos que el grupo de sujetos normales en tareas de atención, VP, memoria episódica verbal y visual, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas; datos que coinciden con lo encontrado en la bibliografía que indica que los déficits cognitivos son frecuentes en la EM (Amato et al., 2019; Benedict et al., 2017; Benedict, Amato, DeLuca y Geurts, 2020; Grzegorski y Losy, 2017; Korakas y Tsolaki, 2016; Lovera y Kovner, 2012; Oset, Stasiolek y Matysiak, 2020; Ozakbas et al., 2018; Renner et al; 2020; Ruano et al., 2017; Shinoda et al., 2020; Sumowski et al., 2018), que su presencia es independientemente del nivel de discapacidad, duración de la enfermedad o subtipo clínico y provoca una repercusión negativa en su funcionalidad y calidad de vida (Amato, 2019; Renner et al., 2020; Shinoda et al., 2020). La neurodegeneración, la atrofia cerebral concomitante y el colapso de la red funcional han sido considerados por la literatura como mecanismos implicados en el DC en la EM (Landmeyer et al., 2020).

En cuanto a los tipos de atención, tanto para la atención sostenida valorada mediante el PASAT, como para la atención alternante evaluada mediante el TMT B, los resultados ponen de manifiesto la existencia de un peor rendimiento de los pacientes con EM frente a los del grupo de sujetos normales. Estos resultados coinciden con otros estudios que indican la existencia de alteración de los procesos atencionales en esta enfermedad (Adler y Lembach, 201; Beatty, Blanco, Hames y Wilbanks, 1995; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; McCarthy, Beaumont y Thompson, 2005; Sullivan, Edley y Dehoux, 1990). Si bien algunos autores señalan al tálamo como posible estructura implicada en el desempeño atencional (Bisecco et al., 2017; Bisecco et al.,

2018), otros ponen su foco en el papel de las redes fronto-parietales, núcleos grises profundos y la ínsula (Filippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018; Llufríu et al., 2016). No obstante, como sugieren Ojera-Guevara et al., (2019) sabemos que el dominio atencional, y más la atención compleja, está fuertemente conectada con otros dominios cognitivos como la VP de la información y la memoria operativa, o como indica Heesen et al. (2010) con la fatiga, cuya presencia puede tener una influencia relevante en la misma, por lo que debemos ser cautos a la hora de sacar conclusiones sobre su efecto en la EM.

Con respecto a la VP, los sujetos con EM obtuvieron puntuaciones más bajas en las pruebas utilizadas para medir esta función, SDMT, TMT A, y también TL tiempo de inicio. Resultados que correlacionan con lo reportado en la literatura, donde se considera uno de los dominios más afectados por la EM (Bergendal, Fredrikson y Almkvist, 2007; DeLuca, Chelune, Tulsky, Lengenfelder y Chiaravalloti, 2004; Forn, Belenguer, Parcet-Ibars y Avila, 2008) y uno de los más influyentes en otros dominios cognitivos (Clough et al., 2020; Sivakolundu et al., 2020). Actualmente, se ha atribuido como causas principalmente implicadas en el detrimento de este dominio a la pérdida de funcionalidad en regiones fronto-parietales y parieto-límbicas, la atrofia talámica y en lóbulos cerebelosos, un aumento de la carga de NFL en LCR y la heterogeneidad en la SB aparentemente normal (Abel et al., 2020; Bisecco et al., 2017; Bisecco et al., 2018; Filippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018; Gaetani et al., 2020; Heesen et al., 2010; Manca et al., 2019; Moroso et al., 2017). En cuanto a la memoria, existe controversia en la literatura en cuanto a si existe un problema de consolidación o un problema de recuperación de la información. En lo que sí existe consenso es en que es uno de los dominios más afectados en la EM (Benedict et al., 2017; Ernst, 2020; Glukhovskiy et al., 2020; Grzegorski y Losy, 2017; Korakas y Tsolaki, 2016; Lovera y Kovner, 2012;

Ozakbas et al., 2018; Ruano et al., 2017; Sumowski et al., 2018). En nuestro estudio, nuevamente los resultados ponen de manifiesto la concordancia con la bibliografía, puesto que se ha encontrado un rendimiento peor en los pacientes con EM frente al grupo de sujetos normales. La curva de adquisición es inferior en el grupo de pacientes con EM frente al grupo de sujetos normales, lo que correlaciona con lo expuesto por DeLuca et al., (1994, 2013) quienes sugieren que estos pacientes precisan de un mayor número de ensayos para adquirir la información puesto que presentan un problema de aprendizaje inicial (número de palabras recordadas libremente tras una serie de ensayos consecutivos), y por Lafosse et al., (2013) que defiende esta adquisición inicial deficiente y lo atribuye a la desmielinización de los tractos de SB. En nuestro trabajo, también se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en memoria verbal a CP y a LP, siendo éstas más significativas para las variables a LP (verbal y visual, este último medido mediante la reproducción LP de la FCR). En cuanto a los procesos de recuperación, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas, puesto que es en la adquisición donde se objetivan las dificultades, contraponiéndose a aquellos estudios que defienden que el problema en el dominio mnésico en la EM se encuentra en un problema de recuperación de la información (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Bobholz et al, 2006; Grafman, Rao y Bernardin, 1991; Rao, Leo y Aubin-Faubert, 1989). En cuanto a la discriminación, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con rendimientos más pobres en discriminación en los sujetos con EM, resultados que irían en línea con publicaciones más recientes como la de Matias-Guiu et al. (2020) quienes defienden que, junto a una adquisición inicial más pobre, estos pacientes comenten un mayor número de intrusiones y, por ende, discriminan peor. El rendimiento mnésico de los pacientes con EM suele estar relacionado con un mal funcionamiento de estructuras como el tálamo,

corteza cingulada, el hipocampo, la amígdala o el fascículo uncinado (Anderson et al., 2010; Filippo, Portaccio, Mancini y Calabresi, 2018; Karavasilis et al., 2019; Keser et al., 2018; Longoni et al, 2015; Paulesu et al., 1996).

Con respecto a las habilidades visuoespaciales, en la línea con lo expuesto hasta ahora, encontramos con los pacientes con EM presentan peores rendimientos que los sujetos del grupo de sujetos normales en la tarea de orientación de líneas de Benton. Datos concordantes con los escasos trabajos publicados, como el de Marasescu, Cerezo y ALandro (2016) que asocia la afectación en este dominio con un mayor volumen de lesiones en áreas temporo-parieto-occipitales y mayor atrofia cerebral subcortical. No obstante, debemos tener en cuenta que su afectación puede estar comprometida por los problemas visuales primarios (neuritis óptica) que pueden afectar a funciones visuales de orden superior (Marasescu, Cerezo y Aladro, 2016; Vleugels et al., 2000)

En cuanto a las funciones ejecutivas, nuevamente encontramos rendimientos inferiores en el grupo de pacientes con EM frente al grupo de sujetos normales. Las diferencias en cada uno de los componentes ejecutivos evaluados en este trabajo, son estadísticamente significativas (memoria operativa, planificación, flexibilidad cognitiva, capacidad de inhibición, abstracción y fluencia verbal). Coincidiendo con el estudio llevado a cabo por Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti (2007) en el que encontraron diferencias estadísticamente significativas en funciones ejecutivas entre pacientes con EM y sujetos control, utilizando el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, la Torre de Londres y el Stroop, entre otros, en nuestro trabajo hemos obtenidos resultados similares en las mismas pruebas. Al igual que lo publicado por Chiaravalloti y DeLuca, 2008 y, en línea con Migliore et al., (2017), nuestros resultados sugieren que los pacientes con EM presentan un descenso de la fluencia verbal, una mayor comisión de errores perseverativos que los sujetos del grupo de comparación y

tienen más dificultad para ajustar su comportamiento de manera rápida y flexible a los cambios ambientales. Estos déficits ejecutivos, parecen estar relacionados con una alteración de la corteza prefrontal y sus conexiones corticales y subcorticales. (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Arnett et al., 1994; Beatty, Blanco, Hames y Wilbanks, 1995; Goita et al., 2020).

Para el tercer objetivo específico se planteó estudiar la existencia de diferencias entre los sujetos EMRR y los sujetos EMP en cuanto a rendimientos cognitivos.

Los datos obtenidos en este estudio indican diferencias significativas en todos los dominios explorados (atención, VP de la información, memoria y habilidades visuoespacial y en funciones ejecutivas), de tal forma que los sujetos con EMP presentan peores rendimientos cognitivos que los sujetos con EMRR; estos datos correlacionan con lo publicado en la literatura que sugiere la existencia de un componente patogénico neurodegenerativo y una atrofia más severa de la sustancia gris cortical en las formas progresivas (Johnen et al., 2017). El DC tiende a aumentar con el tiempo y se vuelve más severo en las formas progresivas (DeMeo et al., 2021; Johnen et al., 2017; Planche, Gibelin, Cregut, Pereira y Clavelou, 2016; Renner et al., 2020; Ruet, Deloire, Charré-Morin, Hamel y Brochet, 2013).

Analizando los dominios por separado, y centrándonos en la atención se evidencian diferencias estadísticamente significativas en atención sostenida y también en atención alternante, lo que indica que el grupo de EMRR presenta mejores rendimientos en este dominio que el grupo EMP. En cuanto a la VP de la información, los datos arrojan la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos, siendo inferior para los pacientes con EMP; del mismo modo, el análisis deja constancia de que este grupo presenta una mayor dilatación en el tiempo de inicio de las tareas y precisa de más tiempo para completar su ejecución. Las habilidades visuoespaciales también

arrojan resultados negativos para el grupo de sujetos con EMP, viéndose más afectada en función del tipo clínico. Renner et al., (2020) sugieren en su estudio que el diagnóstico de EMP aumenta la probabilidad de presentar rendimientos más bajos en VP y en MCP, y evolucionan peor en tareas que requieren funcionamiento visuoespacial, frente a la EMRR. En esta línea, y en concordancia con el trabajo de Johnen et al. (2017) los hallazgos en memoria dejan constancia de la existencia de un mejor rendimiento, aunque ligero, en tareas de RL-CP y RCI-LP en el grupo de EMRR. En cuanto a las funciones ejecutivas, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en todas de variables analizadas, a excepción de semejanzas y fluencia no A; si bien, en contra de lo que se podía esperar teniendo en cuenta la bibliografía, los sujetos con EMRR presentan un mayor nº de movimientos en la TL, más errores y respuestas perseverativas y un menor número de categorías completadas en el WCST, así como un menor nº de palabras no A, lo que indicaría un peor rendimiento en flexibilidad cognitiva en los sujetos con EMRR frente a los sujetos con EMP. De esta forma, los resultados son coincidentes con lo arrojado por la bibliografía que apoya un mayor grado de deterioro en los sujetos con EMP frente a los sujetos con EMR. La existencia de DC y su progresión se ha asociado a diferentes marcadores como la localización anatómica de la inflamación, el daño en SG, atrofia del cuerpo caloso, una disminución de la dinámica de la red neuronal por defecto (redes fronto-parietales) o por un aumento de NFL en suero. Los estudios sugieren que en la etapa inicial de DC en pacientes con EMRR puede ser explicado por el daño en la integridad de la SB, mientras que el DC en la EMP y EMRR tardía puede predecirse por el grado de atrofia (Eijlers et al., 2018).

Para el cuarto objetivo específico se planteó estudiar la influencia que la apatía puede ejercer sobre los rendimientos cognitivos del grupo de pacientes con EMRR y

EMP con apatía y el grupo de pacientes con EMRR y EMP sin apatía. Los datos obtenidos en este trabajo determinan con los pacientes con EMRR y EMP con apatía puntúan de manera inferior que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía en la mayoría de dominios explorados.

Nuestros resultados se sitúan en concordancia con la literatura que asocia la presencia de apatía con un mayor deterioro cognitivo y la describen como un factor de riesgo de conversión a demencia (Ceïde et al., 2020; Dalen et al., 2018; Johansson et al., 2020; Ma, 2020; Onike et al., 2007; Tay et al., 2020b).

En cuanto a la relación entre la presencia o no de apatía en los grupos EMRR y EMP, se encontró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, de tal forma que los sujetos con apatía y EM muestran resultados más pobres en el dominio atencional, datos concordantes con lo publicado en la literatura (Fishman et al., 2018; Vloeberghs, Opmeer, De Deyn, Engelborghs y De Roeck, 2017). Ambos, EM y apatía, comparten circuitos neuroanatómicos comunes, involucrando entre otros a los circuitos frontosubcorticales, por lo que la presencia de apatía podría explicar un mayor detrimento de la función cognitiva en estos pacientes.

Con respecto a la VP, los datos arrojan una correlación inversa que sugiere que cuanto los sujetos con EM presentan mayor apatía, obtienen un rendimiento peor en este tipo de tareas. Con respecto a las variables de la TL, no se han encontrado diferencias en cuanto al tiempo de inicio de la tarea, pero sí en el tiempo de resolución de dicha prueba, con un tiempo de resolución mayor en aquellos sujetos con apatía, lo cual respalda una peor ejecución en este dominio. Estos datos correlacionan con lo publicado por Niino et al., (2014) quienes sugieren que la apatía influye de forma negativa sobre el funcionamiento cognitivo, y en especial, sobre la VP.

Centrándonos en el dominio mnésico, los resultados arrojan diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de variables exploradas, a excepción de en la variable reconocimiento. De esta forma, los pacientes con apatía muestran una relación inversa con respecto los resultados obtenidos en el TAVEC; la curva de aprendizaje es inferior en aquellos sujetos con apatía, al igual que las variables de memoria a CP y LP y discriminación; no se encontraron diferencias en cuanto a la variable reconocimiento. La escasez de estudios que relacionen la apatía con su implicación en el rendimiento mnésico de pacientes con EM (a excepción del estudio de Figved et al. (2008) quién sugiere que los síntomas apáticos se asocian con un incremento de errores de intrusión), nos obliga a situarnos en estudios que analizan el rendimiento mnésico con la apatía en pacientes ancianos, los cuales arrojan resultados similares en cuanto a su influencia en el rendimiento mnésico (Fishman et al., 2018; Vloeberghs, Opmeer, De Deyn, Engelborghs y De Roeck, 2017); así, Dalen, Wanrooij, Charante, Brayne y Gool (2018) sugieren que la apatía puede asociar un riesgo 2 veces mayor de desarrollar demencia en pacientes con clínica de memoria.

