

Curso 2005/06
HUMANIDADES Y CIENCIAS SOCIALES/14
I.S.B.N.: 84-7756-702-6

MARÍA DEL PINO SÁNCHEZ LÓPEZ

**Neuropsicología de la esclerosis múltiple:
estudio de la afectación neuropsicológica,
su relación con los parámetros de RM y evolución**

Directores

**ANTONIETA NIETO BARCO
JOSÉ BARROSO RIBAL**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonieta Nieto Barco, directora de esta Tesis, por su extraordinario talento, entusiasmo científico y maestrazgo. Por su contribución en mi formación como neuropsicóloga e investigadora y por sus interesantes y valiosas sugerencias a lo largo de la dirección de este trabajo. Su interés y constante apoyo a esta investigación ha constituido un importante estímulo para mí desde el inicio.

Al Dr. José Barroso Ribal, codirector de este estudio, a él le debo un especial agradecimiento. Por su constante apoyo, confianza y buenas orientaciones, desde el punto de vista profesional y también personal.

Al Dr. Miguel Ángel Hernández, por haberme facilitado el acceso a los pacientes incluidos en este estudio y su buena disposición a ayudar en todo momento.

Al Dr. Vicente Martín, por todas esas tardes que pasamos juntos marcando las lesiones. Gracias por tu paciencia, apoyo e inestimable ayuda. Gracias por hacer divertido un trabajo rutinario y agotador.

A la Dra. Teresa Olivares, por haberme guiado tan amablemente en mis primeros pasos dentro de la Neuropsicología y, especialmente en el campo de la Esclerosis Múltiple.

A la Dra. Tone Wollmann, por sus acertados consejos al inicio de mi andadura como doctoranda y por introducirme en el análisis cuantitativo de las RM.

Al Dr. Juan Camacho, al Dr. Gustavo Ramírez, a la Dra. Stephany Hess por su paciencia a la hora de resolver mis dudas estadísticas.

A Erika de Nóbrega e Iván Galtier, que me han ayudado con los estudios de fiabilidad del procedimiento de cuantificación de las RM. Gracias por el interés y la dedicación mostrada por este trabajo y por liberarme de algunas de mis tareas en la etapa final de esta Tesis.

A María Jesús Duarte, compañera de despacho durante todos estos años, gracias por su apoyo y ayuda cuando la he necesitado.

Al Dr. Sergio Hernández, la Dra. Rosario Santacruz, Isabel Martínez, Juan Francisco Pérez y Rut Correia, gracias por su apoyo y por el interés mostrado por este trabajo. Un especial agradecimiento a Rut, Rebeca Marrero y Yaiza Pérez por liberarme de algunas de mis responsabilidades en la fase final de redacción de este manuscrito.

A todos los pacientes y controles sanos, que participaron de forma desinteresada, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible. Gracias.

A mi familia y amigos/as. Gracias por su apoyo, ánimo y comprensión y, sobre todo por darme, todos ellos, continuadas muestras de su amor y amistad. Un agradecimiento muy especial a mis padres, por todo. A mi padre que, aunque ya no está conmigo, me ha seguido animando para que siga adelante y acabe esta Tesis. A él le dedico este trabajo.

A Luis, al que he tenido a mi lado durante los últimos años, gracias por aguantar mis malos momentos con paciencia. Gracias por tu comprensión, amor, y por tu generosidad por cederle a este trabajo parte de nuestro tiempo.

Mi gratitud y estima para todos ellos y muchos más que sin haber sido citados han hecho posible este trabajo.

Este trabajo ha sido realizado gracias a una Beca de la Comunidad Autónoma de Canarias para la realización de Tesis Doctoral. Comunidad Autónoma Canaria, convocatoria de 1998-2001.

***NEUROPSICOLOGÍA DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE:
ESTUDIO DE LA AFECTACIÓN
NEUROPSICOLÓGICA, SU
RELACIÓN CON LOS
PARÁMETROS DE RM Y
EVOLUCIÓN***

ÍNDICE

I. APARTADO TEÓRICO

1. Introducción	3
2. La Esclerosis Múltiple. Características generales	5
2.1. Etiología	5
2.2. Patogenia y Epidemiología	7
2.3. Características clínicas	8
2.4. Formas clínicas	11
2.5. Diagnóstico	13
2.6. Evolución y pronóstico	19
3. Psicopatología en la EM	20
3.1. Depresión	21
3.2. Otras Psicopatologías	24
4. Resonancia magnética en la EM	26
4.1. Características de las imágenes de RM en la EM	26
4.2. Evolución natural de los parámetros estructurales en RM en la EM	34
5. Tratamiento en la EM	36
5.1. Tipos de tratamientos	36
5.2. Ensayos clínicos. Efectos en variables clínicas y parámetros de RM	38
5.3. Ensayos clínicos. Efectos en variables emocionales	42
6. Neuropsicología en la EM	44
6.1. Patrón de disfunción cognitiva en la EM	46
6.1.1. Capacidad intelectual general	47
6.1.2. Atención, concentración y seguimiento conceptual	47
6.1.3. Velocidad de procesamiento de la información	50
6.1.4. Funciones ejecutivas y conceptualización	51
6.1.5. Lenguaje	52
6.1.6. Memoria verbal y aprendizaje	53
6.1.7. Memoria visual y aprendizaje	56
6.1.8. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	57
6.2. Relación entre rendimiento cognitivo, variables clínicas y depresión	59
6.3. Correlatos neuroanatómicos de las alteraciones cognitivas en la EM	63
6.3.1. Relación entre alteración cognitiva y medidas de neuroimagen: parámetros de atrofia	64
6.3.2. Relación entre alteración cognitiva y medidas de neuroimagen: parámetros de lesión	68
6.3.3. Relación entre alteración cognitiva y medidas de neuroimagen: neuroimagen funcional	73
6.4. Evolución del perfil neuropsicológico en la EM	74
6.4.1. Evolución natural del perfil neuropsicológico en la EM	74
6.4.2. Ensayos clínicos. Efectos en variables cognitivas	78

6.5. Evolución de la afectación neuropsicológica y resultados de neuroimagen (Estudios Longitudinales)	87
--	----

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. Planteamiento del problema y Objetivos	95
2. Método	99
2.1. Sujetos	99
2.1.1. Estudio neuropsicológico	99
2.1.2. Estudios de neuroimagen	101
2.2. Material	102
2.2.1. Pruebas neuropsicológicas	102
2.2.1.1. Descripción de las pruebas	103
2.2.1.1.1. Screening global	103
2.2.1.1.2. Estado de ánimo	105
2.2.1.1.3. Atención, concentración y velocidad de procesamiento	106
2.2.1.1.4. Funciones ejecutivas y conceptualización	112
2.2.1.1.5. Memoria declarativa y aprendizaje	115
2.2.1.1.6. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	120
2.2.1.1.7. Programación y coordinación motora	124
2.2.1.1.8. Preferencia manual	125
2.2.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	125
2.3. Procedimiento	126
2.3.1. Exploración neuropsicológica	126
2.3.2. Resonancia magnética nuclear (RMN)	128
2.3.2.1. Adquisición de las imágenes y selección de los cortes	128
2.3.2.2. Binarización y cuantificación de las imágenes	132
2.3.2.3. Fiabilidad de la técnica de binarización y cuantificación de las imágenes de RMN	137
3. Resultados	139
3.1. Exploración Neuropsicológica	139
3.1.1. Screening global: Estado cognitivo general, lenguaje y estado de ánimo	140
3.1.2. Atención, Concentración y Velocidad de Procesamiento	141
3.1.3. Funciones Ejecutivas y Conceptualización	147
3.1.4. Memoria y Aprendizaje	148
3.1.5. Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas	155
3.1.6. Programación y Coordinación Motora	158
3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	163
3.2.1. Parámetros de Atrofia Supratentorial	163
3.2.1.1. Superficie del Sistema Ventricular y Tejido Cerebral	163
3.2.1.2. Cuerpo Calloso	164
3.2.1.3. Ratio Bicaudado	164
3.2.1.4. Ancho del Tercer Ventrículo	165

3.2.1.5. Frecuencias de cambios atróficos (parámetros supratentoriales) en los pacientes	165
3.2.1.6. Relaciones entre diferentes medidas de atrofia, variables clínicas y estado de ánimo	166
3.2.2. Parámetros de Volumen Lesional Total y Regional	167
3.2.2.1. Volumen Lesional Total y Regional con la Técnica DP	168
3.2.2.2. Volumen Lesional Total y Regional con la Técnica T1	168
3.2.2.3. Relaciones entre las diferentes medidas de volumen lesional	169
3.2.2.4. Relaciones entre los diferentes parámetros de imagen, variables clínicas y estado de ánimo	170
3.3. Rendimiento en Variables Neuropsicológicas: Índice de Alteración Cognitiva	172
3.4. Índices de Alteración Cognitiva: relación entre alteración cognitiva y parámetros de RM	174
3.4.1. Atención y Velocidad de Procesamiento	174
3.4.2. Memoria y Aprendizaje	176
3.4.2.1. Memoria y Aprendizaje: Componente Espacial	177
3.4.2.2. Memoria y Aprendizaje: Componente Verbal	178
3.4.2.3. Memoria y Aprendizaje: Memoria Inmediata	179
3.4.2.4. Memoria y Aprendizaje: Memoria Tras Demora	181
3.4.3. Funciones Visoperceptivas y Visoconstructivas	182
3.4.4. Coordinación y Programación Motora	183
3.4.5. Índice Cognitivo Global	184
3.5. Resultados Neuropsicológicos Longitudinales	186
3.5.1. Resultados Longitudinales	186
3.5.1.1 Screening global: estado cognitivo general, lenguaje y estado de ánimo	186
3.5.1.2. Atención, concentración y velocidad de procesamiento	187
3.5.1.3. Funciones ejecutivas y conceptualización	188
3.5.1.4. Memoria declarativa y aprendizaje	189
3.5.1.5. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	190
3.5.1.6. Programación y coordinación motora	191
3.5.2. Resultados Longitudinales. Efectos de los tratamientos	193
3.6. Resultados longitudinales. Variables clínicas	195
3.7. Evolución de los parámetros de RM	196
3.7.1. Medidas de Atrofia	197
3.7.2. Medidas de Volumen Lesional	198
3.7.2.1. Volumen Lesional DP	198
3.7.2.2. Volumen Lesional T1	199
3.7.3. Relación entre diferentes parámetros de RM	199
3.8. Relación entre la evolución neuropsicológica y la de los parámetros de RM	200

4. Discusión	201
4.1. Perfil neuropsicológico	201
4.2. Hallazgos de neuroimagen	212
4.2.1. Parámetros de atrofia y de lesión	212
4.2.2. Relación entre los parámetros de neuroimagen y las variables clínicas	216
4.3. Relación entre los parámetros de neuroimagen y los resultados neuropsicológicos	217
4.4. Evolución neuropsicológica y clínica	225
4.5. Evolución en los parámetros de neuroimagen y relación con los cambios neuropsicológicos	230
III. CONCLUSIONES	237
IV. BIBLIOGRAFÍA	243
V. ANEXOS	
Anexo 1. Divisiones neuroanatómicas en imágenes de RM	295
Anexo 2. Análisis de fiabilidad del método de cuantificación de RM: diferencias de medias entre los ensayos	309
Anexo 3. Análisis factoriales: variables neuropsicológicas	313
Anexo 4. Correlaciones entre los parámetros de RM (Atrofia), variables clínicas y demográficas, y estado de ánimo (BDI)	323
Anexo 5. Volumen lesional total y regional con DP y T1	327
Anexo 6. Correlaciones entre volúmenes de lesiones regionales entre DP y T1	333
Anexo 7. Correlaciones entre volúmenes de lesiones totales y regionales con la técnica DP y con T1	339
Anexo 8. Correlaciones entre volúmenes de lesiones totales y regionales con DP y T1, variables clínicas y estado de ánimo	345
Anexo 9. Puntos de corte, según el percentil 95 del grupo control para cada uno de los índices cognitivos calculados	351
Anexo 10. Evolución en el volumen lesional en DP. Muestra total de pacientes. Pacientes tratados y no tratados con interferones	355
Anexo 11. Evolución en el volumen lesional en T1. Muestra total de pacientes. Pacientes tratados y no tratados con interferones	363

ÍNDICE DE TABLAS

1.	Criterios diagnósticos para la EM (Poser et al., 1983; Poser y Brinar, 2001)	14
2.	Criterios diagnósticos de Thompson et al. (2000)	15
3.	Criterios diagnósticos de McDonald et al. (2001)	16
4.	Diagnóstico diferencial de la EM	19
5.	Parámetros de neuroimagen utilizados para calcular el grado de atrofia o lesión en la EM	64
6.	Estudios sobre la eficacia de los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa en las funciones cognitivas en la EM	83
7.	Estudios sobre la eficacia de tratamientos sintomáticos en las funciones cognitivas en la EM	84
8.	Estudios de los efectos cognitivos de fármacos que modifican el curso evolutivo de la EM	85
9.	Características de los sujetos del estudio neuropsicológico	99
10.	Características demográficas de los sujetos del estudio de RM	101
11.	Orden de administración del protocolo de pruebas neuropsicológicas	127
12.	Características de las imágenes procesadas y parámetros de cuantificación	129
13.	Número de pacientes empleados para medir los diferentes parámetros de RM en la LB y en el seguimiento	131
14.	RM: análisis de fiabilidad del método de cuantificación. Correlaciones	137
15.	Escalas generales del estado cognitivo, comprensión y denominación lingüísticas, vocabulario	140
16.	Inventario de Depresión de Beck (<i>BDI</i>)	141
17.	Ejecución de pacientes y controles en el Test de la A	141
18.	Test de Dígitos (<i>WMS-R</i>)	142
19.	Test de Span Visual (<i>WMS-R</i>)	143
20.	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	143
21.	<i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i> . Presentación 3 seg.	144
22.	Prueba de Tracking Verbal	144
23.	Test de Stroop	145
24.	Tareas de tiempos de reacción simple y con interferencia (<i>PC-Vienna System</i>)	146
25.	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (<i>WCST</i>)	147
26.	Test de Fluidez Verbal ante consignas fonéticas y semánticas	148
27.	Test de Memoria Lógica (<i>WMS-R</i>)	148
28.	Test de Aprendizaje Verbal de California (<i>CVLT</i>): aprendizaje y recuerdo espontáneo	150
29.	Test de Aprendizaje Verbal de California (<i>CVLT</i>): recuerdo con demora dirigido	151
30.	Test de Aprendizaje Verbal de California (<i>CVLT</i>): índices de interferencia	152
31.	Test de Retención Visual (<i>VRT</i>)	152
32.	<i>Spatial Recall Test (7/24 SRT)</i>	153
33.	<i>Spatial Recall Test (7/24 SRT)</i> : índices de interferencia	154
34.	Test de Reproducción Visual (<i>WMS-R</i>): recuerdo inmediato/demora	154

35.	Test de Orientación de Líneas (<i>JLOT</i>)	155
36.	Test de Reconocimiento de Caras (<i>FRT</i>)	156
37.	Test de Organización Visual (<i>HVOT</i>)	156
38.	Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-R</i>): puntuación total	157
39.	Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-R</i>): puntuación en diseños de cuatro y de nueve cubos	157
40.	Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-R</i>): tiempo total en los diseños de cuatro y nueve cubos	158
41.	Tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma)	159
42.	Tareas de Tapping (<i>PC-Vienna System</i>)	159
43.	Tarea de Insertar Clavijas (<i>PC-Vienna System</i>)	160
44.	Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes muestran un deterioro del rendimiento	162
45.	Resonancia magnética: atrofia cortical y dilatación ventricular	164
46.	Resonancia magnética: atrofia del cuerpo caloso	164
47.	Resonancia magnética: ratio bicaudado	165
48.	Resonancia magnética: atrofia del tercer ventrículo	165
49.	Resonancia magnética: frecuencia de la presencia de atrofia supratentorial	166
50.	Resonancia magnética: correlaciones significativas entre los diferentes parámetros de atrofia	167
51.	Resonancia magnética: correlaciones significativas entre las diferentes medidas de volumen lesional	170
52.	Resonancia magnética: correlaciones significativas entre los parámetros de atrofia y las medidas de volumen lesional	171
53.	Índices de alteración cognitiva: pruebas consideradas	172
54.	Índices de alteración cognitiva: porcentajes de alteración en las funciones estudiadas en pacientes con EM	173
55.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Atención y VP	175
56.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la Atención y VP	175
57.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Memoria y Aprendizaje	176
58.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de Memoria y Aprendizaje	176
59.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Memoria Espacial	177
60.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la Memoria Espacial	178
61.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Memoria Verbal	179
62.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la Memoria Verbal	179
63.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Memoria Inmediata	180
64.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la Memoria Inmediata	180

65.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Memoria tras Demora	181
66.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la Memoria tras Demora	182
67.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en las Funciones Visoperceptivas y Visoconstructivas	182
68.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Coordinación y Programación Motoras	183
69.	Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de Coordinación y Programación Motoras	184
70.	Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Índice Cognitivo Global	185
71.	Datos de neuroimagen de los pacientes con alteración Cognitiva Global y pacientes con rendimiento normal	185
72.	Escalas generales del estado cognitivo, comprensión y denominación lingüísticas y vocabulario. Cambios después de un año	187
73.	Resultados en pruebas de atención, concentración y velocidad de procesamiento. Cambios después de un año	188
74.	Resultados en pruebas que evalúan funciones ejecutivas y conceptualización. Cambios después de un año	189
75.	Resultados en memoria declarativa y aprendizaje. Cambios después de un año	190
76.	Resultados en pruebas que evalúan las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visconstructivas. Cambios después de un año	190
77.	Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes y controles muestran diferencias significativas entre la primera y la segunda exploración	192
78.	Variables neuropsicológicas. Cambios después de un año en grupo tratado y no tratado con interferones	194
79.	Evolución en la escala de disfunción neurológica (EEDA)	195
80.	Evolución en las puntuaciones en el Inventario del estado de ánimo (BDI)	196
81.	Evolución en los parámetros de atrofia. Muestra total de pacientes	197
82.	Evolución en los parámetros de atrofia. Pacientes tratados y no tratados con interferones	198
83.	Evolución en el volumen lesional temporal en DP	198

ÍNDICE DE FIGURAS

1.	Esquema gráfico de los distintos cursos clínicos	13
2.	Lesiones desmielinizantes múltiples y de pequeño tamaño (izquierda) y de gran tamaño por confluencia lesional (derecha), observables en imágenes por resonancia magnética de pacientes con esclerosis múltiple	27
3.	Lesiones desmielinizantes típicas de EM, en sustancia blanca periventricular, sustancia blanca yuxtacortical y parénquima infratentorial (marcadas con flechas). Imágenes potenciadas en DP	28
4.	Lesiones desmielinizantes de EM en el parénquima infratentorial	29
5.	Imágenes contiguas de RM potenciadas en T1, donde se aprecian lesiones hipointensas o “black holes” de un paciente con EM	30
6.	Imágenes potenciadas en T1 con administración de Gadolinio en las que se muestran lesiones activas	31
7.	Imágenes de RM de pacientes con EM en las que se aprecia atrofia ventricular (ventrículos laterales y tercer ventrículo) y de cuerpo caloso	31
8.	Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982)	108
9.	Test de Stroop (Golden, 1978)	111
10.	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST; Heaton, 1981)	113
11.	7/24 Spatial Recall Test (7/24 SRT) (Barbizet y Cany, 1968)	119
12.	Test de Orientación de Líneas (JLOT; Benton et al, 1983)	121
13.	Test de Organización Visual (HVOT; Hooper, 1983)	123
14.	Cuantificación de la atrofia supratentorial. Sistema ventricular. Cortes transversales supratentoriales 1 (a, d, g), 2 (b, e, h) y 3 (c, f, i). Segmentación del intracráneo (a, b, c), tejido cerebral (d, e, f) y ventrículos (g, h, i)	133
15.	Cuantificación de la atrofia supratentorial. Segmentación del cuerpo caloso. a) corte sagital medial de un paciente con EM y b) segmentación del cuerpo caloso	133
16.	Cuantificación de la atrofia supratentorial. Cálculo ratio bicaudado: distancia mínima entre caudados (línea continua) dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel (línea discontinua)	134
17.	Cuantificación de la atrofia supratentorial. Cálculo ancho tercer ventrículo	134
18.	Cuantificación del volumen de lesiones en imágenes potenciadas en DP. a) cortes axiales potenciados en DP (cuadro superior) y b) segmentación de lesiones en cada uno de los cortes para el cálculo de volumen lesional estimado (cuadro inferior)	136
19.	Distribución de pacientes según las puntuaciones en el BDI	141
20.	Test de Stroop: aciertos en las 3 láminas	145
21.	Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT): aprendizaje y recuerdo espontáneo	150
22.	Resonancia magnética: porcentajes de volumen lesional DP de cada región con respecto al total	168
23.	Resonancia magnética: porcentajes de volumen lesional en T1 de cada región con respecto al total	169

I. APARTADO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

A pesar del gran número de publicaciones que existen sobre la EM, que nos pueden hacer pensar que todo se sabe sobre este tema, permanecen aún muchos interrogantes sobre las causas de esta enfermedad, sus correlatos clínicos-patológicos, el curso evolutivo y los factores pronósticos, etc. Los resultados publicados se caracterizan por una importante variabilidad y en ocasiones, resultan incluso contradictorios. El estudio de la afectación cognitiva es uno de los campos en los que más claramente se aprecia el problema de los resultados inconsistentes. Una de las razones de esta inconsistencia es la propia dificultad de abordar el estudio de una patología tan heterogénea. Otra razón es el empleo de metodologías muy diversas y la no diferenciación de los resultados en función de las características de las muestras de estudio.

Si determinar los posibles déficit cognitivos de la EM no esta siendo tarea fácil, intentar establecer las bases neuroanatómicas de esta disfunción cognitiva podría parecer un planteamiento inabordable. Sin embargo, la relevancia clínica y básica del establecimiento de estas relaciones, ha despertado el interés de muchos grupos de investigación. Y en esta línea se sitúa nuestro trabajo. Para superar algunos de los problemas que hemos comentado, hemos optado por seleccionar una muestra homogénea en cuanto a sus características clínicas, realizar un estudio en profundidad de sus alteraciones cognitivas y analizar su patología cerebral utilizando diversos indicadores. Concretamente, pretendemos determinar el perfil neuropsicológico en una muestra de EM con curso remitente-recurrente, de corta duración de la enfermedad y leve discapacidad neurológica, definido a través de la administración de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, así como establecer las relaciones existentes entre este perfil neuropsicológico y la afectación morfológica evidenciada en RM. Por otra parte, también pretendemos estudiar la evolución conjunta del perfil neuropsicológico y de los parámetros de neuroimagen desde una perspectiva multiparamétrica, esto es, incluyendo diferentes parámetros de atrofia y carga lesional, que reflejen distintos componentes de la enfermedad.