Las habilidades visuoespaciales también se ven influenciadas por la presencia de apatía de una forma inversa en aquellos sujetos con EMRR y EMP, de tal forma que aquellos que presentan apatía muestran un peor rendimiento en la tarea que valora habilidades visuoespaciales.

En cuanto a las funciones ejecutivas, nuestros hallazgos se sitúan en la misma línea que la literatura, de tal forma que las diferencias encontradas en cada uno de los componentes ejecutivos evaluados, son estadísticamente significativos, a excepción de la prueba de dígitos inversos del WAIS y el nº de errores no perseverativos de WCST. De esta forma, nuestros resultados arrojan peores rendimientos en memoria operativa, capacidad de planificación, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, razonamiento

abstracto y fluencia verbal en el grupo de pacientes con EM y apatía. Con respecto al WCST, los sujetos con apatía consiguen completar un menor número de categorías, cometen un mayor número de errores y respuestas perseverativas, así como de errores perseverativos. Estos datos se sitúan en consonancia con el estudio de Raimo et al. (2016) que defiende que la apatía está asociada de forma significativa con la alteración de las funciones ejecutivas en la EM. La apatía ha sido considerada un síntoma conductual específico relacionado con cambios fisiopatológicos en áreas frontales (Raimo et al., 2016) asociándose a daño en los lóbulos frontales y en los circuitos frontosubcorticales, y se la ha relacionado de forma más específica con tareas que implican a las funciones ejecutivas y la motivación, lo que podría explicar una peor ejecución de los sujetos con EM en estas tareas (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Destée y Defebvre, 2009; Mole, Josephs y Prangnell, 2020; Morby, Maercker y Forstmeier, 2011; Perri et al, 2018; Zgaljardic et al., 2007).

El quinto objetivo específico se orientó en el análisis de la presencia de trastornos afectivos (ansiedad y depresión y su relación con la apatía). Para ello se analizó, inicialmente, su presencia en un grupo de pacientes con EM comparándolo con un grupo de sujetos normales mediante la prueba HAD. Los resultados son determinantes dejando constancia una mayor presencia tanto de ansiedad como de depresión en el grupo de pacientes con EM frente al grupo de sujetos normales.

Nuestros resultados están en concordancia con lo observado en otros trabajos, donde determinan que la ansiedad y la depresión son algunos de los trastornos más frecuentes entre los pacientes con EM, con tasas de prevalencia elevadas (Hanna y Stobre, 2020; Minden et al., 2013; Silveira et al., 2019); su presencia asocia mayor riesgo de DC, de suicidio, peor calidad de vida, problemas laborales y una menor adherencia al tratamiento, entre otros factores (Hanna y Strober, 2020; Prakash, Schirda,

Valentine, Crotty y Nichola, 2019); sabemos que su etiología puede ser multifactorial y que aspectos como las reacciones naturales por la incertidumbre del curso de la enfermedad o la existencia o no de factores de riesgo psicosocial, entre otros, puede actuar como variables moduladoras en cuanto a su manifestación (Boeschoten et al., 2017; Fiest et al., 2016; Silveira et al., 2019).

En cuanto al subtipo clínico y su relación con la presencia de trastornos afectivos (ansiedad y depresión) los resultados arrojan, únicamente, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable depresión (HAD depresión); de tal forma que los sujetos con EMP presentan valores superiores en depresión frente a los sujetos con EMRR, no siendo significativas en cuanto a valores de ansiedad. Nuestros resultados estarían en concordancia de forma parcial con otros estudios como el de Filippi et al (2018) y Urits et al (2019) quienes afirma que su prevalencia y gravedad son más altas en pacientes con EMP.

Una situación similar ocurre entre los sujetos con EM y apatía y EM sin apatía. En nuestros resultados se hallaron diferencias estadísticamente significativas en uno de los estados afectivos medidos a través de la HADS (ansiedad y depresión) en función de la apatía, de tal forma que la puntuación en la variable depresión es significativamente superior en los sujetos con apatía; no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la variable ansiedad. Debemos tener en cuenta que los síntomas de ambos estados (depresión y apatía) tienden a superponerse y que su discriminación como entidades distintas puede ser complicada (Ruthirakuhan, Herrmann, Vierira, Gallagher y Lanctôt, 2019; Starkstein, Mizrahi y Robinson, 2006). No obstante, la literatura aporta datos relevantes como que la depresión se asocia con un menor avance del DC frente a un mayor avance del DC con la presencia de apatía o que la depresión se asocia más con ansiedad, que la apatía (Camargo, Serpa, Jobbins, Berbetz y Sabatini, 2018; Lanctôt et

al., 2017; Levy, Cummings y Fairbanks, 1998; Ready, Mather, Santorelli y Santospago, 2016; Ruthirakuhan, Herrmann, Vierira, Gallagher y Lanctôt, 2019; Tagariello, Girardi y Amore, 2009).

Para el sexto objetivo específico, que consistía en determinar la calidad de vida de los sujetos con EM y apatía frente a los sujetos con EM sin apatía, encontramos que los sujetos con EM sin apatía tienen una peor concepción de calidad de vida que los sujetos con EM y apatía, evaluado a través del cuestionario MSQoL-54. Los sujetos con EM sin apatía perciben su situación de salud física y salud mental desde una perspectiva más negativa que los sujetos con EM con apatía.

Nuestros resultados reafirman los hallazgos de otros estudios quienes respaldan el impacto que la EM tiene en la calidad de vida de los pacientes. La EM puede llevar asociada discapacidad física, DC, fatiga, trastornos neuropsiquiátricos, como la ansiedad, depresión y apatía, impactando sobre la percepción de calidad de vida y el bienestar subjetivo (Gil, Martín, Conrad y Pérez, 2020; Maguire y Maguire, 2020; Pashazadeh et al., 2020; Santos, Sousa, Pereira y Pereira, 2019; Yalachkov et al., 2019). Con respecto a la influencia que la apatía provoca en la calidad de vida de los sujetos con EM, nuestros datos correlacionarían con los resultados obtenidos por Klevan et al., (2014) donde señala la existencia de una correlación entre apatía y los aspectos mentales y físicos del SF-36, y defiende la importancia de valorar su impacto en la EM, puesto que la cognición y los síntomas neuropsiquiátricos involucran a regiones frontales y atrofia de la SG en la EM.

Con respecto al séptimo objetivo establecido de este trabajo, consistente en determinar la influencia de la apatía sobre la sobrecarga del cuidador, encontramos valores altamente superiores para los sujetos con EM y apatía, de tal forma que los

cuidadores de sujetos con EM y apatía mostraron mayores puntuaciones de sobrecarga del cuidado valorado a través de la escala Zarit.

Nuestros datos coinciden con lo encontrado en otros trabajos centrados en pacientes principalmente con demencia (dado que no hemos encontrado trabajos que relacionen la apatía en la EM con la sobrecarga del cuidador) que analizan la presencia de apatía y la relacionan con una mayor percepción de sobrecarga en el cuidador (Chen et al., 2017; Lindt, Van Berkel y Mulder, 2020, Nobis y Husain, 2018, Tsai et al., 2021) y lo reportado por Rodriguez y Rodriguez (2020) quienes sugieren que el cuidado de personas dependientes que asocian alguna patología neuropsiquiátrica genera un mayor nivel de sobrecarga que el cuidado de personas con dependencia física.

De acuerdo con nuestros resultados, observamos que la presencia de apatía en los sujetos con EM tiene implicación en su rendimiento cognitivo y tiene influencia en la calidad de vida del paciente y en la percepción de sobrecarga por parte del cuidador; a su vez, algunos autores, han sugerido recientemente, que la presencia de apatía y su evolución en el tiempo podría considerarse como un marcador/predictor de la evolución cognitiva en el curso de la EM, por ello, sería interesante que su valoración formara parte de las exploraciones neuropsicológicas rutinarias.

CAPITULO 9.

CONCLUSIONES

Capítulo 9. CONCLUSIONES

Esta investigación tuvo como objetivo analizar la influencia de la presencia de apatía sobre el rendimiento cognitivo, los estados afectivos (ansiedad y depresión), la calidad de vida y la sobrecarga del cuidador en una muestra de sujetos con EMRR y EMP.

1. Los pacientes con EMRR y EMP presentan mayor frecuencia y severidad apatía que los sujetos sin EM.
2. El tipo clínico de EMRR y EMP no influye en la frecuencia y severidad de la apatía.
3. Los años de diagnóstico están relacionados directamente con la presencia de apatía en pacientes con EMRR y EMP; cuanto mayor son los años de diagnóstico mayor presencia de apatía en pacientes con EMRR y EMP.
4. Los pacientes con EMRR y EMP que presentan un cuadro clínico más severo medido con la EDSS presentan una mayor presencia de apatía.
5. Los pacientes con EMRR y EMP presentan peores rendimientos en tareas que evalúan atención, VP de la información, memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas que que los sujetos sin EM.
6. Los pacientes con EMRR presentan mejores rendimientos cognitivos que los sujetos con EMP en tareas de atención, VP de la información, memoria y habilidades visuoespaciales.
7. Los sujetos con EMRR y EMP presentan rendimientos similares en funciones ejecutivas, a excepción de un peor rendimiento en los sujetos con EMP en fluencia verbal.

8. Los pacientes con EMRR y EMP con apatía presentan peores rendimientos atención, VP de la información, memoria, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas que los sujetos con EMRR y EMP sin apatía.
9. Los pacientes con EMRR y EMP presentan peor situación afectiva (ansiedad y depresión) que los sujetos sin EM.
10. Los pacientes con EMP presentan más sintomatología depresiva que los pacientes con EMRR.
11. Los pacientes con EMP presentan niveles de ansiedad similares a los pacientes con EMRR.
12. Los pacientes con EMRR y EMP con apatía presentan más sintomatología depresiva que los pacientes con EMRR y EMP sin apatía.
13. Los pacientes con EMRR y EMP con apatía presentan niveles de ansiedad similares a los pacientes con EMRR y EMP sin apatía.
14. Los pacientes con EMRR y EMP sin apatía presentan peor calidad de vida que los pacientes con EMRR y EMP con apatía.
15. Los familiares con pacientes con EMRR y EMP con apatía presentan mayores niveles de sobrecarga familiar que los familiares con pacientes con EMRR y EMP.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones que deben ser consideradas:

No se establecieron fenotipos cognitivos en función de los dominios afectados y su posible relación con la apatía. No se exploró la relación de la apatía con los diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad. No se incluyeron otras variables como la pérdida del volumen cortical y de sustancia blanca observada a través de pruebas de neuroimagen y su relación con el perfil cognitivo y la apatía.

Para futuras investigaciones:

En base a estas conclusiones, los profesionales deberían considerar la importancia de valorar la presencia de apatía en sus exploraciones rutinarias debido a la implicación que ejerce sobre los rendimientos cognitivos, estados afectivos, calidad de vida y sobrecarga del cuidador.

Para comprender mejor las implicaciones de estos resultados, estudios futuros podrían abordar la evolución de la apatía una vez detectada y analizar su implicación como marcador de empeoramiento del estado cognitivo y por ende de progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

Referencias

- Abel, S., Vavasour, I., Lee, L. E., Johnson, P., Ackermans, N., Chan, J., Dvorak, A., Schabas, A., Wiggermann, V., Tam, R., Kuan, A. J., Morrow, S. A., Wilken, J., Laule, C., Rauscher, A., Bhan, V., Sayao, A. L., Devonshire, V., Li, D. K., Carruthers, R., ... Kolind, S. H. (2020). Myelin Damage in Normal Appearing White Matter Contributes to Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 30(2), 205–211. <https://doi.org/10.1111/jon.12679>
- Abel, S., Vavasour, I., Lee, L. E., Johnson, P., Ackermans, N., Chan, J., Dvorak, A., Schabas, A., Wiggermann, V., Tam, R., Kuan, A. J., Morrow, S. A., Wilken, J., Laule, C., Rauscher, A., Bhan, V., Sayao, A. L., Devonshire, V., Li, D. K., Carruthers, R., ... Kolind, S. H. (2020). Myelin Damage in Normal Appearing White Matter Contributes to Impaired Cognitive Processing Speed in Multiple Sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 30(2), 205–211. <https://doi.org/10.1111/jon.12679>
- Adler, G., & Lembach, Y. (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 265(5), 439–443. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0574-4>
- Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Medicina clinica*, 104(20), 771–776.
- Amato, M. P., Hakiki, B., Goretti, B., Rossi, F., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Roscio, M., Ghezzi, A., Guidi, L., Bartolozzi, M. L., Portaccio, E., De Stefano, N., & Italian RIS/MS Study Group (2012). Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*, 78(5), 309–314. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824528c9>
- Amato, M. P., Morra, V. B., Falautano, M., Ghezzi, A., Goretti, B., Patti, F., Riccardi, A., & Mattioli, F. (2018). Cognitive assessment in multiple sclerosis-an Italian

consensus. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(8), 1317–1324.

<https://doi.org/10.1007/s10072-018-3427-x>

Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*, 58(10), 1602–1606. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>

Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*, 58(10), 1602–1606. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>

Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Della Pina, D., Malentacchi, G., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M., Mortilla, M., Fonda, C., De Stefano, N., & TuSCIMS Study Group (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(12), 1474–1482. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>

Amato, M. P., Prestipino, E., Bellinvia, A., Niccolai, C., Razzolini, L., Pastò, L., Fratangelo, R., Tudisco, L., Fonderico, M., Mattiolo, P. L., Goretti, B., Zimatore, G. B., Losignore, N. A., Portaccio, E., & Lolli, F. (2019). Correction: Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PloS one*, 14(11), e0225494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225494>

Anderson, V. M., Fisniku, L. K., Khaleeli, Z., Summers, M. M., Penny, S. A., Altmann, D. R., Thompson, A. J., Ron, M. A., & Miller, D. H. (2010). Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS: a comparative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(9), 1083–1090. <https://doi.org/10.1177/1352458510374893>

Andravizou, A., Siokas, V., Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Aloizou, A. M., Grigoriadis, N., Kosmidis, M. H., Nasios, G., Messinis, L., Hadjigeorgiou, G., Dardiotis, E., & Peristeri, E. (2020). Clinically reliable cognitive decline in relapsing remitting multiple sclerosis: Is it the tip of the iceberg?. *Neurological research*, 42(7), 575–586. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1761175>

- Arango-Lasprilla, J. C., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple [Neuropsychological profile of multiple sclerosis]. *Psicothema*, *19*(1), 1–6.
- Arbizu-Urdiain, T., Martínez-Yélamos, A., & Casado Ruiz, V. (2002). Escalas de deterioro, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple [Impairment, disability and handicap scales in multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*, *35*(11), 1081–1093.
- 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. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200010\)22:5:1-9;FT686](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200010)22:5:1-9;FT686)
- Arneth B. (2020). Multiple Sclerosis and Smoking. *The American journal of medicine*, *133*(7), 783–788. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>
- Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Ifantopoulou, P., Zis, P., Bargiotas, P., Grigoriadis, N., & Hadjigeorgiou, G. (2020). The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple sclerosis and related disorders*, *41*, 102047. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102047>
- Audoin, B., Au Duong, M. V., Ranjeva, J. P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., & Cozzone, P. J. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human brain mapping*, *24*(3), 216–228. <https://doi.org/10.1002/hbm.20083>
- Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2017). Fatigue in multiple sclerosis - Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, *47*(2), 139–171. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.02.004>
- Aymerich, M., Guillamón, I., Perkal, H., Nos, C., Porcel, J., Berra, S., Rajmil, L., & Montalbán, X. (2006). Adaptación al español del cuestionario específico MSQOL-54 para pacientes con esclerosis múltiple [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, *21*(4), 181–187.
- Badia, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M., & Segura, A. (1999). La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones [The Spanish version of EuroQol: a description

and its applications. European Quality of Life scale]. *Medicina clinica*, 112 Suppl 1, 79–85.

- Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J., & Weiner, H. L. (2018). Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*, 97(4), 742–768.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
- Bayen, E., Papeix, C., Pradat-Diehl, P., Lubetzki, C., & Joël, M. E. (2015). Patterns of Objective and Subjective Burden of Informal Caregivers in Multiple Sclerosis. *Behavioural neurology*, 2015, 648415. <https://doi.org/10.1155/2015/648415>
- Beatty, W. W., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., & Wilbanks, S. L. (1995). Attention in multiple sclerosis: correlates of impairment on the WAIS-R Digit Span Test. *Applied neuropsychology*, 2(3-4), 139–144. <https://doi.org/10.1080/09084282.1995.9645351>
- Benedict, R. H., & Bobholz, J. H. (2007). Multiple sclerosis. *Seminars in neurology*, 27(1), 78–85. <https://doi.org/10.1055/s-2006-956758>
- Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(4), 549–558.
<https://doi.org/10.1017/s1355617706060723>
- Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., Chelune, G. J., Fisk, J. D., Langdon, D. W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N. G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S. M., & Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical neuropsychologist*, 16(3), 381–397. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.381.13859>
- Benedict, R., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Benedict, R., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J., Krupp, L. B., & Rao, S. M. (2017). Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 23(9-10), 832–842.
<https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>

- Benedict, R., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J., Krupp, L. B., & Rao, S. M. (2017). Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 23(9-10), 832–842. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>
- Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European neurology*, 57(4), 193–202. <https://doi.org/10.1159/000099158>
- Bermúdez-Morales, V., Hernández-Girón, C., Flores, J., González-Carranza, A., Madrid Marina, V., Flores-Aldana, M., & Corona, T. (2016). Relación de infección por virus de Epstein-Barr (EBV) en pacientes con esclerosis múltiple (EM), en México. *Neurología Argentina*, 8(2), 89–95. doi:10.1016/j.neuarg.2016.01.007
- Bhan, N., Rao, N., & Raj, A. (2020). Gender Differences in the Associations Between Informal Caregiving and Wellbeing in Low- and Middle-Income Countries. *Journal of women's health (2002)*, 29(10), 1328–1338. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7769>
- Biernacki, T., Sandi, D., Friczka-Nagy, Z., Kincses, Z. T., Füvesi, J., Laczkó, R., Kokas, Z., Klivényi, P., Vécsei, L., & Bencsik, K. (2020). Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. *Brain and behavior*, 10(5), e01598. <https://doi.org/10.1002/brb3.1598>
- Biseco, A., Capuano, R., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Cirillo, M., Russo, A., Altieri, M., Bonavita, S., Rocca, M. A., Filippi, M., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2021). Regional changes in thalamic shape and volume are related to cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(1), 134–138. <https://doi.org/10.1177/1352458519892552>
- Biseco, A., Rocca, M. A., Pagani, E., Mancini, L., Enzinger, C., Gallo, A., Vrenken, H., Stromillo, M. L., Copetti, M., Thomas, D. L., Fazekas, F., Tedeschi, G., Barkhof, F., Stefano, N. D., Filippi, M., & MAGNIMS Network (2015). Connectivity-based parcellation of the thalamus in multiple sclerosis and its implications for cognitive impairment: A multicenter study. *Human brain mapping*, 36(7), 2809–2825. <https://doi.org/10.1002/hbm.22809>

- Bisecco, A., Stamenova, S., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Sacco, R., Docimo, R., Esposito, S., Cirillo, M., Esposito, F., Bonavita, S., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2018). Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain imaging and behavior*, *12*(1), 20–28. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9667-6>
- Boada, M., Cejudo, J. C., Tàrraga, L., López, O. L., & Kaufer, D. (2002). Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI)* [Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, *17*(6), 317–323.
- Bobholz, J. A., Rao, S. M., Lobeck, L., Elsinger, C., Gleason, A., Kanz, J., Durgerian, S., & Maas, E. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, *67*(9), 1640–1645. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242885.71725.76>
- Boeschoten, R. E., Braamse, A., Beekman, A., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, *372*, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Boeschoten, R. E., Braamse, A., Beekman, A., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, *372*, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Adèr, H. J., Pfenning, L., Lindeboom, J., de Sonneville, L. M., Kalkers, N. F., & Polman, C. H. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *7*(4), 263–267. <https://doi.org/10.1177/135245850100700409>
- Branco, M., Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Patti, F., Chisari, C., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Bellomi, F., Simone, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2020). Correction to: Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurological sciences: official journal of the Italian*

Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 41(1), 243.
<https://doi.org/10.1007/s10072-019-04134-5>

- Briggs, F. B., & Hill, E. (2020). Estimating the prevalence of multiple sclerosis using 56.6 million electronic health records from the United States. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(14), 1948–1952.
<https://doi.org/10.1177/1352458519864681>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in neurology*, 10, 261.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
- Brodsky, H., Heffernan, M., Draper, B., Reppermund, S., Kochan, N. A., Slavin, M. J., Trollor, J. N., & Sachdev, P. S. (2012). Neuropsychiatric symptoms in older people with and without cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 31(2), 411–420. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120169>
- Buchanan, R. J., Radin, D., & Huang, C. (2011). Caregiver burden among informal caregivers assisting people with multiple sclerosis. *International journal of MS care*, 13(2), 76–83.
<https://doi.org/10.7224/1537-2073-13.2.76>
- Budhram, A., Parvathy, S., Kremenchutzky, M., & Silverman, M. (2017). Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), 628–636. <https://doi.org/10.1177/1352458516682105>
- Bufill, E., Blesa, R., Galan, I., & Dean, G. (1995). Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(5), 577–581. <https://doi.org/10.1136/jnmp.58.5.577>
- Calabrese, M., Favaretto, A., Martini, V., & Gallo, P. (2013). Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. *Prion*, 7(1), 20–27.
<https://doi.org/10.4161/pri.22580>
- Camargo, C., Serpa, R. A., Jobbins, V. A., Berbetz, F. A., & Sabatini, J. S. (2018). Differentiating Between Apathy and Depression in Patients With Parkinson Disease Dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 33(1), 30–34.
<https://doi.org/10.1177/1533317517728333>

- Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., & Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate medical journal*, 93(1097), 143–147. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134071>
- Carnero, E (2012). Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: revisión de los criterios de McDonald 2010. *Neurología Argentina*.;4(2):102–104
- Carreon-Guarnizo, E., Andreu-Reinon, E., Cerdan-Sanchez, M., Carrasco-Torres, R., Hernandez-Clares, R., Prieto-Valiente, L., Garcia-Escriba, C., Sola-Roca, A., Martinez-Andreu, M. E., Miralles Gonzalez-Conde, M. A., Martin-Fernandez, J. J., & Meca-Lallana, J. E. (2016). Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Region de Murcia [Prevalence of multiple sclerosis in the Region of Murcia]. *Revista de neurologia*, 62(9), 396–402.
- Ceïde, M. E., Warhit, A., Ayers, E. I., Kennedy, G., & Verghese, J. (2020). Apathy and the Risk of Predementia Syndromes in Community-Dwelling Older Adults. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 75(7), 1443–1450. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa063>
- Cella, D. F., Dineen, K., Arnason, B., Reder, A., Webster, K. A., karabatsos, G., Chang, C., Lloyd, S., Steward, J., & Stefoski, D. (1996). Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*, 47(1), 129–139. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.129>
- Charcot, J.M. (1877). Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpetriere. London: New Sydenham Society
- Chen, C. T., Chang, C. C., Chang, W. N., Tsai, N. W., Huang, C. C., Chang, Y. T., Wang, H. C., Kung, C. T., Su, Y. J., Lin, W. C., Cheng, B. C., Su, C. M., Hsiao, S. Y., Hsu, C. W., & Lu, C. H. (2017). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: associations with caregiver burden and treatment outcomes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 110(9), 565–570. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx077>
- Chen, J. L., Wei, L., Berezcki, D., Hans, F. J., Otsuka, T., Acuff, V., Ghersi-Egea, J. F., Patlak, C., & Fenstermacher, J. D. (1995). Nicotine raises the influx of permeable solutes across the rat blood-brain barrier with little or no capillary recruitment. *Journal*

of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 15(4), 687–698.

<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1995.85>

Chiaravalloti, N. D., Stojanovic-Radic, J., & DeLuca, J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 35(2), 180–191.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2012.760537>

Chiaravalloti, N., Hillary, F., Ricker, J., Christodoulou, C., Kalnin, A., Liu, W. C., Steffener, J., & DeLuca, J. (2005). Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using FMRI. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 27(1), 33–54. <https://doi.org/10.1080/138033990513609>

Chong, T. T., & Husain, M. (2016). The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. *Progress in brain research*, 229, 389–426.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.007>

Chung, K. K., Altmann, D., Barkhof, F., Miszkiel, K., Brex, P. A., O'Riordan, J., Ebner, M., Prados, F., Cardoso, M. J., Vercauteren, T., Ourselin, S., Thompson, A., Ciccarelli, O., & Chard, D. T. (2020). A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. *Annals of neurology*, 87(1), 63–74. <https://doi.org/10.1002/ana.25637>

Clough, M., Dobbing, J., Stankovich, J., Ternes, A., Kolbe, S., White, O. B., & Fielding, J. (2020). Cognitive processing speed deficits in multiple sclerosis: Dissociating sensorial and motor processing changes from cognitive processing speed. *Multiple sclerosis and related disorders*, 38, 101522. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101522>

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159.
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>

Comi, G., Radaelli, M., & Soelberg Sørensen, P. (2017). Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 389(10076), 1347–1356.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32388-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32388-1)

- Compston A. The story of Multiple Sclerosis. In Compston A, Ebers G, McDonald I, Lassmann H, Matthews B, Wekerle H, eds. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1999. P3-42.
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(3), 327–332. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.11.018>
- Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 4), 770–782. <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>
- Conrado Escobedo Martínez J, Orozco Gómez C, Mejía Mejía Y, Arias Pacheco RI (2020). Nivel de sobrecarga en el cuidador primario del adulto y factores predisponentes: estudio piloto. *Jóvenes en la ciencia, vol 7*.
- Correale, J., Gaitán, M. I., Ysraelit, M. C., & Fiol, M. P. (2017). Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain : a journal of neurology*, 140(3), 527–546. <https://doi.org/10.1093/brain/aww258>
- Costa Arpín, E., Naveiro Soneira, J., Lema Bouzas, M., González Quintela, A., & Prieto González, J. M. (2020). Epidemiology of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain). *Acta neurologica Scandinavica*, 142(3), 267–274. <https://doi.org/10.1111/ane.13265>
- Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Scalici, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2018). Apathy in individuals with Parkinson's disease associated with mild cognitive impairment. A neuropsychological investigation. *Neuropsychologia*, 118(Pt B), 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.016>
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(6), 772–789. <https://doi.org/10.1177/1352458516645869>
- Crabtree-Hartman E. (2018). Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurologic clinics*, 36(1), 197–218. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.015>

- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–2314.
<https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
- Damasceno, A., Pimentel-Silva, L. R., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2020). Cognitive trajectories in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal 6-year study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *26*(13), 1740–1751.
<https://doi.org/10.1177/1352458519878685>
- Damjanovic, D., Valsasina, P., Rocca, M. A., Stromillo, M. L., Gallo, A., Enzinger, C., Hulst, H. E., Rovira, A., Muhlert, N., De Stefano, N., Bisecco, A., Fazekas, F., Arévalo, M. J., Yousry, T. A., & Filippi, M. (2017). Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *38*(1), 18–24.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A4952>
- De la Peña C, Parra-Bolaños N, Bernabéu-Brotón E y Fernández-Medina J. (2020). Neuropsychological differences between types of multiple sclerosis: relapsing remitting versus primary progressive. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2020 Nov.
<https://doi.org/10.24875/rmn.20000039>.
- De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Nicolai, C., Patti, F., Chisari, C. G., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Simone, M., Viterbo, R. G., Bonacchi, R., Rocca, M. A., De Stefano, N., Filippi, M., ... Amato, M. P. (2021). Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*, *78*(4), 414–425.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4920>
- Degenhardt, A., Ramagopalan, S. V., Scalfari, A., & Ebers, G. C. (2009). Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nature reviews. Neurology*, *5*(12), 672–682. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.178>
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *16*(2), 183–189. <https://doi.org/10.1080/01688639408402629>
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulsky, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in