En la primera parte del trabajo, se describen las características de la EM, los déficit cognitivos hallados y su relación con la neuroimagen, así como su evolución. La segunda parte de este trabajo, que recoge el tratamiento empírico, se inicia con el planteamiento del problema a tratar. A continuación, se describe la metodología seguida, se presentan los resultados y se discuten las aportaciones más relevantes. Finalmente, se presentan las principales conclusiones que se derivan del presente estudio.

2. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. CARACTERÍSTICAS GENERALES

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del Sistema Nervioso Central siendo la causa más común de discapacidad neurológica entre adultos jóvenes. La enfermedad se manifiesta con desmielinización inflamatoria aguda focal y pérdida axonal con limitada remielinización, culminando en placas escleróticas multifocales crónicas, a las que la enfermedad debe su nombre.

2.1. ETIOLOGÍA

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

La evidencia de que los factores genéticos juegan un importante papel en el desarrollo de la EM se basa en el mayor riesgo de afectación de varios miembros de una misma familia (Sadovnick et al., 1988), la mayor concordancia en gemelos monocigóticos que dicigóticos (Ebers et al., 1986; Sadovnick et al., 1993a; Sadovnick, 2002) y la resistencia a la enfermedad que muestran diferentes grupos raciales (Caminero et al., 1995; Granieri, 1996).

Numerosos estudios de genética molecular han perseguido el objetivo de identificar el gen responsable de la predisposición genética a padecer la EM. Los genes del sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) han sido confirmados en repetidas ocasiones como marcadores genéticos de esta predisposición (Hauser et al., 1989; Haegert et al., 1993; Allen et al., 1994; Coraddu et al., 1998; Uría, 2000; Keegan y Noseworthy et al., 2002). El sistema HLA es un sistema genético complejo, formado por una agrupación de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Los productos de los genes HLA son

antígenos glicoproteicos que se encuentran en las membranas de las células y determinan la especificidad del reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T.

En general, se asume que la contribución de los genes del sistema HLA a la susceptibilidad de padecer EM es sólo parcial, pues la presencia de estos genes no es suficiente ni indispensable para padecer EM (Oksenberg y Hauser 1997; Compston et al., 1998; Haines et al., 1998). Un factor que puede estar mediando en la relación entre el sistema HLA y la EM es el curso crónico de la enfermedad (Madigand et al., 1982; Meyer-Rienecker et al., 1982; Olerup et al., 1989).

Otros resultados apoyan la hipótesis de la importancia de los factores ambientales en el origen de la EM: a) la susceptibilidad a la EM puede modificarse por la emigración en edades críticas, en particular en torno a la pubertad (Kurtzke et al., 1970; Alter et al., 1971); b) la prevalencia de la EM varía en diferentes zonas geográficas (Kurtzke, 1983; Brassington y Marsh, 1998; Granieri et al., 2001; Steiner et al., 2001); c) la incidencia ha cambiado en periodos cortos de tiempo y se han descrito focos y epidemias de EM (Kurtzke y Hyllested, 1988) y d) la susceptibilidad en la descendencia de los emigrantes difiere de la de sus progenitores (Dean y Elian, 1997). Todos estos datos apoyan la hipótesis ambiental (McDonald, 1986; Fernández, 2000).

Diferentes estudios han investigado la relación entre infección y EM. Hasta la fecha algunas bacterias y virus se han asociado a la EM (Steiner et al., 2001). Recientemente, se han dado a conocer resultados de estudios con la bacteria *Chlamydia pneumoniae* y el virus 6 del herpes humano (HHV-6), los cuales son controvertidos (Swanborg et al., 2003).

En cuanto a la relación entre los factores genéticos y ambientales, algunos autores concluyen que los factores genéticos tienen una mayor importancia en el desarrollo de la enfermedad en comparación con los ambientales (Poser, 1994; Noseworthy et al., 2000; Lutton et al., 2004).

2.2. PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de infiltrados focales de linfocitos T y macrófagos que conducen a la desmielinización, a lesión axonal de grado variable y a la pérdida de función neurológica (Prineas y Raine, 1976; Prineas, 1975; Adams et al., 1989; Luchinetti et al., 1996). En concreto, el proceso patogénico se ha descrito como una rotura temporal inespecífica de la barrera hematoencefálica asociada a la inflamación, en la que la mielina aparece como el objetivo primario de la reacción autoinmune (McDonald, 1994). El infiltrado inflamatorio está compuesto principalmente de macrófagos, microglía, células T y B, que unido a la intensa reacción de los astrocitos conduce a la aparición de la placa (Brück et al., 2002). Sin embargo, el mecanismo preciso por el que se produce la destrucción de la mielina no se conoce. Las placas pueden aparecer distribuidas por todo el SNC, aunque frecuentemente se localizan en la zona periventricular. Otras zonas que se han identificado como preferentes y que provocan una clínica evidente son el nervio óptico, el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal (Trapp et al., 1998). El tamaño de las lesiones puede variar, aunque en general no son mayores de 2 centímetros.

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

Epidemiología

La prevalencia de la EM varía considerablemente en las diferentes áreas geográficas del mundo (Kurtzke, 1975), explicándose estas variaciones tanto por causas ambientales como genéticas, de forma que la prevalencia aumentaría conforme nos alejáramos del ecuador. Las zonas de alto riesgo presentarían tasas superiores a 30 casos

por 100.000 habitantes, y abarcarían a Norteamérica, Centro y Norte de Europa, así como el Sur de Australia y Nueva Zelanda. Las zonas de prevalencia intermedia (5 y 30 casos por 100.000 habitantes) englobarían a Europa Mediterránea, Sur de Estados Unidos y Norte de Australia y Nueva Zelanda. Los países asiáticos, África y Latinoamérica serían zonas de bajo riesgo, con prevalencias inferiores a 5 casos por 100.000 habitantes. España se presenta como una zona de prevalencia intermedia, aunque las últimas investigaciones realizadas obtienen prevalencias más altas llegando a cifras entre 40 y 60 casos por cada 100.000 habitantes (Mallada, 1999).

Más recientemente, Pugliati et al. (2002), hacen un intento por redefinir el patrón de la distribución geográfica en la EM, y discuten la relación prevalencia-latitud postulada en estudios previos. La distribución geográfica de EM estaría más determinada por la distinta susceptibilidad racial que por la latitud.

La EM es más común entre las mujeres; la relación con el sexo masculino se sitúa alrededor de dos mujeres afectas por cada hombre (Ratio 2:1) (Baum y Rothschild, 1981; Sadovnick y Ebers, 1993b). En algunos estudios no se encuentra esta diferencia en las formas primariamente progresivas (Baum y Rothschild, 1981; Rice et al., 2002), o se invierte (Ratio hombre/mujer 1,3:1) (Dujmovic et al., 2004), lo cual podría explicarse por la implicación en este curso de la enfermedad de otros procesos además de los inflamatorios y autoinmunes (Thompson et al., 1997). El inicio de la enfermedad ocurre usualmente en la tercera o cuarta década de vida, siendo infrecuente antes de los 15 años y después de los 45.

2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica en la EM es altamente variable debido a la amplia distribución y extensión de lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca del cerebro, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. Los síntomas más comunes son debilidad de las extremidades, síntomas sensoriales, neuritis óptica, diplopía y síntomas vestibulares.

Todos estos síntomas, descritos a continuación, se evidencian durante la exploración neurológica de los pacientes (Miller, 1990).

Los trastornos sensitivos son indicativos de la desmielinización de los cordones posteriores de la médula y se manifiestan en forma de parestesias e hipoestusias en las extremidades, sobre todo, las inferiores. Son los trastornos más comunes en las fases iniciales de la enfermedad afectando hasta un 55% de sujetos, y entre un 50-70% de los pacientes a lo largo de la enfermedad.

Los trastornos motores incluyen déficit de fuerza en las extremidades que puede manifestarse como monoparesia, hemiparesia, paraparesia o tetraparesia, que afectan, generalmente, las extremidades inferiores.

Los trastornos cerebelosos ocasionados por lesiones cerebelosas, incluyen temblor intencional, disartria, dismetría de las extremidades y ataxia de la marcha. Las lesiones en el tronco encefálico pueden provocar vértigo (Keegan y Noseworthy, 2002). Son poco frecuentes al inicio de la enfermedad.

Los trastornos visuales son frecuentes al inicio de la enfermedad, pueden ser puramente visuales u oculomotores o la combinación de ambos. La inflamación, degeneración o desmielinización del nervio óptico produce la neuritis óptica, la cual produce pérdida de agudeza visual durante horas o días, que se acompaña de dolor al realizar movimientos oculares (Söderström, 2001). La diplopía es otra de las alteraciones visuales que pueden aparecer en la EM, consiste en la visión doble en la mirada horizontal o vertical y se produce por lesiones en el tronco encefálico (Keegan y Noseworthy, 2002). El nistagmo es otro signo clínico frecuente.

Los trastornos esfinterianos son más comunes en las fases avanzadas de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes son urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, dificultad para iniciar la micción e incontinencia urinaria (Burguera-Hernández, 2000).

También pueden presentarse trastornos de la sexualidad. Los pacientes con EM pueden tener una mayor proporción de problemas sexuales que pacientes con otras enfermedades crónicas (Zorzon et al., 1999), debido a la aparición de lesiones desmielinizantes que provoquen insensibilidad o parestesias en los genitales, disfunción eréctil en el varón y pérdida de lubricación vaginal en las mujeres. Otros síntomas no sexuales (fatiga, espasticidad, alteraciones esfinterianas, alteraciones emocionales o psicosociales) pueden afectar a la satisfacción y respuesta sexual del paciente (Foley et al., 2001).

La fatiga es uno de los síntomas más comunes referidos por los pacientes con EM. Un 70-90% de los pacientes con EM refieren fatiga durante el curso de su enfermedad (Freal et al., 1984; Krupp et al., 1988).

En un elevado porcentaje de pacientes con EM se observan psicopatologías, tales como depresión, ansiedad, irritabilidad, episodios psicóticos, euforia, y episodios de llanto y risa descontrolada (Beatty, 1993a; Mohr et al., 2001). (La psicopatología relacionada con la EM se describe más ampliamente en el punto 3 de este apartado teórico).

Por último, se observa que entre el 40-60% de los afectados por EM presenta trastornos cognitivos, siendo los más frecuentes la alteración de la atención y de la memoria (Rao, 1995). (Los trastornos cognitivos se abordan en el punto 6 de este apartado teórico).

La escala utilizada de forma general para la valoración clínica de los pacientes, es la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (EEDA) (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke (1983). Esta escala permite obtener una valoración cuantitativa de cada uno de los 8 sistemas funcionales propuestos (piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, intestinal, vesical, visual, mental, otros). Esta escala valora de 0 a 10 puntos el estado clínico del paciente, siendo el grado 0 el que representa una exploración neurológica normal en todos los sistemas funcionales y el grado 10 la muerte del paciente producida por la EM. Generalmente se considera que

las puntuaciones comprendidas entre 0 y 3 hacen referencia a un grado de disfunción mínimo, donde ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. A partir de puntuaciones desde 3 hasta 5,0 el grado de disfunción abarcaría desde niveles moderados hasta niveles relativamente graves. Las puntuaciones de 5,0 hasta 9,5 se definen por las deficiencias en la deambulación.

Recientemente, se ha desarrollado otra escala más reducida, la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), recomendada por la *National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force* (Rudick et al., 1997). Está compuesta de 3 subpruebas que valoran la funcionalidad de las extremidades superiores (medida con el *Nine Hole Peg Test*), inferiores (Tiempo transcurrido al caminar 7,6 metros) y la función cognitiva (PASAT; *Paced Auditory Serial Addition Test*), que permiten obtener una puntuación global.

2.4. FORMAS CLÍNICAS

El curso clínico de la EM presenta un patrón altamente variable. Los pacientes pueden presentar periodos agudos de empeoramiento (brote, ataque, exacerbación) seguidos de remisiones, deterioro gradual y progresivo de las funciones neurológicas, o la combinación de ambos (Lublin y Reingold, 1996). Debido a esta variabilidad, hasta hace poco existía una falta de acuerdo en los términos usados en la descripción de las formas clínicas de la enfermedad o estudio de la misma. Por ello, en 1996 se lleva a cabo un estudio internacional de consenso sobre la definición y terminología usada para describir las diferentes formas y estados clínicos de la EM (Lublin y Reingold, 1996). El estudio propone los siguientes cursos clínicos (Figura 1):

1) EM remitente recurrente (RR):

Es la forma clínica más común de la enfermedad, el 80% de los pacientes con EM presenta esta forma clínica (Brück et al., 2002). Se caracteriza por la presencia de brotes (aparición de síntomas neurológicos de más de 24 horas de duración) con una remisión

posterior total o parcial de los déficits. En el caso de que la remisión de los síntomas sea parcial, se considera que paciente presenta secuelas. En los periodos interbrote no se objetiva progresión de la enfermedad (Lublin et al., 1996).

2) EM primariamente progresiva (PP):

La enfermedad cursa con una progresión de los síntomas desde el inicio, sin la evidencia de brotes clínicos. En algunos casos se objetiva un solo brote al inicio o en el transcurso de la enfermedad, en estos casos se habla de forma clínica PP transicional. Esta forma clínica tiene peor pronóstico y debuta más tarde en la vida de los sujetos (Thompson et al., 2000).

3) EM secundariamente progresivo (SP):

Se inicia con un curso remitente recurrente, seguido de una progresión de la sintomatología. Incluso en esta progresión, pueden presentar brotes y empeoramiento de los síntomas en el periodo interbrote.

4) EM benigna:

Se define como aquel estado en que el paciente permanece asintomático o casi después de 15 años del inicio de la enfermedad.

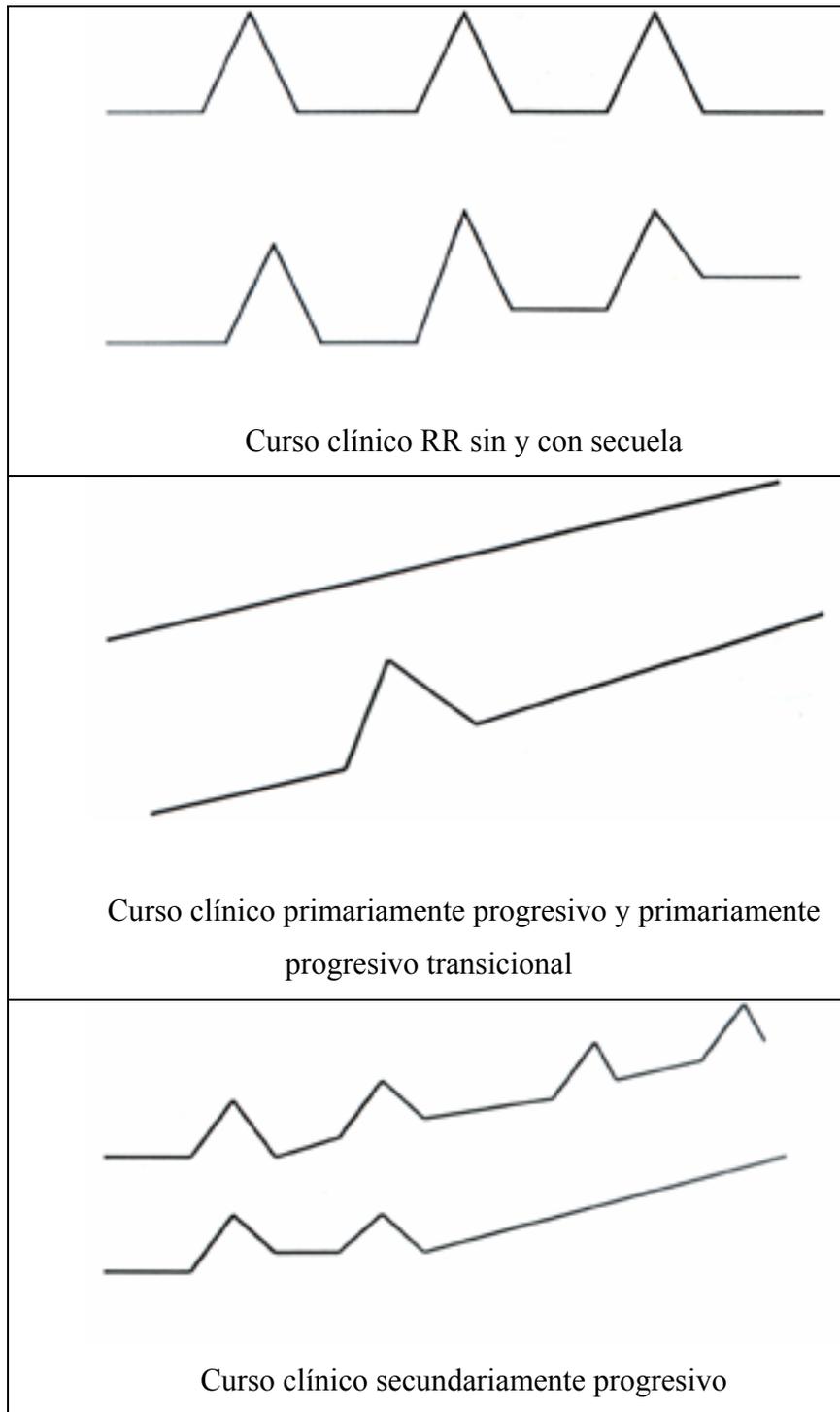


Figura 1. Esquema gráfico de los distintos cursos clínicos

2.5. DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos

No disponemos de una prueba de laboratorio específica para diagnosticar la EM por lo que el diagnóstico se hace en función de criterios clínicos y con la ayuda de pruebas paraclínicas, como son el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), las técnicas de neuroimagen, principalmente la resonancia magnética (RM) y los potenciales evocados (PE), generalmente los visuales.

Contamos con distintas propuestas de criterios diagnósticos (Schumacher et al., 1965; Poser et al., 1983; Thompson et al., 2000; McDonald et al., 2001), que han ido incorporando los nuevos conocimientos sobre la EM y el avance en las técnicas. Los criterios diagnósticos más ampliamente aceptados han sido los de Poser et al. (Poser et al., 1983; Poser y Brinar, 2001), que incluyen datos clínicos y paraclínicos (Tabla 1). En concreto, se definió como brote la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración, ya sean estos objetivados en la exploración neurológica o expresados por el paciente.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la EM (Poser et al., 1983; Poser y Brinar, 2001)

Clasificación de la EM
A. EM Clínicamente Definitiva <ol style="list-style-type: none">1. Dos brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas2. Dos brotes, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada.
B. EM definida por laboratorio <ol style="list-style-type: none">1. Dos brotes, evidencia clínica o paraclínica de una lesión y presencia de bandas oligoclonales en LCF o aumento de inmunoglobulina G (IgG).2. Un brote, evidencia clínica de dos lesiones separadas y presencia de bandas oligoclonales en LCF o aumento de IgG3. Un brote, evidencia clínica de una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión separada y presencia de bandas oligoclonales en LCF o aumento de IgG.
C. EM clínicamente probable <ol style="list-style-type: none">1. Dos brotes y evidencia clínica de una lesión2. Un brote y evidencia clínica de dos lesiones separadas3. Un brote, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada.
D. EM probable por laboratorio <ol style="list-style-type: none">1. Dos brotes y presencia de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG.

Thompson et al. (2000) proponen unos nuevos criterios para el diagnóstico de la EM primariamente progresiva (Tabla 2), centrados en las características clínicas propias de esta forma de evolución. Los autores exponen que los criterios diagnósticos propuestos por Poser et al. (1983) no son apropiados para el caso de la EM PP, puesto que la condición básica de dos episodios discretos de disfunción neurológica no se cumple. Consideran que el diagnóstico de la EM primariamente progresiva debe centrarse más en la evidencia de alteración obtenida a partir de pruebas paraclínicas que en los síntomas o signos clínicos. Los criterios de Thompson et al. (2000) para la EM PP han sido validados en un estudio reciente (Brieva et al., 2000).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Thompson et al. (2000)

EM PP Definitiva
<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión clínica de al menos un año y 2. Resultados positivos en LCR y 3. Evidencia positiva en RM o evidencia equívoca en RM y retraso en los PEV
EM PP Probable
<p>Cualquiera de las dos condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión clínica de al menos un año y 2. Evidencia positiva en LCR y 3. Evidencia equívoca en RM o retraso en los PEV <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión clínica de al menos un año y 2. Evidencia positiva en RM o evidencia equívoca en RM y retraso en los PEV (los resultados en LCR son negativos o no están disponibles)
EM PP Posible
<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión clínica de al menos un año y evidencia equívoca en RM o retraso en los PEV

Recientemente, han sido publicados unos nuevos criterios diagnósticos propuestos por McDonald et al. (2001), que dan un peso más específico al papel de la RM, e incorporan algunos criterios para el diagnóstico de la forma primariamente progresiva (Tabla 3). En esta tabla se indican los pasos que deben seguirse para hacer el diagnóstico de EM. La manifestación clínica se indica en la columna de la izquierda, mientras que los datos necesarios para hacer un diagnóstico de EM son indicados, para

cada presentación o manifestación clínica, en la columna de la derecha. Si no se satisfacen los criterios para EM, el diagnóstico puede ser, bien “posible EM” o “no EM”. El orden en las manifestaciones clínicas es deliberado, están ordenados de menor a mayor dificultad de realizar el diagnóstico. Estos criterios publicados en 2001 han sido revisados recientemente (Polman et al., 2005). Desde que los criterios fueron publicados han sido puestos a prueba y se ha demostrado su alto nivel de especificidad y sensibilidad. En esta revisión se aportan nuevas evidencias, especialmente en cuanto a los criterios para demostrar diseminación de las lesiones en tiempo y espacio, se aclara el uso de las lesiones medulares y se introducen algunos cambios en los criterios para el diagnóstico del curso primariamente progresivo, según los resultados de las pruebas de laboratorio y de neuroimagen encontrados en pacientes con curso PP (Wolinsky and the PROMISE Study Group, 2003; Dujmovic et al., 2004).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de McDonald et al. (2001)

Manifestación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques, evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno (aunque deseable)
Dos o más ataques, evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio por RM o Dos o más lesiones en RM coherentes con EM y evidencia positiva en LCR o Ataque clínico adicional que implique otra localización
Un ataque, evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en tiempo por RM o Segundo ataque clínico
Un ataque, evidencia clínica objetiva de una lesión (manifestación monosintomática, síndrome clínico aislado)	Diseminación en espacio por RM o Dos o más lesiones en RM coherentes con EM y evidencia positiva en LCR Y Diseminación en tiempo por RM o Segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Evidencia positiva en LCR Y Diseminación en espacio demostrada por nueve o más lesiones cerebrales en T2 o 2) 2 o más lesiones medulares o 3) Entre cuatro y ocho lesiones cerebrales y una lesión medular o PEV anormales asociados con 4-8 lesiones cerebrales o con menos de 4 lesiones cerebrales y una lesión medular demostrado por RM Y Diseminación en tiempo por RM o Progresión continuada durante 1 año

Las pruebas de laboratorio y de neuroimagen como la RM, el análisis del LCR y los potenciales evocados (PE) pueden ayudar a realizar el diagnóstico, jugando un papel esencial cuando hay escasas evidencias clínicas para poder diagnosticar la enfermedad. A continuación se describen, brevemente, las alteraciones observadas en las distintas pruebas paraclínicas que aportan evidencia para el diagnóstico de la enfermedad.