- multiple sclerosis?. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>
- DeLuca, J., Chiaravalloti, N. D., & Sandroff, B. M. (2020). Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 16(6), 319–332. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1>
- Dhaeze, T., Peelen, E., Hombrouck, A., Peeters, L., Van Wijmeersch, B., Lemkens, N., Lemkens, P., Somers, V., Lucas, S., Broux, B., Stinissen, P., & Hellings, N. (2015). Circulating Follicular Regulatory T Cells Are Defective in Multiple Sclerosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 195(3), 832–840. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500759>
- Di Filippo, M., Portaccio, E., Mancini, A., & Calabresi, P. (2018). Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(10), 599–609. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0053-9>
- Diaz-Olavarrieta, C., Cummings, J. L., Velazquez, J., & Garcia de la Cadena, C. (1999). Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 11(1), 51–57. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.1.51>
- D'Iorio, A., Maggi, G., Vitale, C., Trojano, L., & Santangelo, G. (2018). "Pure apathy" and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: A meta-analytic study. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 94, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.004>
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2018). *Multiple Sclerosis - a review. European Journal of Neurology*. doi:10.1111/ene.13819
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A., & Giovannoni, G. (2013). Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(8), 909–914. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>
- Dolcetti, E., Bruno, A., Guadalupi, L., Rizzo, F. R., Musella, A., Gentile, A., De Vito, F., Caioli, S., Bullitta, S., Fresegna, D., Vanni, V., Balletta, S., Sanna, K., Buttari, F.,

- Stampanoni Bassi, M., Centonze, D., & Mandolesi, G. (2020). Emerging Role of Extracellular Vesicles in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7336. <https://doi.org/10.3390/ijms21197336>
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.09.005>
- Duffy J. (2000). Apathy in neurologic disorders. *Current psychiatry reports*, 2(5), 434–439. <https://doi.org/10.1007/s11920-000-0029-z>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(16), 2391–2397. <https://doi.org/10.1002/mds.22843>
- Eijlers, A., van Geest, Q., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., Barkhof, F., Uitdehaag, B., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. (2018). Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain : a journal of neurology*, 141(9), 2605–2618. <https://doi.org/10.1093/brain/awy202>
- Eijlers, A., Wink, A. M., Meijer, K. A., Douw, L., Geurts, J., & Schoonheim, M. M. (2019). Reduced Network Dynamics on Functional MRI Signals Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Radiology*, 292(2), 449–457. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182623>
- Ernst A. (2020). Autobiographical memory and future thinking impairments in multiple sclerosis: Cognitive and neural mechanisms, functional impact and rehabilitation. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(2), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.06.006>
- Feinstein, A., Freeman, J., & Lo, A. C. (2015). Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *The Lancet. Neurology*, 14(2), 194–207. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70231-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70231-5)
- Fernández O, Aladro Y, Arroyo R, Brieva LI, Calles-Hernández MC , Carrascal P, Comabella M, Costa-Frossard L, Eichau S, García-Merino JA , Ginestal R, González I, Izquierdo

- G, Martínez-Ginés ML , Meca-Lallana JE , Mendibe-Bilbao MM , Oterino A, Prieto JM , Río J, Ramió-Torrentà Ll, Romero-Pinel L, Téllez N, Rodríguez-Antigüedad A (2020). XII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2019 (I). *Rev Neurol*;70 (10):379-390 doi: 10.33588/rn.7010.2020121
- Fernández O, Tintoré M, Saiz A , Calles-Hernández MA, Comabella M, Ramió-Torrentà Ll, Oterino A, Arnal-García C, Alandro Y, Mendibe-Bilbao MM, Meca-Lallana JC, Romero-Pinel L, Ginestal R, Martínez-Ginés ML, Arroyo R, Rodríguez-Antigüedad A (2018). Revisión de las novedades del Congreso ECTRIMS 2017, presentadas en la X Reunión Post-ECTRIMS (II). *Rev Neurol*;67:50-62:29971758.
doi.org/10.33588/rn.6702.2018193
- Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J. C., Alonso, A., Bustamante, R., Tamayo, J. A., Romero, F., Bravo, M., Luque, G., García, L., Sanchís, G., San Roman, C., Romero, M., Papais-Alvarenga, M., & de Ramon, E. (2012). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(3), 372–376. <https://doi.org/10.1177/1352458511421917>
- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Marcos-Dolado, A., García-Ramos, R., & Matías-Guiu, J. (2016). Validation of the Lille's Apathy Rating Scale in Very Mild to Moderate Dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(7), 517–527. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.09.004>
- Fiest, K. M., Walker, J. R., Bernstein, C. N., Graff, L. A., Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., Patten, S. B., Sareen, J., Bolton, J. M., Marriott, J. J., Fisk, J. D., Singer, A., Marrie, R. A., & CIHR Team Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease (2016). Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 5, 12–26.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.004>
- Figved, N., Benedict, R., Klevan, G., Myhr, K. M., Nyland, H. I., Landrø, N. I., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2008). Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms

in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(8), 1084–1090. <https://doi.org/10.1177/1352458508092262>

Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>

Filippi, M., Preziosa, P., & Rocca, M. A. (2016). Multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 135, 399–423. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00020-9>

Filippi, M., Preziosa, P., & Rocca, M. A. (2019). Brain mapping in multiple sclerosis: Lessons learned about the human brain. *NeuroImage*, 190, 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.021>

Fishman, K. N., Ashbaugh, A. R., Lanctôt, K. L., Cayley, M. L., Herrmann, N., Murray, B. J., Sicard, M., Lien, K., Sahlas, D. J., & Swartz, R. H. (2018). Apathy, not depressive symptoms, as a predictor of semantic and phonemic fluency task performance in stroke and transient ischemic attack. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 40(5), 449–461. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1371282>

Fleischer, V., Muthuraman, M., Anwar, A. R., Gonzalez-Escamilla, G., Radetz, A., Gracien, R. M., Bittner, S., Luessi, F., Meuth, S. G., Zipp, F., & Groppa, S. (2020). Continuous reorganization of cortical information flow in multiple sclerosis: A longitudinal fMRI effective connectivity study. *Scientific reports*, 10(1), 806. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57895-x>

Flores, E., Rivas, E., & Seguel, F. (2012). Nivel de sobrecarga en el desempeño del rol del cuidador familiar de adulto mayor con dependencia severa. *Ciencia y enfermería*, 18(1), 29-41. doi.org/10.4067/S0717-95532012000100004

Fontes de Gracia, S., García Gallego, C., Quintanilla, L., Rodríguez Fernández, R., Rubio de Lemus, P., & Sarría, E. (2010). Fundamentos de investigación en psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia.

Ford H. (2020). Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical medicine (London, England)*, 20(4), 380–383. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0292>

Ford, H. L., Gerry, E., Tennant, A., Whalley, D., Haigh, R., & Johnson, M. H. (2001). Developing a disease-specific quality of life measure for people with multiple

sclerosis. *Clinical rehabilitation*, 15(3), 247–258.

<https://doi.org/10.1191/026921501673658108>

Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M. A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 30(7), 789–796.

<https://doi.org/10.1080/13803390701779560>

Frías Navarro, M. D., Pascual Llobell, J., & García Pérez, J. F. (2000). Tamaño del efecto del tratamiento y significación estadística. *Psicothema*, 12(Su 2), 236-240.

Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T (2009). Epidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française [Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France]. *Rev Neurol (Paris)*;165(8-9):671–675. doi:10.1016/j.neurol.2009.04.003

Gaetani, L., Salvadori, N., Chipi, E., Gentili, L., Borrelli, A., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2021). Cognitive impairment in multiple sclerosis: lessons from cerebrospinal fluid biomarkers. *Neural regeneration research*, 16(1), 36–42. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.286949>

Gajofatto, A., Turatti, M., & Benedetti, M. D. (2017). Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(4), 393–406. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1257385>

Gallou M, Madigand M, Masse L, Morel G, Oger J, Sabouraud O (1983). Epidémiologie de la sclérose en plaques en Bretagne [Epidemiology of multiple sclerosis in Brittany]. *Presse Med.*;12(16):995–999.

García Merino, A., Ramón Ara Callizo, J., Fernández Fernández, O., Landete Pascual, L., Moral Torres, E., & Rodríguez-Antigüedad Zarrantz, A. (2017). Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 32(2), 113–119.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.026>

García-Domínguez, J. M., Martínez-Ginés, M. L., Carmona, O., Caminero, A. B., Prefasi, D., Maurino, J., Ballesteros, J., & W-IMPACT Clinical Investigators (2019). Measuring burden in caregivers of people with multiple sclerosis: psychometric properties of the

CSI questionnaire. *Patient preference and adherence*, 13, 101–106.

<https://doi.org/10.2147/PPA.S180863>

- Gharibi, T., Babaloo, Z., Hosseini, A., Marofi, F., Ebrahimi-Kalan, A., Jahandideh, S., & Baradaran, B. (2020). The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*, 160(4), 325–335. <https://doi.org/10.1111/imm.13198>
- Gil-González, I., Martín-Rodríguez, A., Conrad, R., & Pérez-San-Gregorio, M. Á. (2020). Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ open*, 10(11), e041249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249>
- Gill, T. M., & Feinstein, A. R. (1994). A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*, 272(8), 619–626.
- Giordano, A., Cimino, V., Campanella, A., Morone, G., Fusco, A., Farinotti, M., Palmisano, L., Confalonieri, P., Lugaresi, A., Grasso, M. G., Ponzio, M., Veronese, S., Patti, F., Solari, A., & PeNSAMI project (2016). Low quality of life and psychological wellbeing contrast with moderate perceived burden in carers of people with severe multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 366, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.05.016>
- Glukhovskiy, L., Brandstadter, R., Leavitt, V. M., Krieger, S., Buyukturkoglu, K., Fabian, M., Sand, I. K., Klineova, S., Riley, C. S., Lublin, F. D., Miller, A. E., & Sumowski, J. F. (2021). Hippocampal volume is more related to patient-reported memory than objective memory performance in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(4), 568–578. <https://doi.org/10.1177/1352458520922830>
- Gómez-Moreno, S. M., Cuadrado, M. L., Cruz-Orduña, I., Martínez-Acebes, E. M., Gordo-Mañas, R., Fernández-Pérez, C., & García-Ramos, R. (2020). Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment as a screening test for cognitive impairment in multiple sclerosis. Validación de la versión española de la Escala Cognitiva de Montreal (MoCA) como herramienta de cribado de deterioro cognitivo asociado a la esclerosis múltiple. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, S0213-4853(19)30149-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.006>

- Goverover, Y., Togliola, J., & DeLuca, J. (2020). The weekly calendar planning activity in multiple sclerosis: A top-down assessment of executive functions. *Neuropsychological rehabilitation*, 30(7), 1372–1387. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1584573>
- Gracia-García, P., Modrego, P., & Lobo, A. (2021). Apathy and neurocognitive correlates: review from the perspective of 'precision psychiatry'. *Current opinion in psychiatry*, 34(2), 193–198. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000677>
- Grafman, J., Rao, S., Bernardin, L., & Leo, G. J. (1991). Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 48(10), 1072–1075. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530220094025>
- Grant, M., Sun, V., Fujinami, R., Sidhu, R., Otis-Green, S., Juarez, G., Klein, L., & Ferrell, B. (2013). Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. *Oncology nursing forum*, 40(4), 337–346. <https://doi.org/10.1188/13.ONF.337-346>
- Gromisch, E. S., & Dhari, Z. (2021). Identifying Early Neuropsychological Indicators of Cognitive Involvement in Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 323–337. <https://doi.org/10.2147/NDT.S256689>
- Grytten, N., Torkildsen, Ø., & Myhr, K. M. (2015). Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta neurologica Scandinavica*, 132(199), 29–36. <https://doi.org/10.1111/ane.12428>
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the neurosciences*, 28(8), 845–860. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the neurosciences*, 28(8), 845–860. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>
- Guarnizo, Ángela; Bermúdez, Sonia; Torres, Óscar; Nassar, Andrea; Torres, Carlos (2016). Diagnóstico y evaluación de la esclerosis múltiple: lo que el radiólogo debe conocer e informar. Conceptos actuales. *Rev. colomb. radiol* ; 27(4): 4543-4555.
- Guenter, W., Bieliński, M., Bonek, R., & Borkowska, A. (2020). Neurochemical Changes in the Brain and Neuropsychiatric Symptoms in Clinically Isolated Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3909. <https://doi.org/10.3390/jcm9123909>

- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *47*(2), 421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-150146>
- Guerrero-García, J. J., Carrera-Quintanar, L., López-Roa, R. I., Márquez-Aguirre, A. L., Rojas-Mayorquín, A. E., & Ortuño-Sahagún, D. (2016). Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators of inflammation*, *2016*, 4036232. <https://doi.org/10.1155/2016/4036232>
- Guilloton, L., Camdessanche, J. P., Latombe, D., Neuschwander, P., Cantalloube, S., Thomas-Anterion, C., Mercier, B., Roggerone, S., Maucort-Boulch, D., Roche, S., Jacquin-Courtois, S., & “Cognition-MS” group of the Rhône-Alpes MS network (2020). A clinical screening tool for objective and subjective cognitive disorders in multiple sclerosis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *63*(2), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.005>
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, *3*, 74. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00074>
- Guyatt, G. H., Feeny, D. H., & Patrick, D. L. (1993). Measuring health-related quality of life. *Annals of internal medicine*, *118*(8), 622–629. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00009>
- Haas, J., Fritzsching, B., Trübswetter, P., Korporal, M., Milkova, L., Fritz, B., Vobis, D., Krammer, P. H., Suri-Payer, E., & Wildemann, B. (2007). Prevalence of newly generated naive regulatory T cells (Treg) is critical for Treg suppressive function and determines Treg dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *179*(2), 1322–1330. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.2.1322>
- Handel, A. E., Giovannoni, G., Ebers, G. C., & Ramagopalan, S. V. (2010). Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, *6*(3), 156–166. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.1>

- Hanna, M., & Strober, L. B. (2020). Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Multiple sclerosis and related disorders*, 44, 102261.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102261>
- Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Beisland, E., Borge, C. R., Engebretsen, E., Eisemann, M., Halvorsrud, L., Hanssen, T. A., Haugstvedt, A., Haugland, T., Johansen, V. A., Larsen, M. H., Løvereide, L., Løyland, B., Kvarme, L. G., Moons, P., Norekvål, T. M., ... LIVSFORSK network (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 28(10), 2641–2650. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>
- Hartung, H. P., Graf, J., Aktas, O., Mares, J., & Barnett, M. H. (2019). Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change. *Current opinion in neurology*, 32(3), 327–337.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000699>
- Hartung, H. P., Graf, J., Aktas, O., Mares, J., & Barnett, M. H. (2019). Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 - continuity and change. *Current opinion in neurology*, 32(3), 327–337.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000699>
- Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., Poettgen, J., Krieger, T., & Gold, S. M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, behavior, and immunity*, 24(7), 1148–1155.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.05.006>
- Heled, E., Aloni, R., & Achiron, A. (2021). Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal study. *Applied neuropsychology. Adult*, 28(2), 210–219. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1624260>
- Hellings, N., Raus, J., & Stinissen, P. (2006). T-cell-based immunotherapy in multiple sclerosis: induction of regulatory immune networks by T-cell vaccination. *Expert review of clinical immunology*, 2(5), 705–716.
<https://doi.org/10.1586/1744666X.2.5.705>

- Hennessey, A., Robertson, N. P., Swingler, R., & Compston, D. A. (1999). Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 246(11), 1027–1032. <https://doi.org/10.1007/s004150050508>
- Hillman L. (2013). Caregiving in multiple sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 24(4), 619–627. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2013.06.007>
- Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R., Riazi, A., & Thompson, A. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain : a journal of neurology*, 124(Pt 5), 962–973. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.962>
- Hollenbach, J. A., & Oksenberg, J. R. (2015). The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
- Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G., Spirling, S., Schierz, K., Winiecki, P., Sorbi, S., & Herholz, K. (2005). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biological psychiatry*, 57(4), 412–421. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.035>
- Houzen, H., Kondo, K., Horiuchi, K., & Niino, M. (2018). Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan. *European journal of neurology*, 25(2), 334–339. <https://doi.org/10.1111/ene.13506>
- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic clinics*, 34(4), 919–939. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
- Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(6), 3163–3166. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4410>
- Hulst, H. E., Schoonheim, M. M., Van Geest, Q., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2015). Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(13), 1705–1712. <https://doi.org/10.1177/1352458514567727>

- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(8), 470–484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Hynčicová, E., Vyhnálek, M., Kalina, A., Martinkovič, L., Nikolai, T., Lisý, J., Hort, J., Meluzínová, E., & Laczó, J. (2017). Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 264(3), 482–493. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8368-9>
- Iancheva, D., Trenova, A., Mantarova, S., & Terziyski, K. (2018). Structural and Functional MRI Techniques in Multiple Sclerosis Related Cognitive Dysfunction. *Folia medica*, 60(4), 505–511. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0031>
- Ifantopoulou, P., Artemiadis, A. K., Bakirtzis, C., Zekiou, K., Papadopoulos, T. S., Diakogiannis, I., Hadjigeorgiou, G., Grigoriadis, N., & Orologas, A. (2019). Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis--A cross-sectional study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 35, 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.027>
- Inglese, Matilde; Petracca, Maria (2018). MRI in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, (), 1–. <https://doi:10.1097/WCO.0000000000000559>
- Inojosa, H., Proschmann, U., Akgün, K., & Ziemssen, T. (2021). A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *Journal of neurology*, 268(4), 1210–1221. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
- Jacobs, B. M., Giovannoni, G., Cuzick, J., & Dobson, R. (2020). Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(11), 1281–1297. <https://doi.org/10.1177/1352458520907901>
- Jakimovski, D., Benedict, R. H., Marr, K., Gandhi, S., Bergsland, N., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2020). Lower total cerebral arterial flow contributes to cognitive performance in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(2), 201–209. <https://doi.org/10.1177/1352458518819608>

- Jamebozorgi, K., Rostami, D., Pormasoumi, H., Taghizadeh, E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2021). Epigenetic aspects of multiple sclerosis and future therapeutic options. *The International journal of neuroscience*, *131*(1), 56–64.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1732974>
- Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., van Westen, D., Mattsson, N., & Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *85*, 74–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.008>
- Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis- A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *83*, 568–578. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>
- Joly, H., Capet, N., Mondot, L., Cohen, M., Suply, C., Bresch, S., & Lebrun-Frenay, C. (2020). Thalamic atrophy correlates with dysfunctional impulsivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *44*, 102374.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102374>
- Kamińska, J., Koper, O. M., Piechal, K., & Kemonia, H. (2017). Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, *71*(0), 551–563. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3836>
- Kamm, C. P., Heldner, M. R., Vanbellingen, T., Mattle, H. P., Müri, R., & Bohlhalter, S. (2012). Limb apraxia in multiple sclerosis: prevalence and impact on manual dexterity and activities of daily living. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *93*(6), 1081–1085. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.01.008>
- Karavasilis, E., Christidi, F., Velonakis, G., Tzanetakos, D., Zalonis, I., Potagas, C., Andreadou, E., Efsthopoulos, E., Kilidireas, C., Kelekis, N., & Evdokimidis, I. (2019). Hippocampal structural and functional integrity in multiple sclerosis patients with or without memory impairment: a multimodal neuroimaging study. *Brain imaging and behavior*, *13*(4), 1049–1059. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9924-y>
- Katsari, M., Kasselimis, D. S., Giogkaraki, E., Breza, M., Evangelopoulos, M. E., Anagnostouli, M., Andreadou, E., Kilidireas, C., Hotary, A., Zalonis, I., Koutsis, G., & Potagas, C. (2020). A longitudinal study of cognitive function in multiple sclerosis: is

decline inevitable?. *Journal of neurology*, 267(5), 1464–1475.

<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09720-8>

Katsavos, S., Artemiadis, A. K., Zacharis, M., Argyrou, P., Theotoka, I., Chrysovitsanou, C., & Anagnostouli, M. (2017). Predicting caregiving status and caregivers' burden in multiple sclerosis. A short report. *Neurological research*, 39(1), 13–15.

<https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1254942>

Kenny, P., King, M. T., & Hall, J. (2014). The physical functioning and mental health of informal carers: evidence of care-giving impacts from an Australian population-based cohort. *Health & social care in the community*, 22(6), 646–659.

<https://doi.org/10.1111/hsc.12136>

Keser, Z., Hasan, K. M., Mwangi, B., Younes, K., Khayat-Khoei, M., Kamali, A., Lincoln, J. A., & Nelson, F. M. (2018). Quantitative Limbic System Mapping of Main Cognitive Domains in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 9, 132.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00132>

Khalil, M., Enzinger, C., Langkammer, C., Petrovic, K., Loitfelder, M., Tscherner, M., Jehna, M., Bachmaier, G., Wallner-Blazek, M., Ropele, S., Schmidt, R., Fuchs, S., & Fazekas, F. (2011). Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(2), 173–180.

<https://doi.org/10.1177/1352458510384009>

Kingwell, E., Zhu, F., Marrie, R. A., Fisk, J. D., Wolfson, C., Warren, S., Profetto-McGrath, J., Svenson, L. W., Jette, N., Bhan, V., Yu, B. N., Elliott, L., & Tremlett, H. (2015). High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991-2010). *Journal of neurology*, 262(10), 2352–2363. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7842-0>

Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. H., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–38.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22>

Kirsch-Darrow, L., Marsiske, M., Okun, M. S., Bauer, R., & Bowers, D. (2011). Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(6), 1058–1066.

<https://doi.org/10.1017/S1355617711001068>

- Klevan, G., Jacobsen, C. O., Aarseth, J. H., Myhr, K. M., Nyland, H., Glad, S., Lode, K., Figved, N., Larsen, J. P., & Farbu, E. (2014). Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, *129*(1), 21–26. <https://doi.org/10.1111/ane.12142>
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *8*(9), a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
- Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., Eriksson, J., MSCOI Study Group, & European Multiple Sclerosis Platform (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *23*(8), 1123–1136. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>
- Koch-Henriksen, N., Thygesen, L. C., Sørensen, P. S., & Magyari, M. (2019). Worsening of disability caused by relapses in multiple sclerosis: A different approach. *Multiple sclerosis and related disorders*, *32*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.017>
- Koopman, E., Heemskerk, M., van der Beek, A. J., & Coenen, P. (2020). Factors associated with caregiver burden among adult (19-64 years) informal caregivers - An analysis from Dutch Municipal Health Service data. *Health & social care in the community*, *28*(5), 1578–1589. <https://doi.org/10.1111/hsc.12982>
- Koopman, E., Heemskerk, M., van der Beek, A. J., & Coenen, P. (2020). Factors associated with caregiver burden among adult (19-64 years) informal caregivers - An analysis from Dutch Municipal Health Service data. *Health & social care in the community*, *28*(5), 1578–1589. <https://doi.org/10.1111/hsc.12982>
- Korakas, N., & Tsolaki, M. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *29*(2), 55–67. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000097>
- Kos, C., van Tol, M. J., Marsman, J. B., Knegtering, H., & Aleman, A. (2016). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *69*, 381–401. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.012>

- Kremenutzky, M., Rice, G. P., Baskerville, J., Wingerchuk, D. M., & Ebers, G. C. (2006). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain : a journal of neurology*, *129*(Pt 3), 584–594. <https://doi.org/10.1093/brain/awh721>
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick JP, Meier UC, Marta M, Dalla-Costa G, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N, Thouvenot E, Laffaldano P, Drenzo V, Khademi M, Piehl F, Comabella M, Sombekke M, Killestein J, Hegen H, Rauch S, D'Alfonso S, Alvarez-Cermeño JC, Kleinová P, Horáková D, Roesler R, Lauda F, Llufríu S, Avsar T, Uygunoglu U, Altintas A, Saip S, Menge T, Rajda C, Bergamaschi R, Moll N, Khalil M, Marignier R, Dujmovic I, Larsson H, Malmstrom C, Scarpini E, Fenoglio C, Wergeland S, Laroni A, Annibali V, Romano S, Martrínez AD, Carra A, Salvetti M, Uccelli A, Torkildsen Ø, Myhr KM, Galimberti D, Rejdak K, Lycke J, Frederiksen JL, Drulovic J, Confavreux C, Brassat D, Enziger C, Fuchs S, Bosca I, Pelletier J, Picard C, Colombo E, Franciotta D, Derfuss T, Lindberg Rlp, Yaldizli Ö, Vécsei L, Kiesier BC, Hartung HP, Villoslada P, Siva A; Saiz A, Tumani H, Havrdová E, Villar LM, Leone M, Barizzone N, Deisenhammer F, Teunissen C, Montalban X; Tontoré M, Olsson T, Trojano T, Lehmann S, Castelnovo G, Lapin S, Hintzen R, Kappos L, Furlan R, Martinelli V, Comi G, Ramagopalan SV y Giovannoni G (2015). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler.*;21(8):1013–1024. doi:10.1177/1352458514568827,
- Kurtzke J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*(11), 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- Lafosse, J. M., Mitchell, S. M., Corboy, J. R., & Filley, C. M. (2013). The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *19*(9), 995–1008. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000957>
- Lamargue-Hamel, D., Deloire, M., Saubusse, A., Ruet, A., Taillard, J., Philip, P., & Brochet, B. (2015). Cognitive evaluation by tasks in a virtual reality environment in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, *359*(1-2), 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.039>

- Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Zahinoor I, Marshall GA, Mortby ME, Chiadi U Onyike, Padala PR, Pilitis AM, Rosenberg Pb, Siegel E, Sultzer DL y Abraham EH. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement.* 2017;13(1):84–100.
doi:10.1016/j.jalz.2016.05.008
- Landes, A. M., Sperry, S. D., & Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(3), 342–349.
<https://doi.org/10.1176/jnp.17.3.342>
- Landes, A. M., Sperry, S. D., Strauss, M. E., & Geldmacher, D. S. (2001). Apathy in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(12), 1700–1707.
<https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49282.x>
- Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Ruck, T., Hartung, H. P., Holling, H., Meuth, S. G., & Johnen, A. (2020). Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*, 94(22), e2373–e2383.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009522>
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H. P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
- Le Heron, C., Apps, M., & Husain, M. (2018). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, 118(Pt B), 54–67.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
- Weiser M, Garibaldi G. Weiser, M., & Garibaldi, G. (2015). Quantifying motivational deficits and apathy: a review of the literature. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1060–1081.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.018>

- Le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J., & Husain, M. (2019). Brain mechanisms underlying apathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *90*(3), 302–312. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318265>
- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., & Edan, G. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, *133*(Pt 7), 1900–1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>
- Lerner, A. J., Strauss, M., & Sami, S. A. (2007). Recognizing apathy in Alzheimer's disease. *Geriatrics*, *62*(11), 14–17.
- Levy R. (2012). Apathy: a pathology of goal-directed behaviour: a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue neurologique*, *168*(8-9), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.003>
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., Paulsen, J. S., & Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *10*(3), 314–319. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.3.314>
- Levy, R., & Czernecki, V. (2006). Apathy and the basal ganglia. *Journal of neurology*, *253* Suppl 7, VII54–VII61. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7012-5>
- Lindt, N., van Berkel, J., & Mulder, B. C. (2020). Determinants of overburdening among informal carers: a systematic review. *BMC geriatrics*, *20*(1), 304. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01708-3>
- Llufriu, S., Martinez-Heras, E., Solana, E., Sola-Valls, N., Sepulveda, M., Blanco, Y., Martinez-Lapiscina, E. H., Andorra, M., Villoslada, P., Prats-Galino, A., & Saiz, A. (2016). Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, *13*, 288–296. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.026>
- Loitfelder, M., Fazekas, F., Koschutnig, K., Fuchs, S., Petrovic, K., Ropele, S., Pichler, A., Jehna, M., Langkammer, C., Schmidt, R., Neuper, C., & Enzinger, C. (2014). Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis - insights from a longitudinal fMRI study. *PloS one*, *9*(4), e93715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093715>

- Longoni, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2015). Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain structure & function*, *220*(1), 435–444. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0665-9>
- Lopes Costa, S., Gonçalves, O. F., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., Chakravarthi, R., & Almeida, J. (2016). The Temporal Dynamics of Visual Processing in Multiple Sclerosis. *Applied neuropsychology. Adult*, *23*(2), 133–140. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1020157>
- Lopez-Soley, E., Solana, E., Martínez-Heras, E., Andorra, M., Radua, J., Prats-Urbe, A., Montejo, C., Sola-Valls, N., Sepulveda, M., Pulido-Valdeolivas, I., Blanco, Y., Martinez-Lapiscina, E. H., Saiz, A., & Llufríu, S. (2020). Impact of Cognitive Reserve and Structural Connectivity on Cognitive Performance in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, *11*, 581700. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.581700>
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, *46*(4), 907–911. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>
- Lublin, F. D., Coetzee, T., Cohen, J. A., Marrie, R. A., Thompson, A. J., & International Advisory Committee on Clinical Trials in MS (2020). The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*, *94*(24), 1088–1092. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009636>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, *83*(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Lucas-Carrasco, R., Laidlaw, K., & Power, M. J. (2011). Suitability of the WHOQOL-BREF and WHOQOL-OLD for Spanish older adults. *Aging & mental health*, *15*(5), 595–604. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.548054>