El análisis del LCR, en un 95% de los casos de EM, informa sobre la presencia de bandas oligoclonales o el incremento de producción de inmunoglobulina g (IgG) (McDonald y Ron, 1999). La presencia de ambos se considera como un indicador predictivo de la conversión a EM en pacientes que presentan síndromes clínicos aislados sugestivos de EM (Cole et al., 1998).

Los potenciales evocados aportan una medida indirecta de la extensión de la desmielinización o la pérdida axonal de una determinada vía. Las anomalías que podemos encontrar son un alargamiento de la latencia, anomalías morfológicas, cancelación de onda, reducción de la amplitud de onda y aumento de periodo refractario (Comi et al., 1999a). Los PE más utilizados son los visuales y, en menor medida, los PE somatosensoriales y de tronco. Se considera como evidencia para el diagnóstico un alargamiento en la latencia de la onda P100 con los PE visuales (Noseworthy et al., 2000).

La RM se ha convertido en la técnica paraclínica más importante en el diagnóstico de la EM, desde su introducción a mediados de los 80, puesto que es positiva en aproximadamente el 95% de pacientes con la enfermedad (Paty et al., 1988). En un apartado posterior se desarrollará de forma más amplia las características de las imágenes de RM en la EM. Comentaremos en este punto, tan sólo algunos aspectos básicos para el diagnóstico. Se han hecho algunos intentos por construir criterios de RMN que ayudan al diagnóstico de la EM (Fazekas et al., 1988; Rudick y Cohen, 1999; Barkhof et al., 1997). Fazekas et al. (1988) proponen que se requiere para el diagnóstico de EM tener 3 o más lesiones, y 2 deben ser más grandes de 5 mm de diámetro, deben estar alrededor de los cuerpos de los ventrículos laterales y debe haber placas en el cerebro infratentorial. Por su parte, Rudick y Cohen (1999) postulan que los siguientes

hallazgos en RM son altamente sugestivos de EM: 4 o más lesiones en sustancia blanca con diámetro de 3 mm o más; o 3 lesiones de sustancia blanca, una de las cuales debe ser periventricular; o lesiones de 6 mm o más; o lesiones ovoides perpendiculares a la pared ventricular; o lesiones en el cuerpo calloso; o lesiones en el tronco cerebral; o una lesión activa que aparece después de la administración de contraste. Barkhof et al. (1997) afirmaban que la conversión a EM era del 80% cuando las 4 características siguientes estaban presentes: al menos 1 lesión activa con gadolinio, al menos 1 lesión yuxtacortical, al menos 3 lesiones periventriculares y al menos 1 lesión infratentorial. Tintoré et al. (2000) evaluaron y compararon la capacidad de tres sets de criterios de imagen en RM para predecir la conversión de síndromes desmielinizantes a EM, encontrando que los criterios de Barkhof et al. (1997) eran los más específicos y precisos. Algunos autores consideran que ninguna de estas propuestas de criterios son específicas para diagnosticar la EM, haciendo difícil el diagnóstico diferencial de la EM si sólo se diagnostica en función de las características de la RM (Poser y Brinar, 2001). El diagnóstico de la EM según algunos autores continúa siendo un ejercicio principalmente clínico (Poser y Brinar, 2001; Poser y Brinar, 2004).

Diagnóstico diferencial

Existen una serie de entidades clínicas que pueden presentar características similares tanto radiológicas como clínicas a la EM, por que se requiere un diagnóstico diferencial preciso por un neurólogo experto. En la tabla 4 se recogen algunas de las enfermedades con las que es necesario realizar un diagnóstico diferencial (Noseworthy et al., 2000).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la EM

Alteraciones metabólicas	Deficiencia de vitamina b12 ó e, Deficiencia de ácido fólico Leucodistrofias
Enfermedades autoinmunes	Síndrome de Sjöger, Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad de Behcet, Sarcoidosis, Desmielinización inflamatoria crónica
Infecciones	Mielopatía asociada a SIDA, Mielopatía asociada a HTLV-1 (Virus linfotrópico células T humano tipo 1), Enfermedad de Lyme, Sífilis meningovascular, Enfermedad de Eale
Alteraciones vasculares	Fístula arteriovenosa espinal, Hemangiomata cavernoso, Vasculitis SNC, incluyendo vasculitis cerebral retinoclear, Arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.
Síndromes genéticos	Ataxias hereditarias y paraplejías hereditarias, Atrofia óptica de Leber y otras citopatías mitocondriales
Lesiones de la fosa posterior y médula espinal	Malformación de Arnold-Chiari, ataxias no hereditarias, Omielopatías
Alteraciones psiquiátricas	Reacción conversión, Simulación
Enfermedades neoplásicas	Tumores en médula espinal, Linfoma cerebral primario, Alteraciones paraneoplásicas
Variantes de EM	Neuritis óptica, Síndromes aislados tronco cerebral, Mielitis Transversa, Encefalomielitis diseminada aguda, Enfermedad de Marburg, Neuromielitis óptica

2.6. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El curso de la EM es bastante impredecible y los factores implicados en el pronóstico no están claros. Existe evidencia de que los pacientes con síndromes clínicos únicos (por ej: Neuritis óptica, disfunción tronco-cerebral o mielitis transversa incompleta) tienen un mayor riesgo tanto de repetir brotes (por lo tanto confirmar el diagnóstico de EM definida clínicamente) como de desarrollar discapacidad en los próximos 10 años (O’Riordan et al., 1998), especialmente si presentan una RM patológica al inicio (Brex et al., 2002).

Los estudios sobre historia natural de la enfermedad han proporcionado información pronóstica útil para el manejo de los pacientes así como para planificar los ensayos clínicos (Weinshenker et al., 1989a; 1989b; Weinshenker et al., 1991a; 1991b; Cottrell et al., 1999a; 1999b). El 10% de los pacientes seguirán bien después de 20 años, considerando que presentan un curso benigno de la enfermedad, mientras que el 7% aproximadamente, tendrán progresión secundaria (Weinshenker et al., 1989a). Además,

la mayoría de los pacientes alcanzan una puntuación en la EEDA de 6 puntos después de 15 años de haberse realizado el diagnóstico. Un 10-15% requieren el uso de una silla de ruedas y un 20-25% pueden caminar por sí mismos (Weinshenker, 1995).

La presencia de brotes frecuentes y prolongados en los primeros dos años con recuperación incompleta, un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad, sexo varón y sintomatología cerebelar y motora temprana son, de forma independiente, predictores de un curso clínico más severo. Las mujeres y los pacientes con síntomas predominantes sensoriales y neuritis óptica tienen un pronóstico más favorable (Noseworthy et al., 2000; Compston y Coles, 2002). En casos raros, pacientes con enfermedad fulminante mueren después de unos pocos meses desde el inicio de la EM (Sadovnick et al., 1991).

3. PSICOPATOLOGÍA EN LA EM

Algunos autores sugieren que los pacientes con EM son más vulnerables a los trastornos psiquiátricos que la población general, estableciendo que alrededor de un 80% de los pacientes presenta algún síntoma psiquiátrico, aunque no todos precisan tratamiento (Rabins et al., 1986; Ron y Logsdail, 1989).

Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en la EM son la depresión, la ansiedad, la euforia y el síndrome de incontinencia emocional (risa y llanto patológicos). Menos frecuentes son el trastorno afectivo bipolar y la psicosis. A continuación se describen las alteraciones psiquiátricas en la EM, así como sus correlatos clínicos y neuropatológicos, si se dispone de datos al respecto. (Para revisiones de la literatura, ver Patten y Metz, 1997; García-Moreno et al., 2001; Kesselring y Klement, 2001; Benedict et al., 2004).

3.1. DEPRESIÓN

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la Esclerosis Múltiple (EM) (Nyenhuis et al., 1995). Se han descrito niveles de prevalencia incluso superiores al

50% (Minden, 2000). Sin embargo, estos datos deben ser interpretados teniendo en cuenta algunas limitaciones. Por una parte, limitaciones de carácter conceptual, como es la utilización del término depresión para describir un trastorno tan heterogéneo que puede abarcar, desde la presencia de algunos síntomas depresivos aislados, hasta auténticos trastornos del estado de ánimo, descritos en el DSM-IV (American Psychiatric Association, 2001). En este sentido, al hablar de la presencia de depresión en la EM, habría que considerar la diferencia entre una afectación del estado de ánimo sin relevancia clínica, que puede afectar a la mayoría de la población general y, un diagnóstico de trastorno depresivo. Por otra parte, existen aspectos metodológicos que cuestionan los niveles de prevalencia descritos en numerosos estudios. Uno de ellos es que los instrumentos comúnmente utilizados para valorar el estado de ánimo en la EM, incluyen numerosas cuestiones relativas a quejas somáticas. En relación a este punto, es bien sabido que algunas de las manifestaciones somáticas asociadas a la propia enfermedad o a su tratamiento, como la fatiga, los trastornos del sueño, hipocondría, etc, se confunden fácilmente con síntomas depresivos, por lo que se recomienda controlar la influencia de estas variables en las escalas utilizadas y centrar la atención en los síntomas afectivos (Mohr et al., 1997a; Nyenhuis et al., 1998). Otros datos conflictivos tienen su origen en la aplicación de instrumentos de cuestionada validez (Mohr et al., 1997b). No obstante, existen evidencias suficientes para afirmar que las alteraciones del estado de ánimo en la EM deben ser tenidas en cuenta. Incluso controlando la influencia de los aspectos somáticos ligados a la enfermedad, la aparición de síndromes depresivos es más frecuente que en sujetos normales (Minden et al., 1987) y en otras enfermedades crónicas (SurrIDGE, 1969; Minden et al, 1987) o en otros trastornos neurológicos (Schiffer y Babigian, 1984; Rabins et al., 1986), pudiendo requerir tratamiento farmacológico. Además, no debe olvidarse que está citado un riesgo de suicidio superior al observado en la población general (Stenager et al., 1992).

La etiología de la depresión en la EM es también un tema controvertido. Se han citado posibles causas explicativas de origen exógeno así como endógeno. Como causas exógenas posible se citan la reacción ante el diagnóstico de una enfermedad crónica y los efectos que las limitaciones físicas, como puede ser la fatiga, y/o cognitivas, pueden tener en las actividades habituales del paciente y, por tanto, en su calidad de vida (Lewinson et

al., 1985; Ritvo et al., 1996; Voss et al., 2002). Otras variables que se han asociado con los trastornos depresivos son la falta de apoyo social y la pérdida de los roles sociales (Barnwell et al., 1997; Pakenham, 1999).

Por otra parte, existen importantes evidencias de que la depresión en la EM puede tener un componente endógeno: los niveles de prevalencia son superiores a los observados en otros trastornos neurológicos incapacitantes (Schiffer y Babigian, 1984; Ron y Logsdail, 1989) y diversos estudios han relacionado la depresión con alteraciones en la regulación del sistema inmune (Reder et al., 1987; Foley et al., 1992; Michelson et al., 1994; Reder et al., 1994; Purba et al., 1995; Fassbender et al., 1998; Mohr et al., 2001). Aunque inicialmente se postulaba que esta relación era unidireccional (desregulación inmune causa depresión), algunos resultados apuntan que esta relación es dinámica y recíproca (Mohr et al., 2001). Por otra parte, otros han encontrado una asociación entre las lesiones desmielinizantes observadas en determinadas regiones y la presencia de síntomas depresivos, pero los hallazgos publicados son tan variados que no permiten extraer conclusiones. En concreto, la depresión se ha relacionado con las lesiones en el lóbulo temporal derecho (Berg et al., 2000a; Zorzon et al., 2002; Di Legge et al., 2003), en lóbulo frontal y temporal junto con lesiones en regiones periventriculares (Honer et al., 1987), lesiones hipointensas vistas en T1 en áreas frontales, parietales y temporales (Bakshi et al., 2000), lesiones en hemisferio izquierdo (George et al., 1994), lesiones en la región parietal derecha (Rao et al., 1993), lesiones en el lóbulo frontal izquierdo (Absher, 1990), lesiones hiperintensas en frontal inferior medial izquierdo (Feinstein et al., 2004), lesiones en el fascículo arqueado izquierdo (Pujol et al., 1997) y asimetrías en la perfusión en el sistema límbico (Sabatini et al., 1996). Algunos de estos autores proponen que la desconexión entre áreas corticales y subcorticales conectadas con el sistema límbico, son causa de la depresión (Sabatini et al., 1996; Pujol et al., 1997). Además de estos intentos de vincular la presencia de depresión con anomalías en regiones específicas, otros autores la han relacionado con alteraciones de carácter más global: la cantidad de lesión total (Reischies et al., 1988), o diferentes medidas de atrofia cerebral (Bakshi et al., 2000; Feinstein et al., 2004).

Por otra parte, algunas investigaciones observan una relación entre la depresión en EM y determinadas variables de la enfermedad, sin que estos datos puedan ser claramente interpretados como evidencias a favor de un proceso endógeno o exógeno. En concreto, la depresión se ha asociado con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (McIvor et al., 1984) y con el grado de deterioro neurológico (McIvor et al., 1984; Millefiorini et al., 1992; Mohr et al., 1997c).

Finalmente, señalar que otros estudios no encuentran relación entre la depresión y las diferentes variables estudiadas (duración de la enfermedad, la severidad del deterioro neurológico o cognitivo y parámetros de RM) (Minden et al., 1987; Fisher et al., 1994; Möller et al., 1994; Noy et al., 1995; Foong et al., 1999; Provinciali et al., 1999; Sperling et al., 2001).

Recientemente, el estudio de las alteraciones emocionales en la EM ha cobrado nuevo auge, tras ser descritas entre los efectos secundarios de diversos tratamientos inmunomoduladores. Sin embargo, existen datos contradictorios al respecto. (La relación entre la depresión y los tratamientos inmunomoduladores se abordará más ampliamente en el apartado 5.3).

A la vista de todo lo expuesto anteriormente, parece más probable que en la etiología de la depresión en la EM participen múltiples factores interactivos. Junto a la asociación de la EM con la alteración de determinados sistemas neurales o del sistema inmunológico, vinculados a la regulación emocional, actuarían otros componentes exógenos como el diagnóstico en sí mismo, la inseguridad ante el pronóstico, la incapacidad física y/o cognitiva, el deterioro en la calidad de vida, etc.

Evolución natural de la depresión en la EM

No conocemos ningún estudio que haya explorado la evolución de la depresión en pacientes no tratados, entendiendo como tal pacientes que reciben sólo la medicación pertinente para el manejo de los síntomas (no tratados con inmunosupresores ni inmunomoduladores). Feinstein et al. (1992a), realizaron un estudio sobre la historia

natural de la depresión utilizando 48 pacientes con lesiones clínicamente aisladas, esto es, sin diagnóstico aún de EM. La evolución psiquiátrica incluyó una entrevista clínica así como un cuestionario de ansiedad y depresión (HAD, del inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Zigmond y Snaith, 1983). Los autores informan que el grupo que fue diagnosticado de EM transcurrido el periodo de seguimiento (4 años y medio), presentó más síntomas psiquiátricos y peores puntuaciones en el cuestionario de ansiedad y depresión, que los pacientes no diagnosticados. El grupo de EM más afectado fue el grupo de crónicos progresivos. Además, en 2 pacientes con grandes discapacidades y con un curso crónico progresivo se desarrolló euforia.

A partir de los resultados obtenidos en los estudios longitudinales que evalúan los cambios cognitivos y/o de RM en la EM, podemos extraer algunos datos relativos a la evolución de la depresión en EM, pues en parte de estos estudios se incluye alguna medida de depresión, especialmente para controlar su efecto en las variables principales del estudio. La mayoría de estos estudios muestran una estabilidad de la misma (Mariani et al., 1991; Mattioli et al., 1993; Zivadnov et al., 2001a; Piras et al., 2003), aunque en algunos se ha observado un empeoramiento o un incremento en el número de pacientes con sintomatología depresiva (Amato et al., 1995; Amato et al., 2001), habiéndose asociado el empeoramiento a un aumento de lesiones activas (Feinstein et al., 1993).

3.2. OTRAS PSICOPATOLOGÍAS

Se han descrito casos de trastorno bipolar en pacientes con EM (Peselow et al., 1981; Mapelli y Ramelli, 1981; Kellner et al., 1984; Garfield, 1985). Se discute si estos casos siguen o no un patrón familiar (Minden et al., 1988). La frecuencia de este trastorno en la EM es más alta que en la población general (Schiffer et al., 1986; Joffe et al., 1987; Fisk et al., 1998) y, aunque su prevalencia no se conoce bien, podría estar cercana al 13% (Joffe et al., 1987).

La euforia hace referencia a un cambio sostenido en el estado de ánimo basado en alegría, felicidad y optimismo, que se acompaña de una falta de preocupación e interés

por la enfermedad y los déficit que ocasiona, y que carece de la hiperactividad motora propia de la manía o hipomanía. No hay consenso sobre la prevalencia de la euforia en la EM, pero se han publicado tasas que fluctúan entre un 24-48% (Rabins, 1990). La variabilidad en las tasas de prevalencia se debe a la utilización de distintos métodos de evaluación, a la severidad de los síntomas (Minden, 2000), así como a la utilización del término euforia para describir varios tipos de trastornos emocionales, entre ellos el síndrome de incontinencia emocional (García-Moreno et al., 2001). Algunos estudios han demostrado que la euforia se asocia frecuentemente a discapacidad física grave, evolución de los síntomas de larga duración, EM progresiva crónica, trastorno cognitivo, desmielinización frontal y aumento de tamaño de los ventrículos, observado en imágenes por TC (Minden, 2000). Hoy día, se considera más como un cambio orgánico de la personalidad (síndrome frontal) que como un trastorno afectivo propiamente dicho (Joffe et al., 1987).

La prevalencia de la ansiedad en EM ha sido estimada en un 19-34% (Pepper et al., 1993; Stenager et al., 1994; Feinstein et al., 1999a). La presencia de ansiedad en pacientes con EM se ha asociado con la actividad de la enfermedad (Noy et al., 1995) y con la discapacidad neurológica (Stenager et al., 1994).

La risa y el llanto patológicos constituyen un estado en el que los pacientes pueden reír o llorar por el más mínimo motivo, independientemente de su estado de ánimo (Minden, 2000). Estos síntomas que son angustiosos para los pacientes y pueden ser socialmente discapacitantes, son raros en la EM y generalmente se observan después de muchos años de establecerse la enfermedad y en pacientes con mayor deterioro neurológico (Minden, 2000). La prevalencia del síndrome de incontinencia emocional (una forma extrema de labilidad emocional) en pacientes con EM, se calcula que es de un 10% (Feinstein et al., 1999b). Este síndrome se ha asociado con lesiones periventriculares en la protuberancia y tronco encefálico (Reischies et al., 1988).

Los episodios psicóticos en la EM son raros, aunque se han descrito episodios de este tipo de corta duración en pacientes con EM (Feinstein et al., 1992b). Estos episodios se han asociado a estados avanzados de la enfermedad y a la presencia de lesiones

alrededor de las astas temporales de los ventrículos laterales (Feinstein et al., 1992b; McDonald y Ron, 1999).

4. RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS IMÁGENES DE RM EN LA EM

La RM en la EM nos permite demostrar la diseminación espacial de las placas desmielinizantes, tanto cerebral como medular, y nos da la posibilidad de establecer el grado de desmielinización, gliosis, edema, inflamación y daño axonal que tienen las placas. También nos permite detectar la existencia de afectación difusa en la sustancia blanca de apariencia normal, aunque para ello son necesarias técnicas poco habituales en la clínica (Rovira, 2000).

Por todo lo anterior, en los últimos años la RM se ha confirmado como la herramienta paraclínica más importante para el diagnóstico de la EM (detecta lesiones de EM en el 95% de los pacientes). Además, es también útil para establecer una aproximación al sustrato patológico de las placas de EM, para la comprensión de su historia natural, así como para la monitorización de la eficacia de los tratamientos. A pesar de ello, y dado que tenemos aún un conocimiento limitado sobre la propia patogenia de la EM, la significación de los hallazgos en la RM está aún por establecer, especialmente en cuanto a su relación con la discapacidad funcional del paciente con EM. La aparición de nuevas técnicas (imágenes por transferencia de magnetización, imágenes por difusión, espectroscopia) o el uso de nuevos procedimientos de análisis, no convencionales en la EM (carga de lesiones hipointensas en T1, procedimientos de valoración de la atrofia cerebral) está arrojando resultados prometedores.

La RM cerebral spin-echo convencional (CSE), con técnica de T2 se utiliza de forma habitual en el diagnóstico de la EM debido a su elevada sensibilidad para la detección de lesiones hiperintensas brillantes en esta enfermedad y es útil en el

seguimiento de la enfermedad a corto y largo plazo, evaluando los cambios en cantidad de lesión total a lo largo del tiempo (Miller, 1998).

Generalmente, las lesiones visibles en las secuencias potenciadas en densidad de protones y T2 son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores a 25 mm.) (Fazekas et al., 1988), aunque en ocasiones alcanzan gran tamaño debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones seudotumorales (Figura 2). En la mayoría de las placas se observa una morfología nodular, aunque también encontramos placas de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales (Horowitz et al., 1989), que se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas que en la zona periventricular tienen un trayecto perpendicular a las paredes ependimarias (Rovira, 2000). La confluencia lesional produce placas de márgenes irregulares que, periventricularmente, debido a la presencia de algunas lesiones ovoideas, produce el margen externo en “sierra” (Runge et al., 1986).

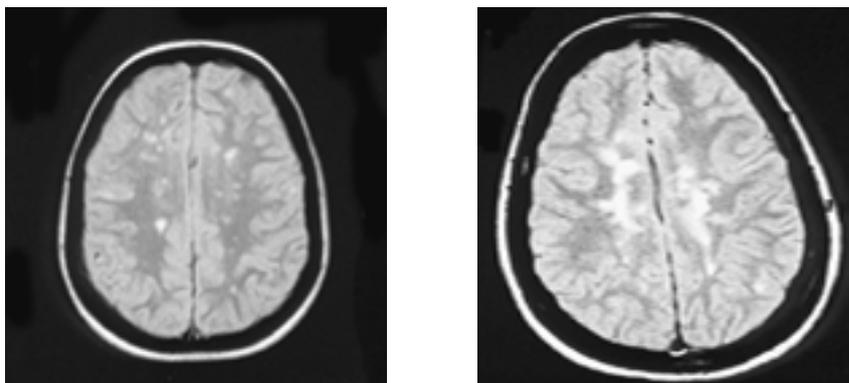


Figura 2. Lesiones desmielinizantes múltiples y de pequeño tamaño (izquierda) y de gran tamaño por confluencia lesional (derecha), observables en imágenes por resonancia magnética de pacientes con esclerosis múltiple. (Imágenes de pacientes incluidos en este estudio).