- Lueken, U., Evens, R., Balzer-Geldsetzer, M., Baudrexel, S., Dodel, R., Gräber-Sultan, S., Hilker-Roggendorf, R., Kalbe, E., Kaut, O., Mollenhauer, B., Reetz, K., Schäffer, E., Schmidt, N., Schulz, J. B., Spottke, A., Witt, K., Linse, K., Storch, A., & Riedel, O. (2017). Psychometric properties of the apathy evaluation scale in patients with Parkinson's disease. *International journal of methods in psychiatric research*, 26(4), e1564. <https://doi.org/10.1002/mpr.1564>
- Lueken, U., Seidl, U., Völker, L., Schweiger, E., Kruse, A., & Schröder, J. (2007). Development of a short version of the Apathy Evaluation Scale specifically adapted for demented nursing home residents. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(5), 376–385. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180437db3>
- Ma L. (2020). Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00009>
- Manca, R., Mitolo, M., Stabile, M. R., Bevilacqua, F., Sharrack, B., & Venneri, A. (2019). Multiple brain networks support processing speed abilities of patients with multiple sclerosis. *Postgraduate medicine*, 131(7), 523–532. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663706>
- Marasescu, R., Cerezo Garcia, M., & Aladro Benito, Y. (2016). Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 31(3), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.003>
- Marcos, A., Cardila, F., Barragán, AB., Pérez, MC., Molero, MM. & Gázquez, JL. (2015). *Instrumentos para la evaluación de la sobrecarga del cuidador familiar de personas con demencia*. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, Vol. 5, Nº 2 (Págs. 281-292). doi: 10.1989/ejihpe.v5i2.119
- Marin R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *The American journal of psychiatry*, 147(1), 22–30. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22>
- Marin R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 3(3), 243–254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>

- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*, 38(2), 143–162.
[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-v](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-v)
- Marin, R. S., Firinciogullari, S., & Biedrzycki, R. C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *Journal of affective disorders*, 28(2), 117–124. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90040-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90040-q)
- Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Sola D, Aranaz J (1988). Prevalencia de la esclerosis múltiple en España [Prevalence of multiple sclerosis in Spain]. *Neurologia*. 1988;3(4):166–167.
- Martín, M., Salvado, S., Nada, S., Miji, C., Rico, JM., Lanz, P., Taussig, MI. (1996). Adaptación para nuestro medio de la Escala de sobrecarga del cuidador (Caregiver burden interview) de Zarit. *Rev Gerontol*, 6 (1996), pp. 338-346
- Massimo, L., Kales, H. C., & Kolanowski, A. (2018). State of the Science: Apathy As a Model for Investigating Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66 Suppl 1(Suppl 1), S4–S12.
<https://doi.org/10.1111/jgs.15343>
- Masuccio, F. G., Gamberini, G., Calabrese, M., & Solaro, C. (2021). Imaging and depression in multiple sclerosis: a historical perspective. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(3), 835–845. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04951-z>
- Matías-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Curiel, R. E., Delgado-Álvarez, A., Fernández-Oliveira, A., Pytel, V., Montero, P., Moreno-Ramos, T., Loewenstein, D. A., & Matías-Guiu, J. (2020). Memory Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using a Challenging Semantic Interference Task. *Frontiers in neurology*, 11, 309.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00309>
- Matías-Guiu, J. A., Sánchez-Benavides, G., Rivera-Àvila, N., Cortés-Martínez, A., Delgado-Alonso, C., Delgado-Álvarez, A., Montero, P., Pytel, V., Matías-Guiu, J., & Peña-Casanova, J. (2020). Validation of the Neuronorma battery for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 42, 102070.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102070>

- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Mariotto, S., Ferrari, S., Monaco, S., Mancinelli, C., & Capra, R. (2020). Longitudinal serum neurofilament light chain (sNfL) concentration relates to cognitive function in multiple sclerosis patients. *Journal of neurology*, 267(8), 2245–2251. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09832-1>
- McCarthy, M., Beaumont, J. G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(6), 705–718. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.007>
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50(1), 121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- McIntosh-Michaelis, S. A., Roberts, M. H., Wilkinson, S. M., Diamond, I. D., McLellan, D. L., Martin, J. P., & Spackman, A. J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *The British journal of clinical psychology*, 30(4), 333–348. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1991.tb00954.x>
- McKenzie, T., Quig, M. E., Tyry, T., Marrie, R. A., Cutter, G., Shearin, E., Johnson, K., & Simsarian, J. (2015). Care Partners and Multiple Sclerosis: Differential Effect on Men and Women. *International journal of MS care*, 17(6), 253–260. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-083>
- Meca-Lallana, J., Mendibe, M., Hernández-Clares, R., Caminero, A. B., Mallada-Frechin, J., Dávila-Gonzalez, P., Garcés-Redondo, M., Gómez, M., Millán-Pascual, J., Soriano-Hernández, G., & Amigo-Jorrín, M. (2016). Predictors of burden and depression among caregivers of relapsing-remitting MS patients in Spain: MS Feeling study. *Neurodegenerative disease management*, 6(4), 277–287. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0014>
- Menascu, S., Stern, M., Aloni, R., Kalron, A., Magalshvili, D., & Achiron, A. (2019). Assessing cognitive performance in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis and related disorders*, 32, 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.030>

- Metz L. M. (2019). Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 670–688.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000729>
- Michel L. (2018). Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, 174(6), 372–377. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.010>
- Migliore, S., Curcio, G., Couyoumdjian, A., Ghazaryan, A., Landi, D., Moffa, F., Quintiliani, L., Squitieri, F., Palmieri, M. G., Filippi, M. M., & Vernieri, F. (2018). Executive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: A task-switching protocol. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(10), 1328–1336. <https://doi.org/10.1177/1352458517719149>
- Mimpen, M., Smolders, J., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2020). Natural killer cells in multiple sclerosis: A review. *Immunology letters*, 222, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.012>
- Minden, S. L., Feinstein, A., Kalb, R. C., Miller, D., Mohr, D. C., Patten, S. B., Bever, C., Jr, Schiffer, R. B., Gronseth, G. S., Narayanaswami, P., & Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology (2014). Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(2), 174–181.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>
- Modrego, P. J., & Pina, M. A. (2003). Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *Journal of the neurological sciences*, 216(1), 89–93.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.07.007>
- Mohammad, D., Ellis, C., Rau, A., Rosenberg, P. B., Mintzer, J., Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2018). Psychometric Properties of Apathy Scales in Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 66(3), 1065–1082. <https://doi.org/10.3233/JAD-180485>
- Mohammed E. M. (2020). Environmental Influencers, MicroRNA, and Multiple Sclerosis. *Journal of central nervous system disease*, 12, 1179573519894955.
<https://doi.org/10.1177/1179573519894955>

- Mokry, L. E., Ross, S., Timpson, N. J., Sawcer, S., Davey Smith, G., & Richards, J. B. (2016). Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS medicine*, *13*(6), e1002053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002053>
- Mole, J. A., Josephs, L., & Prangnell, S. J. (2020). Impaired option generation underpins deficient reasoning in Parkinson's disease patients with apathy. *Applied neuropsychology. Adult*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1712400>
- Molyneux, G. J., McCarthy, G. M., McEniff, S., Cryan, M., & Conroy, R. M. (2008). Prevalence and predictors of carer burden and depression in carers of patients referred to an old age psychiatric service. *International psychogeriatrics*, *20*(6), 1193–1202. <https://doi.org/10.1017/S1041610208007515>
- Moretti, R., & Signori, R. (2016). Neural Correlates for Apathy: Frontal-Prefrontal and Parietal Cortical- Subcortical Circuits. *Frontiers in aging neuroscience*, *8*, 289. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00289>
- Moroso, A., Ruet, A., Lamargue-Hamel, D., Munsch, F., Deloire, M., Coupé, P., Ouallet, J. C., Planche, V., Moscufo, N., Meier, D. S., Tourdias, T., Guttmann, C. R., Dousset, V., & Brochet, B. (2017). Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *88*(2), 146–151. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313867>
- Mortby, M. E., Maercker, A., & Forstmeier, S. (2012). Apathy: a separate syndrome from depression in dementia? A critical review. *Aging clinical and experimental research*, *24*(4), 305–316. <https://doi.org/10.3275/8105>
- Mouhieddine, T. H., Darwish, H., Fawaz, L., Yamout, B., Tamim, H., & Khoury, S. J. (2015). Risk factors for multiple sclerosis and associations with anti-EBV antibody titers. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, *158*(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.03.011>
- Murray T. J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of the neurological sciences*, *277 Suppl 1*, S3–S8. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(09\)70003-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(09)70003-6)

- Murtonen, A., & Sumelahti, M. L. (2020). Multiple sclerosis prevalence in 2000 and 2010 in Western Finland. *Acta neurologica Scandinavica*, 141(4), 311–318.
<https://doi.org/10.1111/ane.13203>
- Niino, M., Mifune, N., Kohriyama, T., Mori, M., Ohashi, T., Kawachi, I., Shimizu, Y., Fukaura, H., Nakashima, I., Kusunoki, S., Miyamoto, K., Yoshida, K., Kanda, T., Nomura, K., Yamamura, T., Yoshii, F., Kira, J., Nakane, S., Yokoyama, K., Matsui, M., ... Kikuchi, S. (2014). Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 14, 3.
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-3>
- Nobis, L., & Husain, M. (2018). Apathy in Alzheimer's disease. *Current opinion in behavioral sciences*, 22, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.007>
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., Girlanda, P., Le Pira, F., Lugaresi, A., Quattrone, A., Reggio, A., Salemi, G., Savettieri, G., Tedeschi, G., Trojano, M., Valentino, P., & Caltagirone, C. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(1), 77–87.
<https://doi.org/10.1191/135248506ms1227oa>
- Novak, M., & Guest, C. (1989). Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *The Gerontologist*, 29(6), 798–803. <https://doi.org/10.1093/geront/29.6.798>.
- Novo, A. M., Batista, S., Tenente, J., Nunes, C., Macário, C., Sousa, L., & Gonçalves, F. (2016). Apathy in multiple sclerosis: gender matters. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 33, 100–104.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.038>
- Ochoa-Repáraz, J., Kirby, T. O., & Kasper, L. H. (2018). The Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(6), a029017.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029017>
- Oguru, M., Tachibana, H., Toda, K., Okuda, B., & Oka, N. (2010). Apathy and depression in Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(1), 35–41.
<https://doi.org/10.1177/0891988709351834>

- Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, *13*(1), 25–36. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
- Ontaneda D. (2019). Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *25*(3), 736–752. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000727>
- Onyike, C. U., Sheppard, J. M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Green, R. C., Steinberg, M., Welsh-Bohmer, K. A., Breitner, J. C., & Lyketsos, C. G. (2007). Epidemiology of apathy in older adults: the Cache County Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *15*(5), 365–375. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000235689.42910.0d>
- Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M. Á., Meca-Lallana, V., & Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, *10*, 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>
- Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M. Á., Meca-Lallana, V., & Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, *10*, 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>
- Oset, M., Stasiolek, M., & Matysiak, M. (2020). Cognitive Dysfunction in the Early Stages of Multiple Sclerosis-How Much and How Important?. *Current neurology and neuroscience reports*, *20*(7), 22. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01045-3>
- Ouellette, R., Bergendal, Å., Shams, S., Martola, J., Mainero, C., Kristoffersen Wiberg, M., Fredrikson, S., & Granberg, T. (2018). Lesion accumulation is predictive of long-term cognitive decline in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *21*, 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.03.002>
- Ozakbas, S., Turkoglu, R., Tamam, Y., Terzi, M., Taskapilioglu, O., Yucesan, C., Baser, H. L., Gencer, M., Akil, E., Sen, S., Turan, O. F., Sorgun, M. H., Yigit, P., & Turkes, N. (2018). Prevalence of and risk factors for cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Multi-center, controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders*, *22*, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.03.009>

- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet. Neurology*, *14*(5), 518–531. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8)
- Pashazadeh Kan, F., Hoseinipalangi, Z., Ahmadi, N., Hosseini, H., Dehnad, A., Sadat Hoseini, B., Tohidi Asl, M., & Ghashghaee, A. (2020). Global, regional and national quality of life in patients with multiple sclerosis: a global systematic review and meta-analysis. *BMJ supportive & palliative care*, bmjpcare-2020-002604. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/bmjpcare-2020-002604>
- Patsopoulos, N. A., & De Jager, P. L. (2020). Genetic and gene expression signatures in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *26*(5), 576–581. <https://doi.org/10.1177/1352458519898332>
- Paulesu, E., Perani, D., Fazio, F., Comi, G., Pozzilli, C., Martinelli, V., Filippi, M., Bettinardi, V., Sirabian, G., Passafiume, D., Anzini, A., Lenzi, G. L., Canal, N., & Fieschi, C. (1996). Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a [18F]FDG PET study. *NeuroImage*, *4*(2), 87–96. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0032>
- Pender M. P. (2011). The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *17*(4), 351–367. <https://doi.org/10.1177/1073858410381531>
- Perez-Carmona, N., Gimenez-Martinez, J., Borrego-Honrubia, C., & Sempere, A. P. (2019). Multiple sclerosis prevalence and incidence in San Vicente del Raspeig, Spain. *Multiple sclerosis and related disorders*, *33*, 78–81. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.022>
- Perpiñá-Galvañ, J., Orts-Beneito, N., Fernández-Alcántara, M., García-Sanjuán, S., García-Caro, M. P., & Cabañero-Martínez, M. J. (2019). Level of Burden and Health-Related Quality of Life in Caregivers of Palliative Care Patients. *International journal of environmental research and public health*, *16*(23), 4806. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234806>
- Perri, R., Turchetta, C. S., Caruso, G., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2018). Neuropsychological correlates of cognitive, emotional-affective and auto-activation apathy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *118*(Pt B), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.039>

- Petrikis, P., Baldouma, A., Katsanos, A. H., Konitsiotis, S., & Giannopoulos, S. (2019). Quality of Life and Emotional Strain in Caregivers of Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, *15*(1), 77–83.
<https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.1.77>
- Pflugshaupt, T., Geisseler, O., Nyffeler, T., & Linnebank, M. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Manifestation, Neuroimaging Correlates, and Treatment. *Seminars in neurology*, *36*(2), 203–211. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579696>
- Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*, *14*, 35–45.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>
- Pimontel, M. A., Kanellopoulos, D., & Gunning, F. M. (2020). Neuroanatomical Abnormalities in Older Depressed Adults With Apathy: A Systematic Review. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *33*(5), 289–303.
<https://doi.org/10.1177/0891988719882100>
- Pink, A., Stokin, G. B., Bartley, M. M., Roberts, R. O., Sochor, O., Machulda, M. M., Krell-Roesch, J., Knopman, D. S., Acosta, J. I., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Mielke, M. M., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2015). Neuropsychiatric symptoms, APOE ε4, and the risk of incident dementia: a population-based study. *Neurology*, *84*(9), 935–943.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001307>
- Pitteri, M., Dapor, C., Pisani, A. I., Castellaro, M., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., Guandalini, M., Ziccardi, S., & Calabrese, M. (2020). Executive functioning affects verbal learning process in multiple sclerosis patients: Behavioural and imaging results. *Journal of neuropsychology*, *14*(3), 384–398. <https://doi.org/10.1111/jnp.12198>
- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, *23*(2), 282–289.
<https://doi.org/10.1111/ene.12715>
- Platten, M., Martola, J., Fink, K., Ouellette, R., Piehl, F., & Granberg, T. (2020). MRI-Based Manual versus Automated Corpus Callosum Volumetric Measurements in Multiple

- Sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 30(2), 198–204. <https://doi.org/10.1111/jon.12676>
- Podda, J., Ponzio, M., Pedullà, L., Monti Bragadin, M., Battaglia, M. A., Zaratini, P., Bricchetto, G., & Tacchino, A. (2021). Predominant cognitive phenotypes in multiple sclerosis: Insights from patient-centered outcomes. *Multiple sclerosis and related disorders*, 51, 102919. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102919>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, 58(6), 840–846. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Prakash, R. S., Schirda, B., Valentine, T. R., Crotty, M., & Nicholas, J. A. (2019). Emotion dysregulation in multiple sclerosis: Impact on symptoms of depression and anxiety. *Multiple sclerosis and related disorders*, 36, 101399. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101399>
- Quaranta, D., Marra, C., Rossi, C., Gainotti, G., & Masullo, C. (2012). Different apathy profile in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a preliminary investigation. *Current gerontology and geriatrics research*, 2012, 719250. <https://doi.org/10.1155/2012/719250>
- Radakovic, R., & Abrahams, S. (2018). Multidimensional apathy: evidence from neurodegenerative disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 42–49. doi:10.1016/j.cobeha.2017.12.022
- Raimo, S., Spitaleri, D., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Apathy as a herald of cognitive changes in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(3), 363–371. <https://doi.org/10.1177/1352458519828296>

- Raimo, S., Trojano, L., Gaita, M., Spitaleri, D., & Santangelo, G. (2020). Assessing apathy in multiple sclerosis: Validation of the dimensional apathy scale and comparison with apathy evaluation scale. *Multiple sclerosis and related disorders*, 38, 101870. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101870>
- Raimo, S., Trojano, L., Spitaleri, D., Petretta, V., Grossi, D., & Santangelo, G. (2016). The relationships between apathy and executive dysfunction in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 30(6), 767–774. <https://doi.org/10.1037/neu0000279>
- Raimo, S., Trojano, L., Spitaleri, D., Petretta, V., Grossi, D., & Santangelo, G. (2014). Apathy in multiple sclerosis: a validation study of the apathy evaluation scale. *Journal of the neurological sciences*, 347(1-2), 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.027>
- Rao SM, and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990). A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. *Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin*
- Rao, S. M., Leo, G. J., & St Aubin-Faubert, P. (1989). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 11(5), 699–712. <https://doi.org/10.1080/01688638908400926>
- 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. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.685>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 161–166. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.161>
- Ready, R. E., Mather, M. A., Santorelli, G. D., & Santospago, B. P. (2016). Apathy, alexithymia, and depressive symptoms: Points of convergence and divergence. *Psychiatry research*, 244, 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.046>
- Realdon, O., Serino, S., Savazzi, F., Rossetto, F., Cipresso, P., Parsons, T. D., Cappellini, G., Mantovani, F., Mendozzi, L., Nemni, R., Riva, G., & Baglio, F. (2019). An ecological measure to screen executive functioning in MS: the Picture Interpretation Test (PIT) 360°. *Scientific reports*, 9(1), 5690. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42201-1>

- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 378(2), 169–180.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
- Renner, A., Baetge, S. J., Filser, M., Ullrich, S., Lassek, C., & Penner, I. K. (2020). Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *Journal of neuropsychology*, 14(3), 347–369.
<https://doi.org/10.1111/jnp.12202>
- Rezaei, H., Niksima, S. H., & Ghanei Gheshlagh, R. (2020). Burden of Care in Caregivers of Iranian patients with chronic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Health and quality of life outcomes*, 18(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01503-z>.
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 17(12), 1099–1105.
<https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 17(12), 1099–1105.
<https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H. J., Rasmussen, J., Robert, G., Ruthirakuhan, M., ... Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 54, 71–76.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed

diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>

Robles-Espinoza AI, Rubio-Jurado B, De la Rosa-Galván EV y Nava-Zabala AH (2016).

Generalidades y conceptos de calidad de vida en relación con los cuidados de salud. *Residente*. 2016;11(3):120-125.

Rodríguez-González, A. M., & Rodríguez-Míguez, E. (2020). A meta-analysis of the association between caregiver burden and the dependent's illness. *Journal of women & aging*, 32(2), 220–235. <https://doi.org/10.1080/08952841.2019.1700728>

Rojas, J. I., Patrucco, L., Míguez, J., Sinay, V., Cassara, F. P., Cáceres, F., Liguori, N. F., Saladino, M. L., Deri, N., Jaacks, G., Marcilla, M. P., Arrigoni, M. I., Correale, J., Fiol, M., Ysraelit, M. C., Carrá, A., Curbelo, M. C., Martínez, A., Steinberg, J., Bestoso, S., ... Cristiano, E. (2017). Gender ratio trends over time in multiple sclerosis patients from Argentina. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 38, 84–86. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.12.030>

Ribbons K, Lea R, Ribbons, K., Lea, R., Tiedeman, C., Mackenzie, L., & Lechner-Scott, J. (2017). Ongoing increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: A 50-year study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), 1063–1071. <https://doi.org/10.1177/1352458516671819>

Rosiak, K., & Zagożdżon, P. (2017). Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. Jakość życia oraz wsparcie społeczne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. *Psychiatria polska*, 51(5), 923–935. <https://doi.org/10.12740/PP/64709>

Rosso, M., & Chitnis, T. (2020). Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA neurology*, 77(2), 245–253. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4271>

Rosti-Otajärvi, E., & Hämäläinen, P. (2013). Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(1), 31–45. <https://doi.org/10.1177/1352458512439437>

Roxburgh, R. H., Seaman, S. R., Masterman, T., Hensiek, A. E., Sawcer, S. J., Vukusic, S., Achiti, I., Confavreux, C., Coustans, M., le Page, E., Edan, G., McDonnell, G. V.,

- Hawkins, S., Trojano, M., Liguori, M., Cocco, E., Marrosu, M. G., Tesser, F., Leone, M. A., Weber, A., ... Compston, D. A. (2005). Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*, *64*(7), 1144–1151. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *23*(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *23*(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Rudick, R. A., Cutter, G., & Reingold, S. (2002). The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *8*(5), 359–365. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms845oa>
- Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J., Lublin, F., Miller, A., Petkau, J., Rao, S., Reingold, S., Syndulko, K., Thompson, A., Wallenberg, J., Weinshenker, B., & Willoughby, E. (1997). Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Annals of neurology*, *42*(3), 379–382. <https://doi.org/10.1002/ana.410420318>
- Ruet, A., & Brochet, B. (2020). Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *63*(2), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.01.006>
- Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, *80*(16), 1501–1508. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf82f>
- Runmarker, B., & Andersen, O. (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain : a journal of neurology*, *116* (Pt 1), 117–134. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.117>

- Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., Vieira, D., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2019). The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 27(8), 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.02.003>
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., & Ebers, G. C. (2010). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 7), 1914–1929. <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>
- Scazzone, C., Agnello, L., Bivona, G., Lo Sasso, B., & Ciaccio, M. (2021). Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochemical genetics*, 59(1), 1–30. <https://doi.org/10.1007/s10528-020-10010-1>
- Schippling S. (2017). MRI for multiple sclerosis diagnosis and prognosis. *Neurodegenerative disease management*, 7(6s), 27–29. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0038>
- Schmidt, S., & Jöstingmeyer, P. (2019). Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 35, 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.029>
- Schoonheim, M. M., Hulst, H. E., Brandt, R. B., Strik, M., Wink, A. M., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2015). Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(8), 776–783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001285>
- Schwid, S. R., Goodman, A. D., Weinstein, A., McDermott, M. P., Johnson, K. P., & Copaxone Study Group (2007). Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *Journal of the neurological sciences*, 255(1-2), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.070>
- 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 (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(2), 187–195. <https://doi.org/10.1191/1352458506ms1258oa>

- Sepulcre, J., Masdeu, J. C., Goñi, J., Arrondo, G., Vélez de Mendizábal, N., Bejarano, B., & Villoslada, P. (2009). Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *15*(3), 337–344. <https://doi.org/10.1177/1352458508098373>
- Serafini, B., Rosicarelli, B., Veroni, C., Mazzola, G. A., & Aloisi, F. (2019). Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. *Journal of virology*, *93*(24), e00980-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00980-19>
- Shinoda, K., Matsushita, T., Nakamura, Y., Masaki, K., Sakai, S., Nomiya, H., Togao, O., Hiwatashi, A., Niino, M., Isobe, N., & Kira, J. I. (2020). Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Scientific reports*, *10*(1), 5228. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61012-3>
- Siller, N., Kuhle, J., Muthuraman, M., Barro, C., Uphaus, T., Groppa, S., Kappos, L., Zipp, F., & Bittner, S. (2019). Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *25*(5), 678–686. <https://doi.org/10.1177/1352458518765666>
- Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curral, R., & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry investigation*, *16*(12), 877–888. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0106>
- Smith, K. J., Kapoor, R., Hall, S. M., & Davies, M. (2001). Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Annals of neurology*, *49*(4), 470–476.
- Singh, S., Dallenga, T., Winkler, A., Roemer, S., Maruschak, B., Siebert, H., Brück, W., & Stadelmann, C. (2017). Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*, *14*(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0831-8>
- Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018). Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and therapy*, *7*(1), 59–85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>

- Sivakolundu, D. K., West, K. L., Zuppichini, M., Turner, M. P., Abdelkarim, D., Zhao, Y., Spence, J. S., Lu, H., Okuda, D. T., & Rypma, B. (2020). The neurovascular basis of processing speed differences in humans: A model-systems approach using multiple sclerosis. *NeuroImage*, *215*, 116812. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116812>
- Soares, J. M., Conde, R., Magalhães, R., Marques, P., Magalhães, R., Gomes, L., Gonçalves, Ó. F., Arantes, M., & Sampaio, A. (2021). Alterations in functional connectivity are associated with white matter lesions and information processing efficiency in multiple sclerosis. *Brain imaging and behavior*, *15*(1), 375–388. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00264-z>
- Soares, J. M., Conde, R., Magalhães, R., Marques, P., Magalhães, R., Gomes, L., Gonçalves, Ó. F., Arantes, M., & Sampaio, A. (2021). Alterations in functional connectivity are associated with white matter lesions and information processing efficiency in multiple sclerosis. *Brain imaging and behavior*, *15*(1), 375–388. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00264-z>
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *77*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Solaro, C., Gamberini, G., & Masuccio, F. G. (2018). Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS drugs*, *32*(2), 117–133. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
- Sombekke, M. H., Wattjes, M. P., Balk, L. J., Nielsen, J. M., Vrenken, H., Uitdehaag, B. M., Polman, C. H., & Barkhof, F. (2013). Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*, *80*(1), 69–75. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1a67>
- Stampanoni Bassi, M., Iezzi, E., Buttari, F., Gilio, L., Simonelli, I., Carbone, F., Micillo, T., De Rosa, V., Sica, F., Furlan, R., Finardi, A., Fantozzi, R., Storto, M., Bellantonio, P., Pirollo, P., Di Lemme, S., Musella, A., Mandolesi, G., Centonze, D., & Matarese, G. (2020). Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *26*(10), 1237–1246. <https://doi.org/10.1177/1352458519853473>

- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., & Brown, R. G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of neurology*, *260*(10), 2481–2490. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6989-9>
- Staquet, M., Berzon, R., Osoba, D., & Machin, D. (1996). Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, *5*(5), 496–502. <https://doi.org/10.1007/BF00540022>
- Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *79*(10), 1088–1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>
- Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *79*(10), 1088–1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>
- Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., & Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *76*(8), 1070–1074. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.052795>
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *77*(1), 8–11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *77*(1), 8–11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>
- Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., & Power, B. (2009). The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(8), 1211–1216. <https://doi.org/10.1002/mds.22577>
- Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, *158*(6), 872–877. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.872>

- Strauss, M. E., & Sperry, S. D. (2002). An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 15(3), 176–183.
- Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S., & Benedict, R. H. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(9), 1077–1084. <https://doi.org/10.1177/1352458509106615>
- Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). (1993). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2(2), 153–159.
- Stuss D, van Reekum R, Murphy K (2000). Apathy states. In: Borod J, editor. *Neuropsychology of emotion*. Oxford University Press
- Stuss DT, Van Reekum R, Murphy KJ (2000). Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod JC, editor. *The Neuropsychology of emotion*. Oxford: Oxford University Press;p. 340-63.
- Stys, P. K., & Tsutsui, S. (2019). Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-2100. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20906.1>
- Sullivan, M. J., Edgley, K., & Dehoux, E. (1990). A survey of multiple sclerosis: I. Perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Canadian Journal of Rehabilitation*, 4(2), 99–105.
- Tafti, D., Ehsan, M., & Xixis, K. L. (2020). Multiple Sclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Tagariello P, Girardi P y Amore M (2009). Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch Gerontol Geriatr.*;49(2):246–249. doi:10.1016/j.archger.2008.09.002
- Talavera Hernández, C., Flores-Aldana, M., Macías-Morales, N., Flores Rivera, J., & Hernández Girón, C. (2013). Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica.