Las lesiones tienen predisposición a situarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial (Figura 3). También son frecuentes las lesiones del cuerpo calloso adoptando una disposición radial (Simon et al., 1986; Gean-Marton et al., 1991).



Figura 3. Lesiones desmielinizantes típicas de EM, en sustancia blanca periventricular, sustancia blanca yuxtacortical y parénquima infratentorial (marcadas con flechas). Imágenes potenciadas en DP. (Imágenes de pacientes incluidos en este estudio).

Las lesiones corticales se describen con alta frecuencia en los estudios neuropatológicos, pero son difíciles de detectar con RM debido a su reducido tamaño y a la dificultad que existe para diferenciarlo del líquido cefalorraquídeo de los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral (Kidd et al., 1999). También se identifican con RM lesiones yuxtacorticales, que se detectan hasta en un 66% de pacientes con EM clínicamente definida (Miki et al., 1998; Barkhof et al., 1997). Estas lesiones yuxtacorticales afectan a las fibras en “U”, especialmente frontales. Frecuentemente, se detectan lesiones en el parénquima infratentorial (Fazekas et al., 1988; Barkhof et al., 1997), preferencialmente en las superficies cisternales de la protuberancia, los pedúnculos cerebelosos medios y el suelo del IV ventrículo (Figura 4).

La hiperseñal que producen las lesiones desmielinizantes en las secuencias potenciadas en T2 refleja un aumento de la concentración de agua, pero su sustrato patológico varía en función de su fase evolutiva, según sean lesiones agudas (edema vasogénico y celular, acumulación de macrófagos y activación y proliferación de astrocitos) o crónicas (muerte axonal, astrocitos reactivos ricos en citoplasma y aumento de líquido extracelular o edema vasogénico) (Barnes et al., 1991; Newcombe et al., 1991).

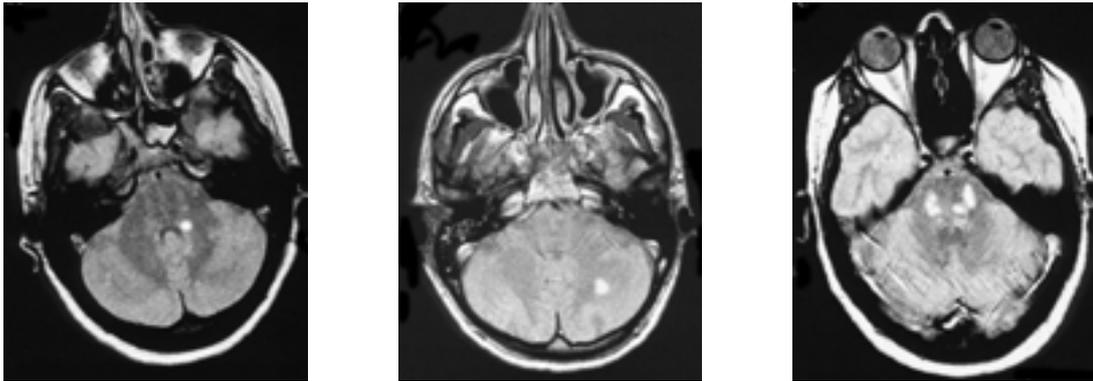


Figura 4. Lesiones desmielinizantes de EM en el parénquima infratentorial. (Imágenes de pacientes incluidos en este estudio).

Hasta hace relativamente poco tiempo, no era habitual la utilización de las imágenes potenciadas en T1 en el campo de la EM. Sin embargo, se ha propuesto la utilización de este tipo de imágenes por proporcionar una mayor especificidad para el daño tisular debido a desmielinización y/o pérdida axonal (Brück et al., 1997; van Walderveen et al., 1998). Este daño se traduce en las imágenes en lesiones hipointensas o “black holes”. En las imágenes en T2, por el contrario, las señales hiperintensas pueden deberse a edema, inflamación, desmielinización o pérdida axonal, aportando menor especificidad sobre el substrato patológico de las lesiones de EM en comparación con la técnica T1 (Brück et al., 1997; Lucchinetti et al., 1996; McDonald et al., 1992; Trapp et al., 1998). Se ha demostrado que la carga lesional hipointensa en RM con T1 en pacientes con EM se correlaciona fuertemente con el grado de discapacidad física (Van Walderveen et al., 1995) y su progresión con el transcurso del tiempo (Truyen et al., 1997), especialmente en pacientes con EM-SP.

Alrededor del 10-20% de las lesiones visibles en DP/T2 se identifican en las secuencias potenciadas en T1 en forma de hiposeñal en relación a la sustancia blanca normal (Fazekas et al., 1999). Esta hiposeñal probablemente refleja un substrato patológico diferente en función de que las lesiones sean activas o crónicas. En las lesiones activas refleja la presencia de edema y grados variables de destrucción tisular y su hiposeñal puede desaparecer o al menos reducirse en intensidad y tamaño cuando se resuelve el proceso inflamatorio. En las lesiones crónicas, la hiposeñal es persistente y

refleja la presencia de destrucción tisular irreversible (Van Waesberghe et al., 1998; Van Walderveen et al., 1998; Rovira et al., 1999) (Figura 5). Son poco frecuentes las lesiones hipointensas en T1 en regiones infratentoriales y medulares (Grossman et al., 1986; Miller et al., 1988; Gass et al., 1998), aunque si son más comunes en la EM primariamente progresiva (Thorpe et al., 1996).



Figura 5. Imágenes contiguas de RM potenciadas en T1, donde se aprecian lesiones hipointensas o “black holes” de un paciente con EM. (Imágenes de pacientes incluidos en este estudio).

La utilización de secuencias potenciadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético (gadolinio) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria (Miller et al., 1988) (Figura 6). Cuando existe una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, el gadolinio la atraviesa y produce un acortamiento del T1 (hiperintensidad) en el tejido adyacente (Grossman et al., 1986; Miller et al., 1988). El realce lesional con gadolinio se asocia a la presencia de macrófagos activos en relación con el proceso desmielinizante (Hawkins et al., 1990) y puede adoptar diferentes formas, como nodular, anillo concéntrico completo, anillo concéntrico incompleto, semiluna. La duración del realce oscila entre 2-8 semanas en el 80% de los casos, reduciéndose con el tratamiento con dosis altas de esteroides intravenosos.

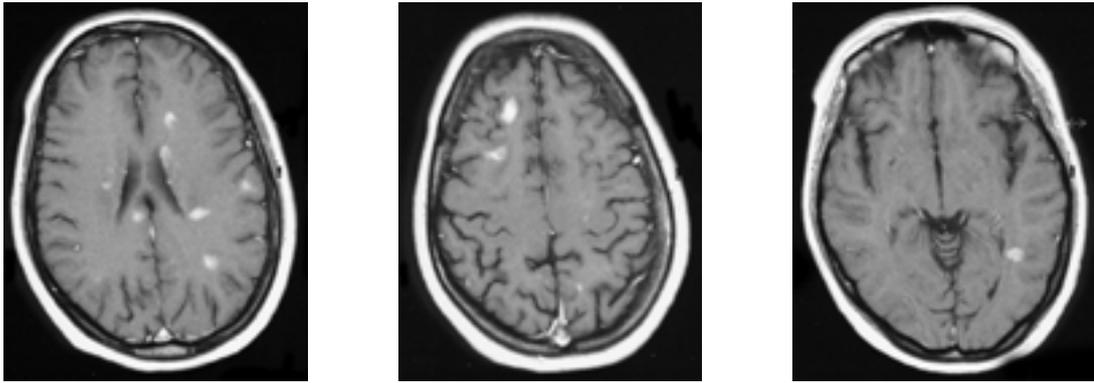


Figura 6. Imágenes potenciadas en T1 con administración de Gadolinio en las que se muestran lesiones activas. (Imágenes de pacientes incluidos en este estudio).

Otros estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con EM presentan distintos grados de atrofia cerebral (global o regional) así como de médula espinal (Figura 7), que correlacionan generalmente con el grado de disfunción clínica. La pérdida axonal en las lesiones (Ferguson et al., 1997; Fu et al., 1998; Trapp et al., 1998), así como la reducción del diámetro axonal como consecuencia de la desmielinización (Prineas y Connell, 1978), son dos de los principales procesos patológicos responsables de la atrofia. Además, el daño microscópico detectado en la sustancia blanca de apariencia normal, visto con técnicas de RM más novedosas, puede ser asimismo responsable de la atrofia presente en la EM.

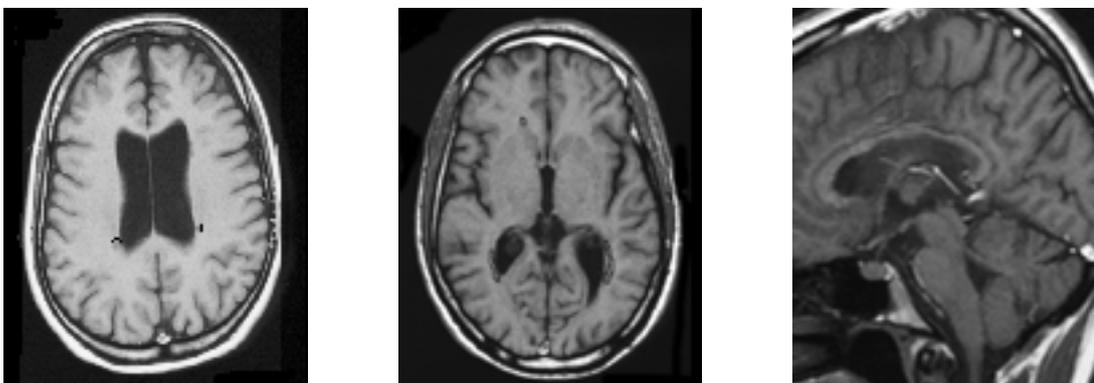


Figura 7. Imágenes de RM de pacientes con EM en las que se aprecia atrofia ventricular (ventrículos laterales y tercer ventrículo) y de cuerpo calloso. (Imágenes de pacientes incluidos en este estudio).

La atrofia ha sido encontrada incluso en las etapas iniciales de la enfermedad (Simon et al., 1999; Liu et al., 1999; Losseff et al., 1996a; Rudick et al., 1999a; Ge et al., 2000a; Fox et al., 2000; Chard et al., 2004).

Las medidas de atrofia que se han usado son estimaciones o volumen cerebral total o diferenciando sustancia gris y blanca, a partir de imágenes axiales potenciadas en T1 o FLAIR, volumen ventricular y diferentes medidas lineales y de superficie de atrofia supratentorial e infratentorial. En general, las medidas de atrofia correlacionan con la disfunción neurológica que presentan los pacientes (Kidd et al., 1993; Filippi et al., 1996; Lyklama a Nijeholt et al., 1998; Edwards et al., 1999; Liu et al., 1999; Rudick et al., 1999a; Berg et al., 2000b; Ge et al., 2000a; Paolillo et al., 2000; Bermel et al., 2003; Caon et al., 2003; De Stefano et al., 2003; Kassubek et al., 2003) y, en algunos estudios con la duración de la enfermedad (Edwards et al., 1999; Rudick et al., 1999a; Paolillo et al., 2000; Bermel et al., 2003; Caon et al., 2003; Kassubek et al., 2003).

En general, los resultados indican que los pacientes con EM, comparados con sujetos controles neurológicamente normales presentan un área o diámetro de médula espinal cervical (medida a distintos niveles) menor (Kidd et al., 1993; Filippi et al., 1996; Losseff et al., 1996a; Lyklama a Nijeholt et al., 1998; Edwards et al., 1999; Liu et al., 1999), así como un área o volumen de otras estructuras infratentoriales como tronco cerebral (Filippi et al., 1996; Edwards et al., 1999; Liu et al., 1999) y/o cerebelo (Edwards et al., 1999; Liu et al., 1999). Además, se han encontrado diferencias significativas entre EM y controles en la medida del área del cuerpo calloso o de esta en relación al intracráneo (Simon et al., 1987; Pelletier et al., 1993; Barkhof et al., 1998; Simon et al., 1999; Liu et al., 1999; Paolillo et al., 2000; Edwards et al., 2001; Pelletier et al., 2001), con evidencias de diferencias significativas entre los cursos SP y RR, con menores valores en SP (Edwards et al., 2001; Schreiber et al., 2001).

Los estudios que valoran la atrofia cerebral global (también llamada fracción de parénquima cerebral) o a partir de estimaciones en varios cortes encuentran valores menores en EM en relación a controles normales (Filippi et al., 1998; Phillips et al., 1998; Liu et al., 1999; Rudick et al., 1999a; Fox et al., 2000; Ge et al., 2000a; 2000b; Edwards et al., 2001; Chard et al., 2002; Bermel et al., 2003; De Stefano et al., 2003; Kassubek et al., 2003; Sanfilipo et al., 2005), tanto en muestras de RR como en muestras heterogéneas según el curso de la enfermedad. Uno de estos estudios encuentra diferencias entre los cursos clínicos, encontrando mayor atrofia en los pacientes crónicos progresivos (Edwards et al., 2001), sin embargo, otros estudios no las encuentran (Losseff et al., 1996a; Bermel et al., 2003; De Stefano et al., 2003). Algunos autores se han interesado por medir de forma separada sustancia blanca y gris encontrando diferencias significativas entre EM y controles sólo en volumen de sustancia blanca (Liu et al., 1999; Ge et al., 2000b; Chard et al., 2002; 2004) y/o en volumen de sustancia gris (Chard et al., 2002; Sanfilipo et al., 2005). En un estudio con muestra heterogénea respecto al curso clínico de la enfermedad, encuentran menor volumen de sustancia blanca en pacientes con curso SP en relación a pacientes con curso RR (Edwards et al., 2001)

Con respecto a la atrofia ventricular, calculada a través del volumen de todos o algunos ventrículos, o a través de medidas lineales (por ejemplo, ancho III ventrículo, ancho ventrículos laterales, span bifrontal (también llamado ratio bicaudado o ratio intercaudado), diámetro anteroposterior, asta temporal, ratio ventrículo-cerebro), algunos autores encuentran mayor atrofia en EM en relación a controles normales (Phillips et al., 1998; Simon et al., 1999; Berg et al., 2000b; Fox et al., 2000; Turner et al., 2001; Bermel et al., 2002), mientras que en otros estudios no las encuentran (Liu et al., 1999; Ge et al., 2000a; Bermel et al., 2003). Existe alguna evidencia de que los pacientes con un curso SP tienen mayor atrofia ventricular que los cursos RR o PP (Lyklama a Nijeholt et al., 1998; Edwards et al., 2001; Turner et al., 2001; Caon et al., 2003), aunque con algunos resultados discrepantes (Fox et al., 2000; Schreiber et al., 2001; Bermel et al., 2002).

También se han desarrollado y se empiezan a aplicar nuevas técnicas o nuevos procedimientos de análisis de RM que detectan de forma más específica, sencilla y reproducible, aquellas lesiones macro y microscópicas que podrían explicar mejor la discapacidad clínica del paciente. Se propone que estas técnicas son buenos indicadores de los procesos patológicos de desmielinización grave y destrucción axonal (Filippi et al., 1995; Fu et al., 1998). Entre estas técnicas cabe destacar la cuantificación de la relación de transferencia de magnetización del parénquima cerebral y la estimación del grado de daño axonal a partir de la espectroscopia de protón. En cuanto a la primera, los valores bajos de transferencia de magnetización (MTR) indican una capacidad reducida de las moléculas en la matriz tisular cerebral para intercambiar magnetización con las moléculas de agua circundantes, reflejando daño de la mielina o de la membrana axonal (Grossman, 1994). Por otra parte, la espectroscopia por resonancia magnética de protón (¹H-ERM) es una técnica analítica que permite identificar componentes químicos y metabólicos del cerebro humano (Filippi, 2001). Los componentes químicos estudiados son el N-Acetil aspartato (NAA), presente en el soma y el axón, utilizando como marcador de la integridad neuronal, la creatinina (Cr), asociada al metabolismo celular y la colina (Cho), presente en la membrana celular. Se ha descrito una disminución en la ratio NAA/Cr tanto en las placas propias de la enfermedad (Matthews et al., 1991; Arnold et al., 1992) como en la sustancia blanca de apariencia normal de estos pacientes (De Stefano et al., 1998; Fu et al., 1998), sugiriendo que las anomalías observables con esta técnica reflejan patología microscópica.

4.2 EVOLUCIÓN NATURAL DE LOS PARÁMETROS ESTRUCTURALES EN RM EN LA EM

El seguimiento de la historia natural de la EM mediante RM demuestra, utilizando imágenes potenciadas en T2, que aparecen nuevas lesiones con una frecuencia de 5 a 10 veces superior a los episodios de recurrencias clínicas, lo que indica que la EM es una enfermedad progresiva aún en fases de remisión clínica (Isaacs et al., 1988; Willoughby et al., 1989). La progresión del volumen lesional en T2 oscila entre el 5-10% anual, en las formas remitentes-recurrentes (Paty et al., 1994).

Por otra parte, el estudio de la historia natural de la EM mediante secuencias potenciadas en T1 muestra una progresiva destrucción tisular que coincide con la progresión de la sintomatología clínica (Van Walderveen et al., 1995; Truyen et al., 1996; Weiner et al., 2000).

En los estudios en los que se examina la evolución natural de las secuencias potenciadas en T1 tras la administración de gadolinio, también se demuestra que la actividad y progresión de la enfermedad existe aún en fases de estabilidad clínica, identificando la RM de 5 a 10 veces más lesiones activas que las que se manifiestan clínicamente. Esta actividad es especialmente intensa en pacientes que inician su enfermedad por debajo de los 20 años de edad y que presentan grados de disfunción neurológica leves (Stone et al., 1995). Existen amplias fluctuaciones en el número de lesiones activas en controles seriados de periodicidad mensual, sin embargo, el grado de actividad se mantiene relativamente constante a lo largo del tiempo en un mismo individuo, incluso durante varios años (McFarland et al., 1992). Estas lesiones activas son infrecuentes en la EM primariamente progresiva.

En cuanto a la atrofia cerebral, los pocos estudios longitudinales que se han realizado con pacientes con EM, han encontrado alguna evidencia de progresión de la atrofia utilizando diferentes procedimientos: midiendo el parénquima cerebral en 4 cortes contiguos de 5 mm de grosor después de 18 meses, aunque no se informa si las diferencias fueron significativas (Losseff et al., 1996b; Sailer et al., 2001), el volumen cerebral global o volumen de parénquima cerebral absoluto o relativo al contenido intracraneal después de 3 meses (Hardmeier et al., 2003), después de un año (Fox et al., 2000) y dos años (Zivadinov et al., 2001a; Kalkers et al., 2002), a través de la medida del cambio en volumen ventricular anual (Fox et al., 2000), después de 18 meses (Luks et al., 2000) y a los dos años (Kalkers et al., 2002), así como cuantificando el volumen de sustancia gris cerebral en EM RR después de 18 meses (Chard et al., 2004). Los cambios se han encontrado en muestras mixtas, así como en muestras de RR. En unos pocos estudios no se encuentran cambios significativos en el seguimiento en los parámetros de atrofia estudiados (Inglese et al., 1999; Ge et al., 2000a; Zivadinov et al.,

2004), apuntando los autores que la ausencia de resultados positivos podría explicarse por la ausencia de grupo control neurológicamente normal o contar con una muestra limitada de pacientes, así como el uso de períodos cortos de seguimiento. La disparidad en los métodos de cuantificación de la atrofia así como las diferencias en los análisis de los resultados son otros factores que explicarían estos resultados. Sólo algunos estudios se han interesado por las diferencias entre los cursos clínicos de la enfermedad en relación a los cambios longitudinales de la atrofia en EM, con resultados negativos (Fox et al., 2000; Kalkers et al., 2002; Hohol et al., 1997).

También existe evidencia de progresión de la atrofia del cuerpo caloso (Pelletier et al., 2001), en una muestra de RR a los 5 años.

En general, la progresión de la atrofia se correlaciona con un empeoramiento de la discapacidad física de los pacientes evaluada a través de la EEDA (Zivadnov et al., 2001a), especialmente en las formas secundariamente progresivas (Losseff et al., 1996a; Ge et al., 2000a) y primariamente progresivas (Losseff et al., 1996b).

5. TRATAMIENTO EN LA EM

5.1. TIPOS DE TRATAMIENTOS

A lo largo del siglo XX, la mayoría de los tratamientos de los enfermos con EM se han limitado al uso de corticoides para el tratamiento de los brotes, y al uso de diferentes fármacos para el manejo de las complicaciones de la enfermedad. A partir de los años 70 se comenzaron a utilizar fármacos con el objeto de alterar la actividad de la enfermedad. Así, se han utilizado inmunosupresores (azatioprina, la ciclofosfamida, el metotrexate, la ciclosporina A, la mitoxantrona, la cladribina, el aciclovir, la inmunoglobulina intravenosa), e inmunomoduladores (interferones Beta y el Acetato de glatiramero), con el fin de suprimir, atenuar o modificar una respuesta inmune que se consideraba exagerada y descontrolada.

A pesar de esta amplia gama de tratamientos aún no existe un tratamiento curativo específico para la EM. A continuación vamos a desarrollar los fármacos más usados en la actualidad.

El tratamiento de elección durante el brote son los corticoides, los cuales disminuyen la intensidad y la duración de los síntomas. La metilprednisolona intravenosa administrada a dosis altas durante 3 días es el tratamiento más utilizado, mejorando la clínica del paciente y reduciendo el número de lesiones activas detectadas por RM y utilización de gadolinio (Noseworthy et al., 1999; Poser y Brinar, 2002).

La terapia sintomática va dirigida al tratamiento de los síntomas residuales, a menudo persistentes, que resultan del daño del SNC relacionado con la EM (Poser y Brinar, 2002). Estos síntomas incluyen fatiga, espasticidad, frecuencia y urgencia urinaria, temblor, ataxia, síntomas paroxísmicos y dolor. La fatiga suele responder al amantadina o pemolina, mientras que la espasticidad es tratada con diferentes fármacos, incluyendo baclofen, benzodiazepinas, tizanidina y dantrolene. El Oxybutynin se usa para pacientes con frecuencia y urgencia urinaria, y para la ataxia y el temblor en EM no existe un tratamiento eficaz. Otro de los síntomas es el dolor, que se trata comúnmente con analgésicos. Además, distintos estudios con cannabinoides presentan resultados poco concluyentes (Petro y Ellenberger, 1981; Clifford, 1983; Ungerleider et al., 1987; Greenberg et al., 1994; Killestein et al., 2002; Wade et al., 2003), respecto a su efectividad en la supresión de ciertos signos y síntomas de EM, particularmente espasticidad muscular, espasmos, disfunción de vejiga y dolor (Consroe, 1998; Pertwee, 2002; Killestein et al., 2004).