Neurología Argentina, 5(4), 250–258. doi:10.1016/j.neuarg.2013.08.010

Tay, J., Lisiecka-Ford, D. M., Hollocks, M. J., Tuladhar, A. M., Barrick, T. R., Forster, A., O'Sullivan, M. J., Husain, M., de Leeuw, F. E., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2020). Network neuroscience of apathy in cerebrovascular disease. *Progress in neurobiology*, 188, 101785. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101785>

Testa, M. A., & Simonson, D. C. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England journal of medicine*, 334(13), 835–840. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603283341306>

Thant, T., & Yager, J. (2019). Updating Apathy: Using Research Domain Criteria to Inform Clinical Assessment and Diagnosis of Disorders of Motivation. *The Journal of nervous and mental disease*, 207(9), 707–714. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000860>

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. (1995). *Social science & medicine* (1982), 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetsee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 391(10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)

Thornton, A. E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3), 357–366. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.11.3.357>

Tintore, M., Rovira, À., Río, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arévalo, M. J., Negrotto, L., Galán, I., Vidal-Jordana, A., Castelló, J., Palavra, F., Simon, E., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple

sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 7), 1863–1874.

<https://doi.org/10.1093/brain/awv105>

Tintore, M., Rovira, À., Ríó, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arévalo, M. J., Negrotto, L., Galán, I., Vidal-Jordana, A., Castelló, J., Palavra, F., Simon, E., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 7), 1863–1874.

<https://doi.org/10.1093/brain/awv105>

Tizaoui K. (2018). Multiple sclerosis genetics: Results from meta-analyses of candidate-gene association studies. *Cytokine*, 106, 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.024>

Trapp, B. D., & Ontaneda, D. (2018). Identifying a new subtype of multiple sclerosis. *Neurodegenerative disease management*, 8(6), 367–369.

<https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0032>

Trenova, A. G., Miteva, L. D., & Stanilova, S. A. (2020). Association between TNFA, IL10 and IL18 promoter gene variants and cognitive functions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 347, 577357.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577357>

Tsai, C. F., Hwang, W. S., Lee, J. J., Wang, W. F., Huang, L. C., Huang, L. K., Lee, W. J., Sung, P. S., Liu, Y. C., Hsu, C. C., & Fuh, J. L. (2021). Predictors of caregiver burden in aged caregivers of demented older patients. *BMC geriatrics*, 21(1), 59.

<https://doi.org/10.1186/s12877-021-02007-1>

Urits, I., Adamian, L., Fiocchi, J., Hoyt, D., Ernst, C., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2019). Advances in the Understanding and Management of Chronic Pain in Multiple Sclerosis: a Comprehensive Review. *Current pain and headache reports*, 23(8), 59.

<https://doi.org/10.1007/s11916-019-0800-2>

- van Dalen, J. W., van Wanrooij, L. L., Moll van Charante, E. P., Brayne, C., van Gool, W. A., & Richard, E. (2018). Association of Apathy With Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, *75*(10), 1012–1021.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1877>
- van Dalen, J. W., van Wanrooij, L. L., Moll van Charante, E. P., Brayne, C., van Gool, W. A., & Richard, E. (2018). Association of Apathy With Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, *75*(10), 1012–1021.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1877>
- Van Kaer, L., Postoak, J. L., Wang, C., Yang, G., & Wu, L. (2019). Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE. *Cellular & molecular immunology*, *16*(6), 531–539. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0221-5>
- Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M. C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *21*(1), 83–91. <https://doi.org/10.1177/1352458514537012>
- Vercellino, M., Trebini, C., Capello, E., Mancardi, G. L., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2017). Inflammatory responses in Multiple Sclerosis normal-appearing white matter and in non-immune mediated neurological conditions with wallerian axonal degeneration: A comparative study. *Journal of neuroimmunology*, *312*, 49–58.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.004>
- Veroni, C., & Aloisi, F. (2021). The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Dialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Frontiers in immunology*, *12*, 665718.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.665718>
- Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, *4*(3), 187–206. <https://doi.org/10.1007/BF02260859>
- Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2017). Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging clinics of North America*, *27*(2), 195–204.
<https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.001>

- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., & Vandebussche, E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(4), 241–254. <https://doi.org/10.1177/135245850000600406>
- Vloeberghs, R., Opmeer, E. M., De Deyn, P. P., Engelborghs, S., & De Roeck, E. E. (2018). De relatie tussen apathie, depressie en cognitief functioneren bij patiënten met MCI en dementie [Apathy, depression and cognitive functioning in patients with MCI and dementia]. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*, 49(3), 95–102. <https://doi.org/10.1007/s12439-018-0248-6>
- Vollmer, T. L., Nair, K. V., Williams, I. M., & Alvarez, E. (2021). Multiple Sclerosis Phenotypes as a Continuum: The Role of Neurologic Reserve. *Neurology. Clinical practice*, 11(4), 342–351. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001045>
- Wasnik, S., Sharma, I., Baylink, D. J., & Tang, X. (2020). Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We?. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3102. <https://doi.org/10.3390/ijms21093102>
- Weber, E., Goverover, Y., & DeLuca, J. (2019). Beyond cognitive dysfunction: Relevance of ecological validity of neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(10), 1412–1419. <https://doi.org/10.1177/1352458519860318>
- Wegener, S., Marx, I., & Zettl, U. K. (2013). Kognitive Teilleistungsstörungen und Demenz bei Patienten mit Multipler Sklerose: Status quo und offene Fragen [Cognitive deficits and dementia in patients with multiple sclerosis: status quo and open questions]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 81(11), 639–647. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355497>
- Wildner, P., Stasiołek, M., & Matysiak, M. (2020). Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Multiple sclerosis and related disorders*, 37, 101452. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101452>
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 254 Suppl 2, II35–II42. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2010-9>

- Wintner, A., Kim, M. M., Bechis, S. K., & Kreydin, E. I. (2016). Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Seminars in neurology*, *36*(2), 219–220. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582255>
- Wongpakaran, N., van Reekum, R., Wongpakaran, T., & Clarke, D. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Annals of general psychiatry*, *6*,7. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-7>
- World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. Basic Documents. World Health Organization; 2009. pp. 1-18
- World Health Organization. Constitution. En: WHO. Basic Document Geneve WHO1948.
- World Health Organization. Quality of life Assessment. An annotated bibliography. Geneva: WHO (MNH/PSF/94.1), 1994
- Yadav, S. K., Mindur, J. E., Ito, K., & Dhib-Jalbut, S. (2015). Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, *28*(3), 206–219. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000205>
- Yalachkov, Y., Soydaş, D., Bergmann, J., Frisch, S., Behrens, M., Foerch, C., & Gehrig, J. (2019). Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *30*, 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.049>
- Yamout, B., Sahraian, M., Bohlega, S., Al-Jumah, M., Goueider, R., Dahdaleh, M., Inshasi, J., Hashem, S., Alsharoqi, I., Khoury, S., Alkhawajah, M., Koussa, S., Al Khaburi, J., Almahdawi, A., Alsaadi, T., Slassi, E., Daodi, S., Zakaria, M., & Alroughani, R. (2020). Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Multiple sclerosis and related disorders*, *37*, 101459. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101459>
- Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M., & Steiner, R. E. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, *2*(8255), 1063–1066. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91273-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91273-3)
- Zarei, M., Chandran, S., Compston, A., & Hodges, J. (2003). Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *74*(7), 872–877. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.872>

- Zarit, S. H., Reever, K. E., & Bach-Peterson, J. (1980). Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*, *20*(6), 649–655.
<https://doi.org/10.1093/geront/20.6.649>
- Zdimerova, H., Murer, A., Engelmann, C., Raykova, A., Deng, Y., Gujer, C., Rühl, J., McHugh, D., Caduff, N., Naghavian, R., Pezzino, G., Capaul, R., Zbinden, A., Ferlazzo, G., Lünemann, J. D., Martin, R., Chatterjee, B., & Münz, C. (2021). Attenuated immune control of Epstein-Barr virus in humanized mice is associated with the multiple sclerosis risk factor HLA-DR15. *European journal of immunology*, *51*(1), 64–75.
<https://doi.org/10.1002/eji.202048655>
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A. S., & Eidelberg, D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *20*(3), 184–192. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318145a6f6>
- Zhang, J., Cortese, R., De Stefano, N., & Giorgio, A. (2021). Structural and Functional Connectivity Substrates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, *12*, 671894. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.671894>
- Zhao, L., Ng, A., Chen, Q., Lam, B., Abrigo, J., Au, C., Mok, V., Wong, A., & Lau, A. Y. (2020). Impaired cognition is related to microstructural integrity in relapsing remitting multiple sclerosis. *Annals of clinical and translational neurology*, *7*(7), 1193–1203.
<https://doi.org/10.1002/acn3.51100>

ANEXOS



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI18/261

23 de octubre de 2018

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 23/10/2018, Acta Nº 18/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Presencia de apatía en pacientes con esclerosis múltiple y su relación con el rendimiento cognitivo, la calidad de vida y sobrecarga del cuidador.

Alumna: Esther Sierra Martínez

Directores: M^a Victoria Perea Bartolomé, Valentina Ladera Fernández, Jesús Martín Martínez

Versión protocolo: v1, 15/07/2018

Versión documento de información y consentimiento: v2, 17/09/2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento informado, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

HOJA INFORMATIVA

<Apatía en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Relación con los rendimientos cognitivos, la calidad de vida y la sobrecarga del cuidador >

La Universidad de Salamanca (Facultad de Psicología), en colaboración con el Hospital Universitario Miguel Servet está realizando un estudio de investigación, cuyo principal objetivo es **analizar la frecuencia de apatía** en pacientes con esclerosis múltiple. Recientemente se ha incluido la apatía como un síntoma psiquiátrico relativamente frecuente y poco investigado en la EM. Se trata de un concepto moderno dentro de las enfermedades neurodegenerativas que se asocia a disfunciones o lesiones en el córtex prefrontal y de los ganglios basales, y que es provocada por la interrupción de los circuitos frontosubcorticales. Mientras que la disfunción cognitiva está bien documentada en esta enfermedad neurológica, la apatía y otros síntomas neuropsiquiátricos han recibido menos atención. Por lo general, su valoración no suele formar parte de la exploración del estatus general de la salud del paciente con EM, aspecto que pretende estudiar la presente investigación. Entre sus objetivos se encuentra analizar la influencia de la apatía sobre los rendimientos cognitivos, los estados afectivos (ansiedad y depresión) y la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple y en la calidad de vida de sus familiares.

Dicha investigación no supondrá ningún riesgo físico para los participantes. El procedimiento consiste en la realización de una batería de pruebas neuropsicológicas de una duración aproximada de 1 hora y 15 minutos junto con unos cuestionarios que se realizarán en la sala de espera por parte del acompañante o cuidador.

Toda la información recogida será tratada de manera confidencial y analizada en conjunto para publicaciones científicas y difusión en congresos especializados. En ningún caso se publicarán sus resultados individuales ni ningún tipo de información que pudiera identificarle.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria y usted puede retirarse en cualquier momento sin tener que dar explicaciones ni sufrir ninguna penalización por ello. Al finalizar el estudio, el equipo se compromete a explicar los resultados a todos los participantes que estén interesados en conocerlos, y así lo indiquen.

Este proyecto forma parte de la tesis de la doctoranda Esther Sierra Martínez y está dirigido por la Dra. M^a Victoria Perea y tutelado por la Dra. Valentina Ladera y el Dr. Jesús Martín. Si tiene alguna duda sobre este estudio, puede hacer preguntas ahora o en cualquier momento de su participación en el nº tfno: 976 765500, Extensión 2716.

FORMILARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña., mayor de edad, de años de edad, manifiesto que he sido informado/a sobre el proyecto de investigación: **“Apatía en pacientes con Esclerosis Múltiple. Relación con los rendimientos cognitivos, la calidad de vida y la sobrecarga del cuidador”**, tesis doctoral de la doctoranda Esther Sierra Martínez y dirigido por la profesora M^a Victoria Perea Bartolomé (de la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca) en colaboración con los tutores Dra. Valentina Ladera (Universidad de Salamanca) y Dr. Jesús Martín (Jefe de sección, Hospital Universitario Miguel Servet) .

1. **He recibido suficiente información sobre el estudio.**
2. **He podido hacer todas las preguntas que he creído conveniente sobre el estudio y se me han respondido satisfactoriamente.**
3. **Comprendo que mi participación es voluntaria.**
4. **Comprendo que puedo retirarme del estudio y revocar este consentimiento:**
 - a. **Cuando quiera**
 - b. **Sin tener que dar explicaciones y sin que tenga ninguna consecuencia de ningún tipo.**

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos y sometidos a las garantías dispuestas en la ley 15/1999 de 13 de diciembre y que mis datos nunca serán transmitidos a terceras personas o instituciones.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en este estudio, para cubrir los objetivos especificados.

Firma del participante:

Firma del investigador:

Firma de la doctoranda:

Nombre y fecha:

Nombre y fecha:

Nombre y fecha:

A los efectos de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (en adelante LOPD), y el Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, de Reglamento de Medidas de Seguridad de los Ficheros Automatizados que contengan Datos de Carácter Personal, el interviniente queda informado y expresamente consiente la incorporación de sus datos a los ficheros de carácter personal de los que sea responsable la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca.

La Universidad de Salamanca garantiza que todos los datos personales y/o de sus familiares representados facilitados por el titular serán tratados con la mayor confidencialidad y en la forma y con las limitaciones previstas en la LOPD y demás normativa aplicable.

El presente consentimiento se otorga sin perjuicio de todos los derechos que le asisten en virtud de la normativa antes citada y especialmente de la posibilidad de ejercer gratuitamente los derechos de acceso a la información que nos haya facilitado y de la rectificación, cancelación y oposición en cualquier momento que lo desee.