En cuanto a los tratamientos destinados a cambiar la actividad de la enfermedad, en la actualidad, existen 3 tipos de medicación indicadas en la EM por haber demostrado su eficacia en la reducción de la progresión de la discapacidad y el número de brotes, entre estos se encuentran el interferón β , el Acetato de glatiramer (Copaxone[®]) y la mitoxantrona. El IFN- β existe para uso clínico en la EM en dos formas: IFN- β - 1b, obtenido por ingeniería genética a partir de la bacteria *Escherichia coli* (Betaseron[®], en los E.E.U.U., y Betaferón[®], en el resto del mundo); e IFN β -1a,

obtenido por ingeniería genética a partir de células de ovario de hámster (el β -1a para su administración Subcutánea (SC) 3 días por semana; Rebif[®], con dos presentaciones, de 22 y 44 μ g; y el β -1a para administración intramuscular (IM) una vez por semana: Avonex[®]). Tanto los interferones como el acetato de glatiramero (inmunomoduladores) están indicados para las formas remitentes-recurrentes, además los primeros también han demostrado alguna eficacia con los pacientes con síndromes clínicamente aislados y con las formas secundariamente progresivas (Lucchinetti et al., 2001; Wiendl y Kieseier, 2003). Por su parte, la mitoxantrona, que es un inmunosupresor, se ha mostrado efectivo para las formas que cursan con brotes (Noseworthy et al., 1999). En el siguiente apartado se describen los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de éstos fármacos en relación a las variables de la actividad de la enfermedad.

5.2. ENSAYOS CLÍNICOS. EFECTOS EN VARIABLES CLÍNICAS Y PARÁMETROS DE RMN

Los interferones son inmunomoduladores que han demostrado su eficacia disminuyendo la frecuencia de brotes, enlenteciendo la progresión de la enfermedad, reduciendo la carga lesional y la actividad inflamatoria detectada mediante RM, aunque los resultados varían en función de las características de los pacientes (curso de la enfermedad, duración, EEDA, número de brotes...), de las dosis del fármaco usado, así como de la vía de administración del mismo.

De forma específica, el IFN β -1b administrado a pacientes ambulatorios con EM-RR disminuye el número de brotes y mejora de forma muy significativa el grado de lesión cerebral en RM, aunque en los ensayos clínicos con este interferón no se ha detectado cambios significativos en el grado de invalidez medido con la EEDA (Knobler et al., 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995). Se discute que esto sea debido a la falta de sensibilidad de la EEDA a los cambios y no a que no existan los mismos (Cohen et al., 2002). En cuanto a las medidas de atrofia cerebral, existe alguna

evidencia de que este interferón enlentece la progresión de la atrofia a partir del segundo año de tratamiento, aunque no han sido obtenidas en ensayos clínicos (Frank et al., 2004).

Del estudio clínico de IFN β -1a (Avonex[®]) se concluye que, en pacientes con EM-RR, con EEDA menor o igual a 3,5 y un grado bajo de actividad clínica, enlentece de forma significativa la progresión del déficit neurológico (reduce el número de brotes) y se tolera bien (Jacobs et al., 1996; Simon et al., 1998; Rudick et al., 1999b). Además, mejoran otros parámetros reflejados en la RM: disminuye el grado de lesión y enlentece la progresión de las lesiones hipointensas en T1 (Simon et al., 2000), así como la progresión de la atrofia cerebral global después de dos años de tratamiento (Rudick et al., 1999a). La mejoría clínica se retrasa al menos un año desde el inicio del tratamiento. En un estudio abierto durante 2 años realizado en España se confirman los efectos beneficiosos del Avonex en las variables clínicas estudiadas (Fernández et al., 2003).

El IFN β -1a (Rebif[®]), administrado a pacientes con EM-RR con puntuaciones en la EEDA inferiores a 5,5 aumenta la probabilidad de estar libre de brotes, aumenta el tiempo entre un brote y el siguiente y reduce la intensidad de los mismos, a los 2 y a los 4 años. En cuanto a los parámetros de RM, este IFN reduce el número de lesiones activas (captan gadolinio) y la carga lesional en T2 (PRISMS Study Group, 1998; Li y Paty, 1999; The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI analysis group, 2001). Además, estabiliza las lesiones hipointensas en T1 en un año de tratamiento (Gasperini et al., 1999). En un estudio realizado en España se obtuvieron resultados similares (Fernández et al., 1995). Por lo que respecta a las medidas de atrofia, no contamos con datos de ensayos clínicos, pero el estudio de Gasperini et al. (2002), informa de una progresión de la atrofia después de dos años de tratamiento.

En general, los 3 tipos de IFN son efectivos en las formas RR de la EM, sin que exista evidencia de diferencias significativas entre ellos según los distintos ensayos clínicos comparativos publicados hasta la fecha (Freedman et al., 1998; Färkkilä and the EVIDENCE Study Group, 2001; Haas et al., 2001; Öztekin y Öztekin, 2001; Pakdaman, 2001; Seijo-Martínez et al., 2001; Trojano et al., 2001; Durelli et al., 2002; Panitch et al., 2002; Clanet et al., 2002). A pesar de que algunos de estos ensayos han encontrado cierta

evidencia a favor de algún IFN o alguna dosis del mismo (Freedman et al., 1998; Färkkilä and the EVIDENCE Study Group, 2001; Durelli et al., 2002; Panitch et al., 2002), las diferencias entre los fármacos, en cuanto a la vía y frecuencia de administración o dosis recomendada, hacen difícil la comparación de distintos IFN y extraer conclusiones respecto a diferencias significativas entre ellos (Prieto y Lema, 2003; Vartanian, 2003). Además, los resultados de los estudios comparativos no son consistentes con los encontrados en los ensayos clínicos de cada IFN por separado (Vartanian, 2003).

Los ensayos clínicos en la EM-secundariamente progresiva arrojan algunas evidencias de eficacia de los IFN, tanto en los parámetros clínicos como en los de RM usados, pero los resultados son contradictorios, en ocasiones, debido a diferencias en las características clínicas de los enfermos incluidos en sus protocolos. Así, por ejemplo, algunos estudios emplean mayor proporción de pacientes con brote, lo cual supone mayor actividad inflamatoria, y estos pacientes son los que obtienen mayor beneficio (Wiendl y Kieseir, 2003). El estudio europeo con IFN β -1b en EM-SP (EUSPMS) es el único que ha demostrado un beneficio del tratamiento significativo en la progresión de la enfermedad, tasa de brote y en algunos parámetros de RM (volumen lesión en T2, número de lesiones activas) (European Study Group on Interferon β -1b in SP MS, 1998; Kappos et al., 2001), aunque no en el volumen de tejido cerebral (Molyneux et al., 2000). Ni el estudio norteamericano del IFN β -1b en EM-SP (NASPMS) (Goodkin y North American SPMS Study Group, 2000), ni el ensayo SPECTRIMS con IFN β -1a (SPECTRIMS STUDY GROUP, 2001; Li et al., 2001) han sido capaces de mostrar un efecto del tratamiento significativo general medido a través de la progresión confirmada de la enfermedad. El cuarto estudio que ha estudiado los efectos del IFN en EM-SP es el IMPACT (International Multiple Sclerosis Secondary Progressive Avonex[®] Clinical Trial) (Cohen et al., 2002). Un total de 436 pacientes recibieron IFN β -1a ó placebo. Aunque no hubo evidencia de beneficio de este tratamiento usando la medida tradicional y estándar de cambio en discapacidad (EEDA), cuando usan la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), que es una medida que se presume más sensible al cambio, encuentran evidencia favorable de enlentecimiento de la progresión de la discapacidad después de 2 años.

Hasta la fecha no hay estudios concluyentes que sugieran que es posible influir sobre la continua progresión de la discapacidad en pacientes con EM con curso primariamente progresivo (PP). Leary et al. (2003) informaron de 50 pacientes que recibieron diferentes dosis de IFN β -1a (Avonex) o placebo durante 2 años. No encontraron eficacia del IFN en parámetros clínicos y parámetros de RM. Algunos discuten que no es posible que la terapia inmunomoduladora puede beneficiar a los pacientes con curso PP, en los que la actividad inflamatoria es escasa o inexistente (Wiendl y Kieser, 2003; Prieto y Lema, 2003).

De los resultados de los estudios anteriores se sugería la posible necesidad de un tratamiento precoz de la enfermedad, incluso antes del diagnóstico definitivo de la EM, cuando el paciente presente un síndrome clínico aislado, compatible en la clínica y en la neuroimagen con un primer episodio desmielinizante (PRISMS Study Group, 1998; The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 2001; Comi, 2000; Schwid y Bever, 2001). Existe evidencia de que algunos IFN consiguen retrasar la conversión a una EM definitiva y tienen efectos positivos clínicos y de neuroimagen cuando se utilizan en los estadios iniciales de la EM (Jacobs et al., 2000; Comi et al., 2001a; Filippi et al., 2004a).

El Acetato de glatiramero (Copaxone[®]) es un inmunomodulador diferente a los IFN; se trata de un dímero sintético que semeja un seguimiento de secuencia de aminoácidos de la proteína básica de la mielina, que, actuando como señuelo, desplaza los linfocitos T autorreactivos, citocinas y anticuerpos (Rivera, 2001). Tiene un efecto positivo en las formas remitentes con baja incapacidad según la EEDA en la tasa de brotes (Johnson et al., 1995; Johnson et al., 1998; Johnson et al., 2000). Además, reduce la actividad en la RM y la progresión en el volumen de lesiones (Ge et al., 2000b; Comi et al., 2001b; Wolinsky et al., 2001; Rovaris et al., 2003). También se han informado de su eficacia en la prevención de pérdida de volumen cerebral (Rovaris et al., 2001). Sin embargo, existe cierta evidencia de que el IFN puede tener efectos superiores al acetato de glatiramero (Flechter et al., 2002), por lo que este último puede ser una alternativa, únicamente en los casos en que los pacientes no toleran los interferones o que son reacios a ellos (Rivera, 2001).

Por lo que respecta a los inmunosupresores, la Mitoxantrona parece tener eficacia parcial en EM activa y progresiva con dosis altas (Hartung et al., 2002). Además, la mitoxantrona se ha demostrado superior en reducir los brotes y la actividad de la enfermedad en la RM frente al tratamiento con metilprednisolona (Van de Wyngaert et al., 2001). La Azatioprina, otro agente inmunosupresor que se ha usado en EM desde 1960, no ha demostrado mayor eficacia clínica que otros fármacos de su categoría, o en comparación con los inmunomoduladores (Yudkin et al., 1991).

La Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG) ha demostrado efectos beneficiosos en algunos estudios no controlados (Schuller y Govaerts, 1983; Achiron et al., 1992a; Sorensen, 1996) y en cuatro ensayos doble-ciego controlados con placebo (Fazekas et al., 1997; Achiron et al., 1998; Sorensen et al., 1998; Lewanska et al., 2002) en pacientes con EM-RR. Los efectos del tratamiento incluyeron una menor tasa de brotes, mejoría en discapacidad, y una reducción en lesiones activas que captan gadolinio en RM. Un ensayo clínico publicado recientemente (Hommes et al., 2004) no encuentra beneficios clínicos (tiempo en que se confirma la progresión en la EEDA, tasa anual de brote, así como la cantidad de lesión en T2) de este tratamiento en pacientes con un curso secundariamente progresivo. La dosis óptima de inmunoglobulina intravenosa para tratar en la EM, tanto en RR como en SP necesita ser determinada. Es un tratamiento alternativo al IFN- β en RR pero no puede ser considerado por el momento, según algunos autores, como un tratamiento de primera línea (Wiendl y Kieseier, 2003).

En la actualidad, se estudia el tratamiento combinado de algunos de estos fármacos. Así, por ejemplo, existen algunos ensayos clínicos en marcha que evalúan la efectividad de la combinación de algún inmunosupresor y un inmunomodulador o alguno de estos unido a la metilprednisolona (Lublin et al., 2002; Ying et al., 2003; Dhib-Jalbut et al., 2002; Moreau et al., 2001; Fernández et al., 2002; Salama et al., 2003). Hasta el momento, no se dispone de resultados concluyentes sobre la eficacia de estas combinaciones de fármacos, ni existe una terapia combinada aprobada para pacientes con EM hasta la fecha.

5.3. ENSAYOS CLÍNICOS. EFECTOS EN VARIABLES EMOCIONALES

El tratamiento con fármacos que modifican la enfermedad (IFN β y Acetato de glatiramero) se ha relacionado con el inicio o el empeoramiento de una depresión. Esta asociación se ha hecho especialmente con el IFN β -1b (Betaferon[®]), a partir de los datos del ensayo clínico de este fármaco (IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the UBC MS/MRI Analysis Group, 1995). Encontraron que en la amplia muestra estudiada se produjeron 1 suicidio y cuatro intentos a lo largo de los cinco años de tratamiento, sin que se produjera ninguno en el grupo placebo. A partir de la publicación de este ensayo clínico, la posible asociación entre IFN y depresión cobra interés y algunos estudios incluyen medidas de estado de ánimo en sus ensayos clínicos. En la actualidad y con los datos disponibles, aún no está resuelto el tema. Neilley et al. (1996) informaron de la aparición o el empeoramiento de una depresión como un efecto secundario clínicamente significativo en su muestra de 72 pacientes, aunque en este estudio la depresión estaba relacionada con la fatiga y eran causa de abandono del tratamiento. Mohr et al. (1997b) encontraron que el 41% de sus 85 pacientes empezaron una depresión o empeoraron sus síntomas depresivos en los primeros 6 meses de terapia con IFN- β 1b, aunque el tratamiento con antidepresivos o psicoterapia impidió el abandono del IFN en algunos pacientes. En cualquier caso, la causa de la depresión que informan estos estudios no está clara. Puede estar relacionada con alguna propiedad intrínseca del IFN, tratarse de una reacción a los efectos secundarios de la droga, o deberse a la frustración por incumplimiento de expectativas hacia el IFN (Feinstein, 2000). Además, se ha criticado el no uso de entrevistas clínicas o cuestionarios validados para establecer el diagnóstico de depresión, discriminando entre síntomas afectivos y síntomas somáticos (Feinstein, 2000).

Los hallazgos descritos contrastan con aquellos en los que no se confirma la relación entre depresión y tratamiento con IFN- β 1b (Borrás et al., 1999; Dilitz et al., 1998; European Study Group on IFN- β 1b in Secondary Progressive MS, 1998). A pesar de estos hallazgos contradictorios, y asumiendo que el IFN beta-1b pueda tener como efecto secundario depresión, en un estudio de consenso sobre el uso del IFN, recomiendan

que el paciente con depresión severa y/o ideación suicida sea monitorizado y tratado con fármacos antidepresivos o psicoterapia durante el tratamiento, pero no necesariamente debe abandonar o no iniciar el tratamiento (Lublin et al., 1996).

Asimismo, con el interferón β -1a se han encontrado evidencias a favor (Jacobs et al., 2000; Lana-Peixoto et al., 2002), y en contra de la asociación entre alteraciones en el estado de ánimo y tratamiento con IFN (Jacobs et al., 1996; Patten y Metz, 2001; Patten y Metz, 2002; Sánchez et al., 2004). Los estudios de Mohr et al. (1998; 1999) con este tipo de interferón, plantean algunas cuestiones que consideramos relevantes a la hora de diseñar e interpretar los resultados de este tipo de investigaciones. Estudiaron a 80 pacientes RR en tres momentos: línea base, a los dos y a los cuatro meses de iniciar el tratamiento con IFN β -1a. Encontraron un incremento significativo en depresión tras los primeros dos meses, sin cambios posteriores. Demostraron que los incrementos en depresión después del inicio del tratamiento con IFN- β -1a estaban relacionados con los niveles pre-tratamiento (Mohr et al., 1999). Los autores sugieren que la historia premórbida de desórdenes del estado de ánimo o una historia familiar de tales síntomas pueden suponer un factor de riesgo para desarrollar depresión cuando se inicia el tratamiento con IFN, siendo necesario, por tanto, recabar información al respecto.

Actualmente, se plantea el uso alternativo de acetato de glatiramero para pacientes con EM-RR, puesto que dicho fármaco no ha sido relacionado con deterioro en el estado de ánimo (Johnson et al., 1995; Korczyn y Nisipeanu, 1996), especialmente cuando el episodio de depresión ocurre en asociación con ideas de suicidio (Patten, 2001).

6. NEUROPSICOLOGÍA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A pesar de que Charcot observó a finales del siglo XIX que los pacientes con EM podían presentar “...un marcado debilitamiento de la memoria, un enlentecimiento en la formación de conceptos y un embotamiento de las facultades emocionales” (Charcot, 1877), es sólo a finales del siglo XX cuando se empieza a prestar atención a esta clase de alteraciones en los pacientes con EM.

A partir de las investigaciones neuropsicológicas de los últimos 20 años, se concluye que la alteración cognitiva afecta entre el 43% y el 65% de la población con diagnóstico de EM (Peysen et al., 1980; Rao et al., 1984; Peysen et al., 1990; Rao et al., 1991a; McIntosh-Michaelis et al., 1991; Rao, 1995; Brassington y Marsh, 1998; Amato, 2002). Estos porcentajes contrastan con las estimaciones realizadas a partir de valoraciones clínicas y medidas relativamente burdas de la función cognitiva, que cifran la presencia de deterioro entre un 3% y 16% (Kurtzke et al., 1972; Swirsky-Sacchetti et al., 1992a). La prevalencia de alteraciones cognitivas en la EM no sólo varía en función de los instrumentos de valoración utilizados, sino también en función de si se estudian poblaciones atendidas en unidades hospitalarias de EM o población general (Peysen et al., 1990). Así, la prevalencia es aproximadamente del 40 al 45% en la población general de pacientes con EM y del 50 al 65% cuando las muestras están basadas en pacientes tratados en centros de EM (Rao et al., 1993). El curso clínico de los pacientes estudiados también es importante para establecer la prevalencia de los trastornos cognitivos. Atendiendo a esta variable, se ha informado de porcentajes de alteración cognitiva superiores en la forma secundariamente progresiva, seguida de las formas RR y PP (Comi et al., 1995; Ryan et al., 1996; Camp et al., 1999; Foong et al., 2000).

Las alteraciones cognitivas en la EM más frecuentemente informadas consisten en problemas en atención, concentración y velocidad de procesamiento de la información, seguidos de los problemas en memoria, fluidez verbal y funciones ejecutivas. En menor medida, los procesos visoespaciales y visoperceptivos y el lenguaje.

Este patrón de alteraciones cognitivas, diferente al de la enfermedad de Alzheimer, se ha sugerido que apunta hacia el encontrado en la demencia subcortical, con la diferencia de que el substrato patológico en la EM no implica tanto sustancia gris subcortical de estructuras como el tálamo, los ganglios basales y núcleos del tronco encefálico, sino que está primariamente localizado en la sustancia blanca subcortical. La alteración cognitiva en la EM se explicaría por la desconexión entre amplias áreas asociativas corticales y entre estructuras corticales y subcorticales, como el tálamo y los ganglios basales, por causa de la desmielinización subcortical y la degeneración axonal (Comi et al., 1993, Comi et al., 2000). Esto daría lugar a un patrón de alteración cognitiva

más global que el visto en las demencias subcorticales, en el cual todos los dominios neuropsicológicos parecen afectados por la enfermedad (Thornton y Raz, 1997; Wishart y Sharpe, 1997). Sin embargo, a pesar de la amplia y común afectación cognitiva, los déficits son habitualmente leves, aunque no por ello dejan de ser discapacitantes en algún grado. En este sentido, algunos autores han encontrado asociación entre los déficits cognitivos en la EM y la presencia de dificultades laborales, alteraciones en el funcionamiento social y en actividades de la vida diaria (Rao et al., 1991b; Beatty, 1993b; Higginson et al., 2000; Schultheis et al., 2001). Además, los déficits cognitivos pueden estar presentes incluso en pacientes con una mínima discapacidad física y una corta duración de la enfermedad (Young et al., 1976; Olivares, 1996; 2005).

6.1. PATRÓN DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LA EM

A continuación se revisan los resultados relativos al patrón de alteración cognitiva en la EM, agrupándolos por funciones. Es importante resaltar que la mayoría de los estudios que se describirán en este apartado se caracterizan por un nivel alto de heterogeneidad en la composición de las muestras en cuanto a las variables clínicas (curso clínico, duración de la enfermedad, grado de disfunción neurológica) y demográficas. De forma similar, hay una importante variedad en la metodología empleada en cada uno de ellos, muy especialmente en la utilización de diferentes instrumentos o medidas para valorar las diversas funciones. Posiblemente esta heterogeneidad sea una de las causas de la existencia de resultados contradictorios. En este apartado comentaremos el panorama general, y en el siguiente apartado abordaremos aquellos estudios que intentan precisar la relación de las variables clínicas y del estado de ánimo con la afectación cognitiva. En general, la mayoría de los estudios emplean muestras de pacientes del tipo RR, seguidos de muestras mixtas y, sólo unos pocos se centran en pacientes crónicos progresivos (SP y PP). Aunque en el apartado siguiente se expondrá el efecto de las restantes variables clínicas, en este apartado incluiremos datos relacionados con el curso, haciendo mención explícita en el texto cuando los autores hayan observado diferencias según el mismo.

6.1.1. CAPACIDAD INTELECTUAL GENERAL

La inteligencia de los pacientes EM ha sido valorada principalmente con la batería de inteligencia de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)). Los estudios que la han valorado han hallado que los pacientes puntúan alrededor de media desviación estándar por debajo de los controles sanos (Rao, 1986), aunque la puntuación global y en los distintos subtests se sitúan dentro de los rangos de normalidad (Rao et al., 1991a). Además, los resultados de estos estudios muestran que los pacientes con EM obtienen puntuaciones superiores en el CI Verbal respecto al CI Manipulativo (Canter, 1951; Matthews et al., 1970; Ivnik, 1978a; Ivnik, 1978b; Heaton et al., 1985; Reitan et al., 1971; Klonoff et al., 1991), lo que podría explicarse por el efecto negativo que los problemas motores y de coordinación propios de la EM tendrían sobre la ejecución en las pruebas manipulativas (Rao, 1986).

6.1.2. ATENCIÓN, CONCENTRACIÓN Y SEGUIMIENTO CONCEPTUAL

Los pacientes con EM suelen mostrar problemas relacionados con la atención, pero la ejecución es dependiente del tipo de tarea. La valoración de los diferentes aspectos atencionales se ha realizado a través de pruebas tan diferentes como el Subtest de Dígitos de las escalas de Wechsler (Wechsler, 1987) o del WAIS (Wechsler, 1981), el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982), tareas de Cancelación, el Trail Making Test (Reitan y Wolfson, 1985) ó el Test de Stroop (Golden, 1978).

En general, los pacientes no muestran una alteración global de la atención, sino más bien una afectación específica de algunos procesos atencionales. En tareas de procesamiento automático, así como en la mayoría de tareas de atención focalizada y dividida en las que los pacientes pueden controlar el ritmo de ejecución o bien el número de estímulos o respuestas es relativamente reducido, suelen presentar un rendimiento normal en relación a los controles sanos (Jennekens-Schinkel et al., 1988; Franklin et al., 1988; Grafman et al., 1991; Kujala et al., 1994; 1995; Paul et al., 1998; De Sonneville et al., 2002). Sin embargo, los pacientes rinden significativamente peor que los controles en

medidas de atención que requieren mayor esfuerzo, especialmente aquellas que implican memoria de trabajo, inhibición de respuesta, atención sostenida o tareas con muchos estímulos o de respuesta múltiple o enfatizan la necesidad de procesar rápidamente la información (Rao et al., 1989a; Kujala et al., 1994; D'Esposito et al., 1996; Paul et al., 1998; Camp et al., 1999). A continuación se detallan los resultados obtenidos para las diferentes pruebas.

Los resultados a partir del Subtest de Dígitos, que pueden interpretarse como una medida de atención focalizada o memoria inmediata, no son concluyentes. Algunas investigaciones muestran un rendimiento inferior (Huber et al., 1987; Minden et al., 1990; Grigsby et al., 1994; DeLuca et al., 1994; Beatty et al., 1995a; Beatty et al., 1996; Paul et al., 1998), mientras que otros hallan una ejecución similar respecto a sujetos controles sanos (Jambor, 1969; Rao et al., 1984; Heaton et al., 1985; Litvan et al., 1988a; Litvan et al., 1988b; Rao et al., 1989b; Anzola et al., 1990; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Klonoff et al., 1991; Pozzilli et al., 1991a; 1991b; Rao et al., 1991a; Maurelli et al., 1992; Amato et al., 1995; DeLuca et al., 1998; Marié y Defér, 2001; Staffen et al., 2002; Olivares et al., 2005).

En el Test de Stroop los resultados encontrados tampoco son concluyentes. La mayoría de los estudios revisados encuentran peores rendimientos en los pacientes en comparación con controles sanos en las tres condiciones de este test (lectura, denominación del color y denominación color no congruente con lectura) (Van den Burg et al., 1987; Jennekens-Schinkel et al., 1990b; 1990c; Friend et al., 1999; Vitkovitch et al., 2002; Olivares et al., 2005), o entre pacientes cognitivamente alterados y controles, en todas las condiciones del test (Kujala et al., 1995). Los autores explican las diferencias como resultado de un enlentecimiento generalizado más que por una alteración específica en atención selectiva, dado que cuando se controla el resultado en la tercera condición con las dos previas o se calculan índices de interferencia las diferencias entre pacientes y controles desaparecen en la mayoría de los estudios (Van den Burg et al., 1987; Jennekens-Schinkel et al., 1990b; 1990c; Vitkovitch et al., 2002; Olivares et al., 2005), con la excepción del estudio de Rao et al. (1991a). Otros autores apuntan la importancia de la afectación cognitiva general en el rendimiento en esta prueba (Kujala et al., 1995).

Cabe resaltar los resultados de un estudio reciente que intenta descubrir si los déficit en esta prueba se deben a un enlentecimiento generalizado o bien a una interrupción de los procesos inhibitorios (Vitkovitch et al., 2002). Los autores añaden a las tres condiciones de este test una condición de priming negativo en la que el color de la palabra coincide con el nombre escrito previamente. Pacientes y controles se diferenciaron de forma significativa en todas las condiciones pero las diferencias entre la condición de interferencia y la de priming para cada grupo fueron equivalentes, lo que explican como una capacidad preservada para inhibir estímulos distractores. Los autores concluyen que los resultados pueden ser explicados por un enlentecimiento generalizado o una alteración específica en atención selectiva, dados los resultados en la condición de interferencia, aunque advierten que no se trata de una interrupción completa de los procesos inhibitorios (dados los resultados en la condición priming negativo).

El SDMT se ha encontrado alterado en algunos estudios, con distintas muestras de pacientes (Beatty et al., 1988; Beatty et al., 1995a; D'Esposito et al., 1996; Paul et al., 1998; Sperling et al., 2001; Camp et al., 2001; Landró et al., 2004; Olivares et al., 2005), pero no en otros (Tsolaki et al., 1994). Utilizando otras pruebas que valoran la atención sostenida con modalidad auditiva (Auditory As, Auditory Trails A) y visual (Test de Cancelación de letras computarizado), se encontró que sólo en el grupo de pacientes alterados cognitivamente, se cometían mayor número de omisiones y mayores tiempos de reacción (Kujala et al., 1995). En estas mismas pruebas con modalidad auditiva, nuestro grupo no encuentra diferencias significativas entre controles y pacientes RR con leve discapacidad física (Olivares et al., 2005). También se han objetivado mayores tiempos de reacción pero no más errores, con el aumento de la complejidad de la tarea (Dujardin et al., 1998).

La ejecución en el Trial Making Test, especialmente la parte B, que mide la habilidad para manejarse con más de un estímulo a la vez o la capacidad para variar el curso de la acción durante una actividad (Lezak, 1995), también se ve afectada en la EM (Franklin et al., 1988; Klonoff et al., 1991).

Recientemente, De Sonneville et al. (2002) valoran las características del procesamiento de la información en EM, a través de pruebas experimentales computarizadas que valoran atención dividida, focalizada, sostenida y función ejecutiva (tarea de flexibilidad atencional), con el objetivo de averiguar si los déficits en el control atencional se explican por defectos en el procesamiento central o periférico. Demuestran un enlentecimiento general en el procesamiento de la información con demanda de atención, estando los pacientes con EM un 40% más lentos que los controles en estas tareas. Su muestra de pacientes presenta déficit en atención dividida, focalizada, sostenida y función ejecutiva, siendo los pacientes con formas progresivas de la enfermedad (PP y SP) los que presentan mayor alteración en relación a pacientes con curso RR. Los autores apuntan que la precisión en las respuestas a estas tareas está menos comprometida comparada con los tiempos de respuesta porque no encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles en los errores cometidos en la mayoría de las tareas que valoran. Dada la dificultad para separar la velocidad de procesamiento de la atención, los resultados en atención han sido interpretados, en ocasiones, como consecuencia del enlentecimiento del procesamiento de información.

6.1.3. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Diversos estudios han examinado la velocidad de procesamiento de la información, utilizando diferentes pruebas como el Paced Auditory Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977), tiempo de reacción en elección de respuestas y diversas versiones de la tarea de Sternberg (Sternberg, 1966), intentando separar la contribución del componente motor, del componente de decisión o procesamiento mental. A pesar de la amplia variedad de procedimientos empleados, así como de la diversidad en la demanda cognitiva de las mismas, la mayoría de los estudios informan de un enlentecimiento en el procesamiento de la información independiente del componente motor de la respuesta (Litvan et al., 1988a; Rao et al., 1989a; DeLuca et al., 1993; Kujala et al., 1994; Kujala et al., 1995; Diamond et al., 1997; Kail, 1998; DeLuca et al., 1998; Paul et al., 1998; Demaree et al., 1999; Janculjak et al. 1999; Camp et al., 1999; Archibald y Fisk, 2000; Laatu et al., 2001; Sperling et al., 2001; De Sonneville et al., 2002; DeLuca et al., 2004; Landró et al., 2004;

Olivares et al., 2005), tanto con tareas auditivas como visuales. Los resultados han sido encontrados en RR, en CP, en muestras heterogéneas, en pacientes con una duración corta de la enfermedad y leve discapacidad física. Sin embargo, existen algunos resultados discrepantes como es el encontrado por Litvan et al. (1988a), que utilizando la prueba de Sternberg con material visual no observaron diferencias significativas entre pacientes y controles, o el encontrado por otros estudios con el PASAT (D'Esposito et al., 1996; Staffen et al., 2002; Olivares et al., 2005). Además, Jennekens-Schinkel et al. (1988) proponen que el enlentecimiento que encuentran en sus pacientes se debe principalmente al componente motor y en menor medida a la complejidad de la tarea. A pesar de la gran cantidad de estudios que se centran en la velocidad de procesamiento en la EM, según algunos autores son necesarios estudios en los que se determine el grado en el que los efectos en la velocidad de procesamiento de la información en la EM son independientes de las tareas así como precisar la magnitud del enlentecimiento general (De Sonneville et al., 2002).

Algunos estudios proponen que el enlentecimiento en el procesamiento de la información puede influir en el rendimiento en otras funciones cognitivas, como la memoria a largo plazo (Litvan et al., 1988b) o la adquisición de nueva información (DeLuca et al., 1994) o la memoria de trabajo (Grigsby et al., 1994; D'Esposito et al., 1996; Demaree et al., 1999; Archibald y Fisk, 2000).

6.1.4. FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN

Las funciones ejecutivas son operaciones mentales dependientes de la integridad del lóbulo frontal que implican conductas o pensamientos dirigidos a un fin. Las tareas que requieren la puesta en marcha de funciones ejecutivas son aquellas que implican planificación, flexibilidad del pensamiento, espontaneidad, autorregulación de la conducta, mantenimiento de estrategias, razonamiento abstracto, resolución de problemas, formación de conceptos, estimación, previsión, etc (Lezak, 1995).

Diversos autores han hallado un peor rendimiento en pruebas de razonamiento abstracto y conceptual utilizando diferentes pruebas de categorización, como el *Weigl Sorting Test* o el *California Card Sorting Test*, encontrando algunos una peor ejecución especialmente en las formas progresivas de la enfermedad (Jambor, 1969; Beatty et al., 1995a; Beatty y Monson, 1996). En el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), la prueba más utilizada, los pacientes con diferentes cursos de la enfermedad suelen cometer mayor número de respuestas perseverativas y errores, consiguiendo así resolver menos categorías (Heaton et al., 1985; Rao et al., 1987; Beatty et al., 1989a; 1989b; Ron et al., 1991; Beatty y Monson, 1994; Beatty et al., 1995a; 1995b; Beatty y Monson, 1996; Nocentini et al., 2001). Resultados discrepantes han sido informados recientemente en muestras de RR (Landró et al., 2004; Olivares et al., 2005). De forma similar, en la resolución de problemas del tipo Torre de Hanoi y Londres, los pacientes con EM presentan dificultades, necesitando más tiempo para resolverlos por lo que resuelven menos problemas (Arnett et al., 1997; Foong et al., 1999), siendo la resolución peor en aquellos pacientes con curso progresivo. Por lo que respecta al razonamiento visoperceptivo, con las Matrices Progresivas (Raven, 1958) se han observado diferencias significativas entre pacientes y controles en algunos estudios (Foong et al., 1997; Nocentini et al., 2001; Ruggieri et al., 2003), con resultados discrepantes en otro (Pozzilli et al., 1991a).

6.1.5. LENGUAJE

Los problemas en el lenguaje no son comunes en la EM, aunque se han descrito casos aislados de afasia o alexia (Achiron et al., 1992b; Arnett et al., 1996; Dogulu et al., 1996; Jónsdóttir et al., 1998; Devere et al., 2000) asociados a la aparición de amplias lesiones desmielinizantes en el hemisferio izquierdo.

El déficit en tareas de fluidez verbal semántica y fonética es un dato encontrado de forma consistente en pacientes con EM respecto a sujetos controles (Caine et al., 1986; Huber et al., 1987; Beatty et al., 1988; Beatty et al., 1989a; Beatty et al., 1989b; Klonoff et al., 1991; Beatty y Monson, 1994; Grigsby et al., 1994; Beatty et al., 1995a; Beatty y

Monson, 1996; Foong et al., 1997; DeLuca et al., 1998; Tröster et al., 1998; Camp et al., 1999; Foong et al., 1999; Friend et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Sperling et al., 2001), aunque Olivares et al. (2005), no encuentran diferencias entre pacientes y controles en este tipo de pruebas en pacientes con curso RR y leve afectación física. El déficit en fluidez verbal suele explicarse por una dificultad generalizada en la recuperación de la información, indicativo de disfunción frontal o bien ser secundario al compromiso de la velocidad de procesamiento (Beatty et al., 1989a; Beatty y Goodkin, 1990), más que por una afectación primaria del lenguaje.

La capacidad básica para la comprensión del lenguaje parece estar preservada cuando se valora con el Token Test y otras pruebas de comprensión verbal (Jambor, 1969; Marié et al., 2001), aunque algunos estudios encuentran un rendimiento inferior respecto a sujetos controles sanos (Amato et al., 1995; Friend et al., 1999; Nocentini et al., 2001). En un estudio sobre la comprensión de frases (Grossman et al., 1995) los autores observan que una proporción de pacientes presenta una peor ejecución en distintas tareas de comprensión de frases, aunque esta pobre ejecución se asoció con una velocidad de procesamiento alterada. El rendimiento en la denominación por confrontación se encuentra levemente alterado en algunos estudios (Beatty et al., 1988; Tsolaki et al., 1994; Beatty et al., 1995a; Kujala et al., 1996a; Tröster et al., 1998; Friend et al., 1999), aunque otros estudios encuentran un rendimiento normal (Beatty et al., 1989a; Rao et al., 1991a; Ron et al., 1991; Olivares et al., 2005). En general, se asume que estos déficit están relacionados con una afectación de la velocidad de procesamiento de la información, aunque algunos autores proponen una interrupción de los procesos lingüísticos tras el análisis del patrón de errores en la denominación (Kujala et al., 1996a; Drake et al., 2002).

6.1.6. MEMORIA VERBAL Y APRENDIZAJE

La memoria es una de las funciones neuropsicológicas más estudiadas, observando la implicación de diversos aspectos de la misma, incluso en muestras con discapacidad física leve (Van den Burg et al., 1987; Klonoff et al., 1991; Olivares, 1996; 2005) y en

estadios iniciales de la enfermedad (Young et al., 1976; Lyon-Caen et al., 1986; Olivares, 1996; 2005).

Con respecto a la memoria con material verbal, los estudios sobre el recuerdo inmediato o a corto plazo, valorado principalmente con los Subtest de Dígitos, no aportan datos concluyentes, aunque la mayoría de los estudios no encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles. Los estudios revisados se recogen en el apartado de atención, concentración y seguimiento conceptual.

Los trabajos que analizan la capacidad de aprendizaje o memoria de fijación, evaluada a través de listas de palabras como el *Auditory Verbal Learning Test* (Rey, 1964), el *Selective Reminding Test* (Buschke y Fuld al., 1974), el *Free Verbal Recall Test* (Paivio et al., 1968), el *California Verbal Learning Test* (Delis et al., 1987) y otras listas de palabras, señalan que los pacientes con EM presentan una curva de aprendizaje (suma de las palabras recordadas en todos los ensayos de aprendizaje) significativamente inferior al grupo control (Rao et al., 1984; van den Burg et al., 1987; Beatty et al., 1988; Rao et al., 1989b; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Rao et al., 1991a; Maurelli et al., 1992; DeLuca et al., 1994; Beatty et al., 1995a; Kujala et al., 1996b; Camp et al., 1999; Friend et al., 1999; Scarrabelotti et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Sperling et al., 2001). Sin embargo, existen algunos resultados discrepantes como es el encontrado por Minden et al. (1990) con el AVLT, o por Olivares et al. (2005) con el CVLT con una muestra de EM RR con leve discapacidad física. Algunos estudios que aportan los datos relativos a cada ensayo, encuentran diferencias significativas en algunos (Litvan et al., 1988b; Pozzilli et al., 1991a; Maurelli et al., 1992) o todos los ensayos de aprendizaje (van den Burg et al., 1987; Minden et al., 1990). La curva de aprendizaje es paralela a la del grupo control, aunque los pacientes con EM evocan menos palabras en cada uno de los ensayos.

Los mismos resultados encontrados con las listas de aprendizaje han sido obtenidos en el aprendizaje de pares asociados verbales (Minden et al., 1990; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Klonoff et al., 1991; Maurelli et al., 1992), aunque algunos autores sólo encuentran diferencias estadísticamente significativas en los pares difíciles (Fischer, 1988; Minden et al., 1990; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Klonoff et al., 1991).

La mayoría de los estudios revisados encuentran un rendimiento significativamente inferior en pacientes con EM en el recuerdo a largo plazo de listas de palabras (Rao et al., 1984; van den Burg et al., 1987; Beatty et al., 1988; Litvan et al., 1988a; Rao et al., 1989b; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Pozzilli et al., 1991a; Beatty et al., 1995a; Camp et al., 1999; Friend et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Sperling et al., 2001), con pocas excepciones (Minden et al., 1990; Maurelli et al., 1992; DeLuca et al., 1994). Sin embargo, la naturaleza de este déficit es controvertida. Diversos estudios han perseguido el objetivo de averiguar si el déficit se debe a una deficiente adquisición o a una alteración en el proceso de recuperación de la información. Algunos autores defienden que esta alteración en la memoria a largo plazo está causada por un déficit en la codificación del material y no por problemas en la recuperación, basándose en el hecho de que si se iguala la adquisición del material verbal ampliando el número de ensayos de aprendizaje no se obtienen diferencias significativas entre pacientes y controles en el recuerdo posterior a largo plazo (DeLuca et al., 1994), o en el hecho de que las diferencias en el recuerdo demorado desaparecen cuando se controla el efecto de las diferencias en los ensayos de aprendizaje mediante análisis de covarianza (van den Burg et al., 1987; Olivares et al., 2005).

Otra prueba utilizada para valorar la memoria verbal a largo plazo es el Subtest de Memoria Lógica de la WMS-R. También se ha encontrado con esta prueba un peor rendimiento en los pacientes con EM (Rao et al., 1984; Grant et al., 1984; Heaton et al., 1985; Litvan et al., 1988a; Rao et al., 1989b; Minden et al., 1990; Maurelli et al., 1992; Goldstein et al., 1992; Grigsby et al., 1994; Kujala et al., 1996b; Olivares et al., 2005). Sin embargo, al igual que con las listas de palabras, se postula que el problema se debe a una codificación deficiente y no a problemas en la recuperación, puesto que se ha observado que la tasa de olvido es similar entre pacientes con EM y controles (Litvan et al., 1988a; Rao et al., 1989b; Goldstein et al., 1992), o que las diferencias en el recuerdo demorado desaparecen cuando se controla el efecto de las diferencias en el recuerdo inmediato mediante análisis de covarianza (Olivares et al., 2005).

El rendimiento de los pacientes con EM en el recuerdo de los pares asociados verbales tras un periodo de demora es inferior respecto al grupo control (Rao et al., 1984; Litvan et al., 1988b; Franklin et al., 1988; Minden et al., 1990; Klonoff et al., 1991; Grafman et al., 1991; Kujala et al., 1996b), especialmente el de los pares difíciles (Fischer, 1988).

El rendimiento en las pruebas de reconocimiento de material verbal es normal o se encuentra menos alterado que la evocación libre (Carroll et al., 1984; Rao et al., 1984; Caine et al., 1986; Beatty et al., 1988; Beatty et al., 1989a; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; DeLuca et al., 1994; Beatty et al., 1996; Scarrabelotti et al., 1999; Friend et al., 1999; Zakzanis, 2000; Gaudino et al., 2001; Olivares et al., 2005).

6.1.7. MEMORIA VISUAL Y APRENDIZAJE

El estudio de la memoria visual cuenta con un reducido número de investigaciones. En la memoria visual inmediata, valorada con el Span de memoria visoespacial, utilizando diferentes pruebas como el Subtest de Span de Memoria Visual de la WMS, tareas como el *Corsi Block Tapping Task* o el *Cube Imitation Test* (Knox, 1914), no se encuentran diferencias significativas entre pacientes y sujetos controles (Anzola et al., 1990; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Pozzilli et al., 1991a; Maurelli et al., 1992; Olivares et al., 2005), salvo en un estudio que utilizó una versión computerizada del *Corsi Block Tapping Task* (Foong et al., 1997), o en el span visual en orden directo en el estudio de Paul et al. (1998).

Con el Subtest de Reproducción Visual de la WMS-R, la memoria visual inmediata se encuentra alterada en el grupo de pacientes con EM en la mayoría de los estudios (Rao et al., 1984; Grant et al., 1984; Minden et al., 1990; Olivares et al., 2005).

El aprendizaje de material visual, valorado con los pares asociados visuales de la WMS, se encuentra alterado, necesitando un mayor número de ensayos para evocar correctamente todos los pares (Grant et al., 1984; Franklin et al., 1988). Con material

visoespacial, como el 7/24 Spatial Recall Test o el 10/36 Spatial Recall Test, se ha encontrado una peor ejecución en los pacientes con EM comparados con controles sanos en algunos de los ensayos de aprendizaje o en el número total de localizaciones recordadas en todos los ensayos (Rao et al., 1984; Kujala et al., 1996b; Olivares et al., 2005).

Se ha encontrado en la mayoría de los estudios revisados que los pacientes con EM obtienen un peor rendimiento en el recuerdo a largo plazo en tareas visoespaciales. Este resultado se ha obtenido utilizando el 7/24 Visual Recall Test (Rao et al., 1984; Kujala et al., 1996b), los pares visuales asociados de la WMS-R (Rao et al., 1984; Grant et al., 1984; Minden et al., 1990), así como en pruebas que implican producción visual, como la Figura Compleja de Rey-Osterreith (Pozzilli et al., 1991a) o el Subtest de Reproducción Visual de la WMS (Olivares et al., 2005). Al igual que con material verbal, el tema de la naturaleza del déficit en memoria visual a largo plazo ha sido estudiado con resultados poco concluyentes. En algunos estudios no se encuentran diferencias significativas entre pacientes con EM y controles cuando se amplía el número de ensayos de aprendizaje hasta alcanzar un aprendizaje óptimo, o las diferencias en el recuerdo demorado desaparecen cuando se controla el efecto de las diferencias en el recuerdo inmediato mediante análisis de covarianza (Olivares et al., 2005), lo que se interpreta como una evidencia a favor de que el déficit se debe a fallos en el proceso de adquisición de la información más que a un fallo en la evocación (DeLuca et al., 1994; Demaree et al., 2000; Gaudino et al., 2001). En otras ocasiones, sí se encuentran diferencias entre pacientes y controles sanos usando el mismo procedimiento (DeLuca et al., 1998).

6.1.8. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

La inclusión en los protocolos de pruebas visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, como el test de reconocimiento facial (FRT, del inglés Facial Recognition Test), juicio de orientación de líneas (JLOT, del inglés Judgement Line Orientation Test) discriminación visual de formas (VFDT, del inglés Visual Form

Discrimination Test), test de organización visual (VOT, del inglés Visual Organization Test) o el test de Construcción Cubos (del WAIS) no ha sido muy frecuente. Además, la interpretación de los datos resulta problemática porque muchos pacientes con EM presentan afectación visual primaria como consecuencia de la enfermedad (Miller, 1990).

En general, los estudios no son concluyentes en relación a estas funciones. En relación con el FRT, se han encontrado diferencias significativas entre pacientes y controles tanto en muestras de crónicos progresivos como en RR (Beatty et al., 1988; Beatty et al., 1989b; Rao et al., 1991a), a excepción de algún resultado con muestras de RR (Olivares et al., 2005). Con el JLOT se han obtenido resultados dispares, tanto a favor de preservación (Beatty et al., 1995a; Demaree et al., 2000; Gaudino et al., 2001; Olivares et al., 2005) como de alteración en esta prueba (Rao et al., 1991a; Filippi et al., 1994) con muestras de crónicos como de RR. Por otra parte, se ha encontrado en diversos estudios no diferencias entre controles y pacientes con EM en el VOT (Rao et al., 1991a; Olivares et al., 2005). Swirsky-Sacchetti et al., 1992b encontraron que un 45% de sus pacientes (RR y crónicos progresivos) presentaban alteración en esta prueba. Finalmente, y con respecto al test de Construcción de Cubos (WAIS), la variabilidad en la forma de administración y puntuación, así como la presentación de sus resultados, en muchas ocasiones incluido en un índice de CI manipulativo (WAIS) hacen difícil la comparación de los resultados encontrados. Se han descrito tanto diferencias significativas entre pacientes y controles con distintos cursos de la enfermedad (Lyon-Caen et al., 1986) como un rendimiento equivalente entre pacientes RR y controles normales (Andrade et al., 1999; Olivares et al., 2005).

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se valora la percepción visual y la orientación espacial en pacientes con EM a partir de 31 test (Vleugels et al., 2000) poniéndose de manifiesto que un 26% de la muestra presentaba déficit visoespaciales, no relacionado con un déficit visual primario.

6.2. RELACIÓN ENTRE RENDIMIENTO COGNITIVO, VARIABLES CLÍNICAS Y DEPRESIÓN

Rendimiento cognitivo y variables clínicas

Pocos son los estudios cuyo objetivo primario haya sido explorar el papel de las variables clínicas, tales como el curso y la duración de la enfermedad y la disfunción neurológica, en el rendimiento cognitivo.

En relación con el curso de la enfermedad, tal como hemos señalado, algunos estudios han descrito un menor grado de deterioro cognitivo en los pacientes con curso RR en comparación con las formas progresivas (SP y PP conjuntamente) (Heaton et al., 1985; Rao et al., 1987; Van den Burg et al., 1987; Beatty et al., 1989b; Filippi et al., 1994; Grossman et al., 1994; Revesz et al., 1994; Kujala et al., 1995; Arnett et al., 1997; Thornton y Raz, 1997; Friend et al., 1999; Archibald y Fisk, 2000; Gaudino et al., 2001; Amato et al., 2001; De Sonneville et al., 2002), aunque no todos los estudios apoyan esta conclusión (Rao et al., 1991a; Amato et al., 1995; Fraser y Stark, 2003). A partir de los estudios publicados que comparan el rendimiento cognitivo entre las formas RR y las CP, podemos concluir que las funciones en las que se ha observado un mayor efecto del curso son las ejecutivas (Rao et al., 1987; Arnett et al., 1997; Friend et al., 1999), atención y velocidad de procesamiento de la información (De Sonneville et al., 2002; Denney et al., 2004; 2005) y aprendizaje y memoria con material verbal y visoespacial (Archibald y Fisk, 2000; Gaudino et al., 2001). Recientemente, en un estudio con 234 pacientes con EM comparan tres cursos diferentes de la enfermedad (RR, SP y PP) y una muestra de controles sanos en el rendimiento en la BRB-N (Huijbregts et al., 2004). Los autores encuentran déficit cognitivos en los tres tipos de pacientes con EM en comparación con los controles, siendo más severos en SP seguidos de PP y por último pacientes RR. Los EM RR se diferenciaron de los controles en tres de 5 tareas de la BRB-N (SDMT, 10/36 SRT y tarea de fluidez verbal semántica), mientras que los otros dos subgrupos de pacientes se diferenciaron de los controles en las 5 tareas. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes se mantuvieron después de controlar las diferencias en edad pero desaparecieron en el SDMT y PASAT cuando se controló el efecto de la puntuación en la escala de disfunción física (EEDA). En otro estudio reciente se encuentran resultados similares en tres grupos de pacientes según el curso (RR, SP y PP) (Kraus et al., 2005).

La EEDA ha sido la medida más utilizada para medir la disfunción neurológica de los pacientes con EM. Algunos estudios han informado de débiles correlaciones entre las puntuaciones en la EEDA y el deterioro cognitivo (Heaton et al., 1985; Beatty et al., 1989b; Rao et al., 1991a; Grigsby et al., 1994; Arnett et al., 1997; Kujala et al., 1997; Amato et al., 2001; De Sonneville et al., 2002; Savettieri et al., 2004). Sin embargo, la mayoría de los estudios no han hallado tales correlaciones (Peysers et al., 1980; Rao et al., 1984; Medaer et al., 1984; Lyon-Caen et al., 1986; Rao et al., 1987; Beatty et al., 1988; Franklin et al., 1988; Fischer, 1988; Rao et al., 1989c; Iwasaki et al., 1989; Minden et al., 1990; Beatty et al., 1995a; DeLuca et al., 1998; Gaudino et al., 2001; Ruggieri et al., 2003; Denney et al., 2005).

Realmente, la EEDA es una escala que valora principalmente afectación motora que implica lesiones medulares y de nervio óptico, y correlaciona poco con la presencia de lesiones cerebrales. Las lesiones de la médula espinal pueden, por ejemplo, causar severa discapacidad física, sin necesariamente afectar al rendimiento cognitivo (Peysers y Poser, 1986; Stenager y Jensen, 1988). A pesar de ello, en el estudio de seguimiento a largo plazo realizado por Amato et al. (2001) (10 años de seguimiento), la EEDA aparece como variable predictora del declive cognitivo, concluyendo los autores que a medida que la enfermedad avanza, la afectación neurológica y cognitiva tienden a converger.

La mayoría de los estudios que analizan la relación entre el rendimiento cognitivo y la duración de la enfermedad no han encontrado correlaciones significativas (Ivnik 1978a; Rao et al., 1984; Medaer et al., 1984; Rao et al., 1987; Beatty et al., 1988; Fischer, 1988; Rao et al., 1989c; Beatty et al., 1990; Minden et al., 1990; Rao et al., 1991b; Beatty et al., 1995a; Gaudino et al., 2001), aunque algunos autores las encuentran con funciones específicas como memoria (Thornton y Raz, 1997) o velocidad de procesamiento de la información (De Sonneville et al., 2002; Janculjak et al., 2002). Concretamente, Thornton y Raz (1997), revisan 36 trabajos que estudian el rendimiento en memoria en pacientes con EM en comparación con controles normales y encuentran correlaciones significativas entre curso de la enfermedad, duración de la enfermedad, discapacidad neurológica y rendimiento en memoria.

El efecto de los brotes y la remisión de síntomas neurológicos, así como los cambios en parámetros de RM, se han estudiado en relación con las alteraciones cognitivas. En el estudio de Foong et al. (1998) evaluaron a los pacientes con una batería neuropsicológica durante el brote y al cabo de seis semanas. Encontraron una mejoría en los tests de atención en aquellos pacientes que al inicio presentaban una alteración cognitiva leve; además, en estos pacientes se evidenció que el volumen de lesión detectada con RM con gadolinio había disminuido al cabo de 6 semanas. Sin embargo, los déficit de memoria detectados en la exploración inicial no mostraron cambios en ninguno de los pacientes, lo que los autores explican por el hecho de que la alteración en memoria pueda ser causada por procesos neuropatológicos más permanentes como la degeneración axonal o la pérdida de mielina, mientras que el déficit en atención puede ser el resultado de procesos inflamatorios transitorios. Otra posible explicación es el efecto negativo de la Metil-Prednisolona intravenosa (administrada a estos pacientes durante el brote) sobre los procesos de memoria que han apuntado algunos autores (Keenan et al., 1996; Oliveri et al., 1998).

Tal como puede observarse, la influencia de las variables clínicas en el rendimiento cognitivo es aún un tema abierto con resultados discordantes. Por tanto, parece necesario que los estudios cognitivos controlen estas variables de cara a que sus resultados puedan ser interpretados adecuadamente.

Rendimiento cognitivo y depresión

Tal como hemos señalado, se ha estimado que la prevalencia de la depresión en pacientes con EM se sitúa entre 37 y 54% (Minden y Schiffer, 1990). Algunos investigadores no encuentran relación entre los déficit cognitivos y la presencia de sintomatología depresiva (Peyser et al., 1980; Lyon-Caen et al., 1986; Fischer, 1988; Beatty et al., 1989b; Rao et al., 1989b; Minden et al., 1990; Anzola et al., 1990; Rao et al., 1991a; Ron et al., 1991; Millefiorini et al., 1992; Krupp et al., 1994; Möller et al., 1994; Foong et al., 1999; Friend et al., 1999; Provinciali et al., 1999; Gaudino et al., 2001;

Sperling et al., 2001; Archibald et al., 2004), mientras que otros indican que la presencia de déficit cognitivos está relacionada con puntuaciones mayores en escalas de depresión (Rao et al., 1984; Beatty et al., 1988; Filippi et al., 1994; Gilchrist y Creed, 1994; Thornton y Raz, 1997; Landrø et al., 2004). Gilchrist y Creed (1994) encuentran un rendimiento significativamente alterado en las Matrices Progresivas de Raven en pacientes EM deprimidos comparados con no deprimidos. Además, se han encontrado asociaciones entre alteración de memoria y puntuaciones en escalas de depresión o en entrevistas clínicas (Rao et al., 1984; Beatty et al., 1988; Gilchrist y Creed, 1994), mientras que otros encuentran correlaciones entre alteración de funciones frontales y estado de ánimo evaluado con la Escala de Depresión de Hamilton (Filippi et al., 1994), o relación significativa entre las puntuaciones en el Inventario de Depresión de Beck y el rendimiento en el SDMT (Landrø et al., 2004). Thornton y Raz (1997) encontraron una relación significativa entre tareas de memoria de trabajo (PASAT) y depresión en 10 estudios con pacientes con EM. En la mayoría de estos estudios se emplearon muestras de crónicos progresivos y las puntuaciones en las escalas de depresión eran indicativas de niveles leves o moderados de sintomatología depresiva.

Son de destacar la serie de trabajos realizados por Arnett y colaboradores, en los que han demostrado que los pacientes con EM con depresión clínica o subclínica (pacientes con puntuaciones superiores al Pc 75 de la muestra total) rinden peor en tareas de resolución de problemas, memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información, al compararse con pacientes con EM no deprimidos (Arnett et al., 1999a; Arnett et al., 1999b; Arnett et al., 2001). Estos autores señalan la conveniencia de usar medidas de depresión que eviten la confusión con la sintomatología vegetativa propia de la enfermedad, centrándose en la valoración del estado del humor. Este grupo de trabajo encuentran que el modo en que los pacientes afrontan la enfermedad actúa como variable moduladora en la relación cognición-depresión (Arnett et al., 2002). Más recientemente, este grupo realiza un estudio longitudinal en el que combinan rendimiento cognitivo y depresión. Encuentran que de todos los síntomas depresivos, los evaluativos negativos fueron consistentemente mejores predictores de disfunción cognitiva (tareas de atención compleja, planificación, memoria operativa, memoria espacial) en los pacientes con EM tanto en la primera exploración como después de 3 años (Arnett, 2005).

Otros autores hallan relación entre las puntuaciones en tests de depresión y la valoración subjetiva de su alteración cognitiva, pero no con la valoración cognitiva objetiva (Maor et al., 2001; Benedict et al., 2003). Más recientemente, otro estudio en la misma línea de los anteriores comentados, encuentran diferencias en la valoración subjetiva del rendimiento neuropsicológico en función del grado de alteración del estado de ánimo que presentan los pacientes. Así, los pacientes moderadamente deprimidos hacían valoraciones subjetivas más acordes al rendimiento cognitivo objetivo, mientras que los pacientes levemente deprimidos infraestimaban su rendimiento en memoria diaria y los pacientes no deprimidos lo sobrestimaban (Bruce y Arnett, 2004).

6.3. CORRELATOS NEUROANATÓMICOS DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA EM

La mayoría de los estudios que tienen por objetivo averiguar los predictores de la disfunción cognitiva en EM se han centrado en medidas de RM como indicadores de implicación neuropatológica. Algunos de estos trabajos han examinado la relación global entre los déficit cognitivos y diferentes parámetros de neuroimagen, otros han estudiado las relaciones que se establecen entre las lesiones en regiones específicas del cerebro y la alteración en pruebas neuropsicológicas y, sólo unos pocos se han centrado en la evolución de los déficit cognitivos y su relación con parámetros de neuroimagen.

Por lo que respecta a los estudios que relacionan el rendimiento neuropsicológico con índices de patología cerebral en neuroimagen, las correlaciones obtenidas son razonablemente mejores que las observadas entre las variables de neuroimagen y las variables clínicas (Rao et al., 1989c; Arnett et al., 1994; Swirsky-Sacchetti et al., 1992b; Foong et al., 1997), aunque por diversos motivos los resultados no son siempre coincidentes. Por un lado, las técnicas de neuroimagen utilizadas no presentan la misma sensibilidad para detectar la patología del SNC, siendo empleados métodos cualitativos, cuantitativos, así como diversos parámetros de atrofia y lesión para valorar dicha afectación (Tabla 5). Por otro, el uso de diferentes instrumentos para el examen

neuropsicológico constituye también una segunda fuente de variación (Porcel et al., 1998).

Tabla 5. Parámetros de neuroimagen utilizados para calcular el grado de atrofia o lesión en la EM.

<i>MEDIDAS CUALITATIVAS</i>
Número de lesiones
Dilatación ventricular
Dilatación de los surcos corticales
Tamaño y localización de las lesiones
Atrofia del cuerpo calloso
Desmielinización zona periventricular
<i>MEDIDAS CUANTITATIVAS</i>
Dilatación ventricular
Cociente entre la distancia entre núcleos caudados y el diámetro cerebral
Área total de lesión
Área de lesión en lóbulos frontales
Área del cuerpo calloso
Volumen de lesión
Volumen de lesión en los lóbulos frontales
Volumen de lesión lobares
Volumen de la sustancia blanca
Volumen de la sustancia gris
Volumen cerebral
Volúmenes lobares
Fracción de parénquima cerebral

6.3.1. RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN COGNITIVA Y MEDIDAS DE NEUROIMAGEN: PARÁMETROS DE ATROFIA

El primer estudio en el que se relacionan medidas de disfunción cognitiva con cambios morfológicos en estructuras cerebrales es el de Rao et al., (1985). Los autores, utilizando imágenes obtenidas mediante tomografía computerizada (TC), encontraron correlaciones significativas entre diferentes medidas de dilatación ventricular (Span bifrontal, ancho del ventrículo lateral en la región del caudado y ancho máximo del tercer ventrículo) y rendimiento cognitivo (memoria y razonamiento conceptual), en pacientes con EM crónicos progresivos, siendo el ancho del tercer ventrículo el mejor predictor de dicha afectación cognitiva.

Estudios posteriores, con imágenes de RM, confirmaron la relación entre la dilatación ventricular y la alteración cognitiva, sugiriéndose que la dilatación ventricular refleja los cambios patológicos que se producen en la región periventricular. Estos cambios pueden estar indicando la existencia de una desconexión entre estructuras prefrontales y límbicas (Rao et al., 1985; Comi et al., 1993) o de pérdida de sustancia blanca profunda (Bermel et al., 2002) y originarían déficit cognitivos variados.

Diversos estudios encuentran relación entre medidas de dilatación ventricular y diferentes medidas cognitivas. Berg et al. (2000b), en una muestra heterogénea de pacientes con EM, encontraron correlaciones significativas entre el diámetro del III ventrículo (medido con sonografía transcraneal y en RM) y la mayoría de las pruebas incluidas en la BRB-N (del inglés, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test)¹. Por su parte, Benedict et al., encuentran una asociación significativa entre el ancho del tercer ventrículo y medidas neuropsicológicas de memoria verbal y espacial así como de atención y velocidad de procesamiento (aprendizajes de material verbal y espacial, PASAT, SDMT) (Benedict et al., 2002; 2004). Otros estudios han confirmado la relación entre dilatación del tercer ventrículo y tareas de memoria verbal (aprendizaje de una lista de 14 palabras) (Tsolaki et al., 1994).

En otro estudio, Bermel et al. (2002), en una muestra de 60 pacientes con EM y 50 controles emparejados midieron la dilatación de las astas frontales con otro parámetro de RM (distancia mínima entre los núcleos caudados dividida por el ancho cerebral a la misma altura), y encontraron que esta medida correlacionaba inversamente con la puntuación en el SDMT.

¹ La BRB-N se compone de las siguientes pruebas: Selective Reminding Test (SRT), 10/36 Spatial Recall Test, Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) versión 3 seg. y una prueba de fluidez verbal ante consigna fonética (Rao et al., 1991a; Bever et al., 1995).

Con una muestra de 123 pacientes con EM-RR, Clark et al. (1992), observaron correlaciones significativas entre distintas medidas de dilatación ventricular y el rendimiento en distintas tareas cognitivas. Las áreas con mayor número de correlaciones significativas fueron el asta occipital izquierda seguida del área de los ventrículos laterales. Para las medidas cognitivas, el Trail Making Test (parte A y B) seguido de una tarea de memoria tuvieron el mayor número de correlaciones significativas. Además, el nivel de discapacidad física (EEDA), que fue leve en toda la muestra, correlacionó de forma significativa con el área del tercer ventrículo.

Algunos autores se han interesado por valorar la atrofia cerebral de una forma más global, utilizando estimaciones o medidas volumétricas. Así, por ejemplo, se han utilizado parámetros como el volumen de tejido cerebral total, también llamado fracción parénquima cerebral (normalizado por el volumen intracraneal), volumen de sustancia blanca supratentorial, volumen de sustancia gris, volúmenes lobares, volumen ventricular, volumen cerebral medido en una selección de cortes, normalizadas o no por el volumen intracraneal. Aunque los resultados encontrados en estos estudios no son del todo coincidentes, en general, se han obtenido evidencias de relación entre estas medidas de atrofia y la alteración cognitiva en pacientes con EM. A continuación, se detallan los resultados encontrados con estas medidas de atrofia.

Camp et al., (1999), midieron volumen cerebral en 3 cortes consecutivos de RM en pacientes con un curso primariamente progresivo o transicional progresivo y encontraron que correlacionaba de forma moderada con un índice de alteración cognitiva global, calculado a partir de tests de memoria, atención, fluidez verbal y razonamiento. Por su parte, Edwards et al. (2001), encontraron una significativa correlación entre un índice cognitivo general y la pérdida de volumen en sustancia blanca supratentorial y cuerpo calloso. En el trabajo de Zivadinov et al. (2001b), obtuvieron que los pacientes que presentaban deterioro cognitivo pero con relativamente poco tiempo de evolución de la enfermedad y un bajo índice de discapacidad física, presentaban una fracción de parénquima cerebral (definida como el cociente entre el volumen de parénquima cerebral y el volumen total dentro del contorno cerebral) menor.

Christodoulou et al., utilizando una medida de atrofia cerebral central (porcentaje área ventricular central respecto al volumen intracraneal total), encontraron que este parámetro de RM era el mejor que correlacionaba con el rendimiento cognitivo evaluado con una versión modificada de la BRB-N (añaden Torre de Hanoi y fluidez verbal ante consigna semántica en lugar de fonética). Este parámetro de atrofia correlacionó significativamente con todas las pruebas incluidas en esta versión de la BRB-N, excepto con algunos índices del *Selective Reminding Test*. Además, correlacionó con la Torre de Hanoi (Christodoulou et al., 2003).

El grupo de Benedict analizó cualitativamente la atrofia cortical regional. Evaluaron la atrofia de los surcos corticales en 6 regiones lobares en cada hemisferio; frontal inferior y superior, parietal superior e inferior, occipital y temporal. El grado de atrofia fue valorado como normal, leve, moderado o severo, en relación al porcentaje de pérdida de volumen del parénquima en la región. Los autores encontraron que la atrofia cerebral en lóbulos frontales superiores bilateralmente predecía alteraciones en aprendizaje verbal y espacial, atención y razonamiento conceptual, controlando la influencia de la cantidad de lesión o la atrofia central (Benedict et al., 2002). Recientemente, este grupo comparó 37 pacientes con EM con 27 voluntarios sanos emparejados. Midió fracción de parénquima cerebral, encontrando que este parámetro predecía el rendimiento en medidas de memoria y atención (Benedict et al., 2004). Recientemente, Amato et al. (2004), informan de menores volúmenes en neocorteza en un grupo de pacientes RR en estadios iniciales de la enfermedad que estaban cognitivamente alterados (según los resultados en la BRB-N). De forma específica, la atrofia cortical correlacionaba de forma significativa con pobre rendimiento en tests de memoria verbal, atención/concentración y fluidez verbal. Por otra parte, Benedict et al. (2005), evaluaron la atrofia de los lóbulos en cada hemisferio; frontal, parietal, occipital y temporal, así como la atrofia general (fracción de parénquima cerebral) y atrofia central (volumen ventrículo lateral). Este grupo de estudio analizó el poder predictivo de estos parámetros de RM para el rendimiento en pruebas de VP (PASAT y SDMT) y memoria (CVLT y Test de memoria visoespacial). Encontraron que la atrofia del lóbulo temporal explicó la mayor parte de la varianza del

rendimiento en memoria, mientras que la atrofia general o central explicaron el rendimiento en tareas que enfatizan velocidad de procesamiento. La atrofia frontal contribuyó a la predicción de la consistencia del aprendizaje.

Las lesiones situadas en el Cuerpo Caloso (CC) es otro de los hallazgos típicos en la EM (Simon et al., 1986; 1987). La atrofia del cuerpo caloso se ha asociado con alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información (Rao et al., 1989d; Huber et al., 1992), con medidas de fluidez verbal (Pozzilli et al., 1991b), con medidas de habilidad visoespacial (Ryan et al., 1996), aunque también se ha relacionado con la alteración cognitiva valorada globalmente (Huber et al., 1987; Swirsky-Sacchetti et al., 1992b; Comi et al., 1993; Nocentini et al., 2001; Edwards et al., 2001). Además, la atrofia del cuerpo caloso se ha asociado con alteraciones en la transferencia interhemisférica de la información evaluada con pruebas lateralizadas, estando parcialmente bloqueada o enlentecida en los pacientes con EM que presentan atrofia (Rao et al., 1989d; Pelletier et al., 1992; 1993; Wishart et al., 1995; Barkhof et al., 1998; Pelletier et al., 2001), con mayor afectación en aquellos pacientes que siguen un curso progresivo (Wishart et al., 1995). En otros estudios, aunque no se observaron signos de atrofia del cuerpo caloso, si se produjeron alteraciones de la transmisión interhemisférica en una muestra de EM-RR con leve discapacidad (Gadea et al., 2002). Según Barkhof et al. (1998), la atrofia del esplenio del cuerpo caloso parece tener mayor importancia en la predicción de déficit en tareas de desconexión interhemisférica.

6.3.2. RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN COGNITIVA Y MEDIDAS DE NEUROIMAGEN: PARÁMETROS DE LESIÓN

La mayoría de los estudios transversales que analizan la cantidad de lesión cerebral (área o volumen de lesión), en relación con la alteración cognitiva que presentan los pacientes con EM, encuentran evidencias de la existencia de dicha relación, independientemente de la metodología de cuantificación utilizada para calcularlo (cualitativa, cuantitativa planimétrica y cuantitativa volumétrica).

Rao et al. (1989c), por ejemplo, correlacionan los resultados en distintos tests neuropsicológicos con el área de lesión cerebral total medida en imágenes potenciales en T2 en 53 pacientes con EM. Encontraron que la cantidad de lesión total fue un predictor robusto de disfunción cognitiva, particularmente para medidas de memoria reciente, razonamiento abstracto/conceptual, lenguaje y solución de problemas visoespaciales. En concreto, 10 de 12 pacientes (83%) con cantidad de lesión mayor de 30 cm² tuvieron algún grado de alteración cognitiva, mientras que 32 de 41 con cantidad de lesión menor de 30cm² se encontraban cognitivamente preservados. Estudios posteriores confirmaron la relación entre área o volumen lesional total y rendimiento cognitivo. Es decir, aquellos pacientes que presentaban más lesiones, mayor área total de lesión cerebral o mayor volumen lesional, presentan un rendimiento cognitivo peor que respecto a sujetos sanos o pacientes con preservación cognitiva, sugiriendo que el daño amplio en la sustancia blanca puede ocasionar desconexión funcional entre distintas áreas corticales y estructuras de sustancia gris, tales como el tálamo y el hipocampo, con el consecuente desarrollo de déficit cognitivos (Huber et al., 1992; Swirsky-Sacchetti et al., 1992b; Arnett et al., 1994; Comi et al., 1995; Patti et al., 1995; Foong et al., 1997; Rovaris et al., 1998; Camp et al., 1999; Blinkenberg et al., 2000; Nocentini et al., 2001; Benedict et al., 2002; Archibald et al., 2004).

Sin embargo, también existen estudios que no encuentran relación entre la cantidad de lesión cerebral (área o volumen de lesión) y el rendimiento cognitivo en pacientes con EM (Foong et al., 2000; Zivadinov et al., 2001b; Archibald et al., 2004).

Algunos trabajos han incluido también un análisis de la localización de las lesiones. Así, por ejemplo, Swirsky-Sacchetti et al. (1992b), encontraron que la cantidad lesional en el lóbulo frontal, medida en T2, predecía mejor la alteración en tests de resolución de problemas abstractos, memoria, y fluidez verbal, mientras que la cantidad lesional parietooccipital izquierda predecía mejor los déficit en aprendizaje verbal y habilidades viso-integrativas complejas. Sin embargo, Huber et al. (1992) informan que las correlaciones entre el área lesional y diversas medidas neuropsicológicas, son independientes de la localización de las lesiones. Sperling et al. (2001), en un estudio de RM regional y función cognitiva (BRB-N) longitudinal, encontraron que el volumen de

lesión en sustancia blanca frontal y parietal medidos en DP estaban fuertemente asociados con tareas que requerían atención compleja sostenida (PASAT, SDMT) y memoria de trabajo con material verbal (SRT). Estas correlaciones significativas y negativas fueron evidentes en la línea base, al año y a los 4 años de seguimiento.

Otros autores informaron correlaciones significativas entre el rendimiento en tests neuropsicológicos que exploran las funciones del lóbulo frontal y el área o volumen de lesión frontal en T2 (Arnett et al., 1994; Foong et al., 1997; Rovaris et al., 1998; Comi et al., 1999b; Nocentini et al., 2001). Sin embargo, en la mayoría de estudios la contribución de la cantidad de lesión total cerebral en RM a la alteración de las funciones frontales fue de la misma relevancia que la cantidad de lesión frontal (Foong et al., 1997; Rovaris et al., 1998; Comi et al., 1999b; Nocentini et al., 2001). En otros estudios se ha informado de asociaciones entre volumen de lesión en otras regiones cerebrales y alteración cognitiva. Así, Baumhefner et al. (1990) encontraron que el rendimiento en una medida de atención auditiva compleja (SDMT versión oral) correlacionaba inversamente con área de lesión en cerebelo y tronco cerebral. Este resultado se ve confirmado más recientemente (Archibald et al., 2004). Estos autores encontraron que el volumen de lesión en la fosa posterior (tronco cerebral y cerebelo) medido en T2 distinguía a los pacientes con alteración en tareas experimentales de velocidad de procesamiento cognitivo (la mayoría con curso SP) de aquellos que rendían igual a los controles sanos. Estos resultados no fueron confirmados por el grupo de Sperling (Sperling et al., 2001) con los tests que incluye la BRB-N y medidas de volumen lesional en DP en región posterior que incluyó lóbulo occipital, cerebelo y tronco cerebral.

Otro procedimiento consiste en cuantificar la afectación de la sustancia gris. Así, por ejemplo se han analizado las lesiones yuxtacorticales dado que pueden afectar a las fibras en “U” que conectan los giros adyacentes de la corteza, afectando tanto a las conexiones córtico-corticales como a las conexiones córtico-subcorticales. En general se han obtenido relaciones con la alteración cognitiva (Damián et al., 1994; Miki et al., 1998; Moriarty et al., 1999; Rovaris et al., 2000; Lazeron et al., 2000), aunque algunos autores no han podido observar esta asociación (Catalaá et al., 1999).

Los estudios sobre la relación entre daño cognitivo y las medidas del daño cerebral derivadas de la técnica DP/T2, no han aportado datos totalmente satisfactorios, dado que la magnitud de las asociaciones ha sido menor de lo esperado o, en otros casos, no se ha observado la relación buscada. Algunos autores han comenzado a usar otras técnicas que, tal como señalamos en apartados anteriores, están resultando satisfactorias en el estudio de la discapacidad física (Gass et al., 1994; Truyen et al., 1997; Van Walderveen et al., 1998). Concretamente, se trata de algunos estudios que utilizan imágenes de RM potenciadas en T1, imágenes FLAIR, transferencia de magnetización y espectroscopia.

Rovaris et al. (1998), estudiaron pacientes con EM sin alteración cognitiva y pacientes con déficit del lóbulo frontal y/o memoria. Encontraron que el promedio de la razón de transferencia de magnetización fue significativamente menor en pacientes cognitivamente alterados en relación a no alterados. La cantidad de lesión total y la frontal derivadas de T1 fueron mayores en el grupo de pacientes cognitivamente alterados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido a la alta variabilidad inter-individual de estas medidas.

Por su parte, Van Buchen et al. (1998) compararon tres grupos de pacientes con EM, sin y con moderado y severo deterioro cognitivo. Encontraron diferencias significativas entre el histograma de transferencia de magnetización pero no para otras medidas derivadas de MTR. No encontraron resultados que apoyaran la relación entre cantidades de lesión regional y rendimiento en tests que exploraron selectivamente las correspondientes funciones cognitivas.

Comi et al. (1999b), utilizando dos grupos de pacientes con EM, emparejados en las variables clínicas y demográficas, encontraron que tanto la cantidad de lesión total como la frontal en T2 y T1 fueron mayores en pacientes con EM con alteración del lóbulo frontal que en aquellos que no presentaban alteración cognitiva. La medida de RM que mejor discriminó a los 2 grupos de pacientes fue la cantidad de lesión total en T1. Asimismo, las medidas de transferencia de magnetización global y en regiones

frontales fueron significativamente más bajas para pacientes cognitivamente alterados que para pacientes con preservación cognitiva. Los autores concluyen que la presencia de déficit cognitivos en EM, no sólo está relacionado con la extensión de los daños en la sustancia blanca, sino también con la severidad de los procesos patológicos en el tejido cerebral.

Zivadínov et al. (2001b), cuantificando la cantidad de lesión en DP y T1 y la relación de transferencia de magnetización del tejido cerebral de apariencia normal, en pacientes con EM-RR con poco tiempo de evolución, encuentran que en los 15 pacientes con alteración cognitiva global, la media de la relación de transferencia de magnetización del tejido cerebral de apariencia normal fue significativamente menor que las de aquellos pacientes no alterados cognitivamente.

Hasta el momento son pocos los estudios que analizan la relación entre los cambios bioquímicos, detectados con espectroscopia por RM de protón, y la alteración cognitiva en EM. Foong et al. (1999) hallan que pacientes con afectación más grave de la ratio NAA/Cr presentan una peor ejecución en tareas ejecutivas, aunque no encontraron correlaciones significativas. Mas recientemente, Pan et al. (2001) encontraron una correlación entre memoria (medida con el *Selective Reminding Test*) y funciones ejecutivas (medidas con el Test Torre de Hanoi) con niveles NAA en la sustancia periventricular. Por su parte, Christodoulou et al. (2003) encontraron correlaciones significativas entre la ratio NAA/Cho en regiones periventriculares derechas y la mayoría de las pruebas incluidas en la BRB-N (todas menos *Selective Reminding Test*), fluidez verbal ante consignas semánticas y Torre de Hanoi. Por su parte, Gadea et al. (2004) informan de una asociación entre daño axonal en el *locus coeruleus* y atención auditiva selectiva en pacientes con EM-RR de corta evolución.

Recientemente, Randolph et al. (2005), utilizando una secuencia de neuroimagen FLAIR (fluid-attenuated inversión recovery), conocida por ser sensible a la lesión cortical y yuxtacortical en EM, y encontraron que el volumen de lesión total en FLAIR estaba directa e independientemente relacionado con medidas de velocidad de procesamiento y memoria verbal. Sin embargo, Benedict et al. (2005), cuantificaron el

volumen de hiperintensidades en FLAIR, encontrando que este parámetro de RM no predecía el rendimiento en pruebas de VP (PASAT y SDMT) y memoria (CVLT y Test de memoria visoespacial).

6.3.3. RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN COGNITIVA Y MEDIDAS DE NEUROIMAGEN: NEUROIMAGEN FUNCIONAL

La relación entre parámetros de neuroimagen funcional y rendimiento cognitivo, que puede proporcionar información sobre áreas cerebrales hipofuncionales debido a las lesiones o por la aparición de mecanismos compensatorios, no ha sido estudiado por muchos grupos de investigación con pacientes con EM.

Un estudio realizado con SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) en una serie de pacientes con EM levemente afectados, demostró hipoperfusión en el lóbulo temporal superior izquierdo asociado con un déficit cognitivo en tareas de fluidez verbal (con consigna semántica) y algunos índices de memoria verbal (Pozzilli et al., 1991a).

Posteriormente, Paulesu et al., (1996), utilizando PET (*Positron Emission Tomography*), hallaron que los pacientes con alteración en memoria, presentaban una disminución del metabolismo en el hipocampo y tálamo izquierdo, comparados con pacientes que no presentaban alteración. Blinkenberg et al. (2000) confirman estos resultados, encontrando en una muestra de 23 pacientes con EM reducciones metabólicas bilaterales en regiones corticales frontales y en hipocampo. Además, la reducción del metabolismo cerebral correlacionó con una medida global de deterioro cognitivo.

Recientemente, algunos estudios incorporan RM funcional al estudio de las disfunciones cognitivas en la EM. Inicialmente, la aplicación de la RM funcional en EM se centró en el examen de sistemas motores primarios, sensoriales y visuales (Filippi et al., 2002; Reddy et al., 2002; Rocca et al., 2002; Rocca et al., 2003; Filippi et al.,

2004b), observando diferencias en los patrones de activación cortical entre los pacientes con EM y los sujetos normales, que han sido interpretados como consecuencia de una reorganización cortical derivada del daño cerebral en la EM.

Otros autores han aplicado la RM funcional para examinar el rendimiento cognitivo en EM (Staffen et al., 2002; Parry et al., 2003; Hillary et al., 2003; Wishart et al., 2004; Sweet et al., 2004; Lazeron et al., 2004). Staffen et al. (2002) encontraron activación incrementada en cortex prefrontal derecho en una tarea de aritmética mental (PASAT) en un grupo de pacientes con EM, sugiriendo un papel del cortex prefrontal derecho para compensar los déficit en tests de memoria de trabajo que requieren un control ejecutivo central. Estudios posteriores utilizando tareas que evalúan la memoria operativa confirman estos hallazgos (Hillary et al., 2003; Sweet et al., 2004; Wishart et al., 2004), es decir, la necesidad de activación incrementada en regiones frontales en pacientes con EM para compensar un ineficiente procesamiento cognitivo. Sin embargo, esto no ha sido confirmado con una tarea de planificación como es el test de la Torre de Londres, en la que los pacientes con EM con moderada discapacidad mostraron un rendimiento significativamente peor que el observado en los controles normales, mostrando ambos grupos globalmente las mismas áreas de activación, localizadas en los lóbulos frontales y parietales bilateralmente, así como en el cerebelo. En este estudio, los grupos diferían de forma estadísticamente significativa en la activación en el cerebelo, con mayor extensión de activación en el grupo con EM (Lazeron et al., 2004).

6.4. EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EN LA EM

6.4.1. EVOLUCIÓN NATURAL DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EN LA EM

Pocos estudios se han centrado en el estudio de la evolución de los déficit cognitivos en la EM, y los resultados encontrados han sido controvertidos, ya que se ha descrito relativa preservación cognitiva, así como deterioro progresivo.

El primer estudio que investigó la evolución de los déficit cognitivos en la EM, comparó los resultados de una evaluación inicial de 23 pacientes varones con EM con una reevaluación a los 6 meses. La duración media de la enfermedad, desde los síntomas fue de 4 años. El autor estudió las diferencias entre línea base y seguimiento en pacientes y controles. Encontró indicaciones de declive en cognición en pacientes con EM, después de los 6 meses, especialmente en la escala manipulativa del WAIS (Canter, 1951).

Unos años más tarde, Ivnik (1978b) encontró empeoramiento en tareas que requerían habilidades motoras coordinadas y en tareas cognitivas con importantes componentes de respuesta motora, en 14 pacientes con EM seguidos durante aproximadamente 3 años. En otras habilidades adaptativas, particularmente memoria, los valores medios absolutos no cambiaron significativamente.

Feinstein et al. (1992a), siguieron a un grupo de pacientes con síndromes clínicamente aislados durante una media de 4,5 años, encontrando un empeoramiento únicamente en memoria visual. Por su parte, Amato et al. observaron que los déficit en memoria verbal y razonamiento abstracto permanecieron relativamente estables después de un seguimiento de 4 años, aunque aparecieron dificultades lingüísticas en un alto porcentaje de pacientes (Amato et al., 1995). Estos mismos autores reevaluaron a estos pacientes después de 10 años, encontrando una alteración cognitiva progresiva en tests atencionales y de memoria espacial a corto plazo en una gran proporción de pacientes (Amato et al., 2001).

Kujala et al. (1997) encontraron que solamente aquellos pacientes con leve alteración en el inicio del estudio, empeoraron después de un seguimiento de 3 años en tests de memoria, aprendizaje, atención y rendimiento viso-motor, en contraste con aquellos pacientes con EM cognitivamente preservados. El autor advierte que el empeoramiento fue global y no circuncrito a un dominio cognitivo. Con un seguimiento más corto, Zivadinov et al. (2001a) encontraron que 15 pacientes de su muestra de 53 pacientes con EM-RR y corta duración de la enfermedad habían empeorado a los dos años en un índice cognitivo global calculado a partir de una batería

amplia de pruebas neuropsicológicas. Asimismo, Pelletier et al. (2001), encontró un empeoramiento en las tareas administradas para explorar transferencia interhemisférica de información motora, auditiva y sensorial después de un seguimiento de 5 años en un grupo de pacientes con EM-RR con corta duración de la enfermedad y leve discapacidad, en relación a un grupo de controles sanos.

Sin embargo, igual número de estudios encuentran evidencias de preservación cognitiva durante un seguimiento en pacientes con EM. Fink and Houser (1966), después de un año no encontraron empeoramiento en el CI, sino un incremento en el CI verbal del WAIS en 44 pacientes con EM con una duración de la enfermedad no superior a cinco años, aunque empeoró la discapacidad física. Los autores informan de dificultades en tareas que requerían más esfuerzo expresivo en el seguimiento, particularmente en aquellos pacientes con más discapacidad física. Posteriormente, Jennekens-Schinkel et al. (1990c), estudiaron una muestra de 33 pacientes con EM con diferentes cursos de la enfermedad, observando peores rendimientos que los controles en velocidad motora, tiempo de reacción y tareas de aprendizaje. Después de 4 años, el 76% de los pacientes permanecieron estables en el rendimiento cognitivo. Mariani et al., en 1991 realizaron un estudio de 2 años de seguimiento en 19 pacientes con EM y no encontraron cambios significativos en las pruebas neuropsicológicas administradas. También con un seguimiento de 3 años ha sido descrita preservación cognitiva en una muestra de 57 pacientes con EM con diferente curso clínico (Patti et al., 1998), así como después de 1 año, en pacientes valorados con la BRB-N (Hohol et al., 1997).

Más recientemente, Sperling et al. (2001), estudiando con la BRB-N una muestra de 28 pacientes con distintos cursos de la enfermedad, encontraron preservación cognitiva después de 4 años de seguimiento, en relación a un grupo de controles sanos. Sin embargo, estos autores informan que parte de su muestra recibió tratamiento inmunomodulador durante el seguimiento y los datos que se ofrecen se refieren a la muestra total, incluyendo tanto pacientes tratados como no tratados. Piras et al (2003), reevaluaron a una muestra de 12 pacientes con EM-RR después de 8 años y medio y encontraron relativa preservación en un índice cognitivo. Este índice se calculaba a partir de las puntuaciones obtenidas en varios tests cognitivos que medían capacidad

intelectual general, razonamiento no verbal, atención, memoria verbal y visual, así como lenguaje. Sin embargo, en ambos estudios se informó de una tendencia a empeorar en una tarea de recuerdo de información verbal tras demora.

Por otra parte, Camp et al. (2005), estudiaron la evolución cognitiva al año y a los dos años, de 99 pacientes con EM con curso primariamente progresivo (PP), con la BRB (Rao et al., 1991a). Estos autores no encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones cognitivas medias comparando la evaluación inicial con la obtenida después de dos años. Sin embargo, informan que en un tercio de los pacientes se observó un empeoramiento cognitivo absoluto en las puntuaciones de algunos tests administrados. El rendimiento en la evaluación inicial fue un buen predictor del rendimiento en el seguimiento, es decir, en aquellos pacientes que presentaron un rendimiento normal al inicio se encontró preservación cognitiva en el seguimiento, mientras que aquellos que fueron clasificados al inicio como alterados continuaron presentando un rendimiento alterado en el seguimiento.

Las discrepancias en los resultados de los citados estudios longitudinales sobre el funcionamiento cognitivo en la EM pueden ser explicados por el hecho de que el curso evolutivo de la alteración cognitiva en la EM está caracterizado por una gran variabilidad. Contribuye también a estas discrepancias determinados factores metodológicos: gran variabilidad en los periodos de seguimiento (0,5 – 10 años), en las variables clínicas de las muestras de estudio, en los análisis estadísticos empleados para analizar los resultados, así como en los métodos neuropsicológicos empleados. En la mayoría de los estudios, las muestras de pacientes han sido heterogéneas con respecto a las variables clínicas y en cuanto a los factores cognitivos. Además, la mayoría de los estudios longitudinales han utilizado baterías neuropsicológicas cortas y restringidas. Otros no han usado muestras de control (Mariani et al., 1991; Feinstein et al., 1992a; Hohol et al., 1997; Patti et al., 1998; Zivadinov et al., 2001a; Piras et al., 2003). En ocasiones se ha descrito un alta tasa de abandono del estudio en el seguimiento (Feinstein et al., 1992a; Piras et al., 2003) y se han estudiado muestras pequeñas de pacientes (Ivnik, 1978b; Mariani et al., 1991; Piras et al., 2003). Por otro lado, algunos

estudios, incluyeron pacientes que no habían recibido el diagnóstico de EM (Jennekens-Schinkel et al., 1990c; Amato et al., 1995).

6.4.2. ENSAYOS CLÍNICOS. EFECTOS EN VARIABLES COGNITIVAS

La recomendación de incluir instrumentos neuropsicológicos en los ensayos de tratamientos se sustenta tanto en el hecho de que la función cognitiva afecta a la discapacidad general, como en la relación encontrada entre la cantidad de implicación cerebral en RM y el rendimiento en tests cognitivos (Rao et al., 1989c; Feinstein et al., 1992a; Comi et al., 1993).

Sin embargo, desde que Ron y Feinstein (1992) propusieron que se incluyeran en los ensayos de tratamientos medidas neuropsicológicas, pocos estudios controlados, han incluido estas medidas. Los efectos de los tratamientos en medidas cognitivas han sido evaluadas fundamentalmente con muestras pequeñas, con diseños abiertos o poco controlados y, en general con la administración de tan solo algunas pruebas neuropsicológicas. Un grupo de estudios se han centrado en estudiar en pacientes con EM la eficacia de fármacos que han demostrado efectos positivos en algunas funciones cognitivas (especialmente la memoria) en otras enfermedades. Este es el caso, por ejemplo, de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (fisostigmina y donepezilo) que han resultado efectivos en combinación con algún precursor (colina y lecitina) para el tratamiento de los déficit de memoria presentes en la enfermedad de Alzheimer, y explicado por la reducción selectiva de neuronas colinérgicas característica de este enfermedad. Estos fármacos han sido administrados a pacientes con EM sin conocer la implicación del sistema colinérgico en los déficit cognitivos de estos pacientes. En la Tabla 6, se presenta un resumen de las principales características de los estudios revisados.

El primer estudio que evaluó la eficacia de la medicación en la disfunción cognitiva en EM implicó tan solo cuatro pacientes tratados con farmacoterapia

colinérgica (fisostigmina intravenosa junto con lecitina) (Leo y Rao, 1988). Este fármaco mejoró algunos aspectos de la memoria de los pacientes tratados.

Posteriormente, se han publicado resultados positivos con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa. Greene et al. (2000), administraron donepezilo a 17 pacientes con EM definida. Seleccionaron pacientes cuyas puntuaciones en el MMSE (Folstein et al., 1975) fueron inferiores o iguales a 25, clasificándolos como alterados cognitivamente moderados-severos. Usaron un diseño abierto de 12 semanas de duración. Los autores encontraron mejoría significativa en algunas funciones cognitivas evaluadas (atención, memoria y funcionamiento ejecutivo) en algunos pacientes. Encontraron mejorías también en algunos aspectos conductuales (agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y apetito. Además, el efecto fue dependiente de la dosis, esto es, la dosis de 10 mg. diarios arrojó resultados más positivos. A pesar de estos resultados prometedores, los autores advierten que son necesarios ensayos controlados que evalúen la eficacia de este fármaco en pacientes con EM. Recientemente, estos resultados han sido replicados parcialmente al encontrar mejorías en memoria en un ensayo clínico con placebo de 24 semanas de duración (Krupp et al., 2004).

Por otra parte, algunos fármacos eficaces en el tratamiento de la fatiga y las alteraciones de la marcha en EM, como son el Amantadina, la Pemolina o el 4-aminopiridina, también han sido evaluados en relación a su eficacia en los déficit cognitivos de estos pacientes. A continuación se describen los principales resultados encontrados con estos fármacos. En la Tabla 7 se resumen estos estudios.

El efecto de la Amantadina en la función cognitiva no está claramente demostrado, aunque existen algunos indicadores de cierta eficacia. En 1989, Cohen y Fisher, informaron que el tratamiento con Amantadina, una droga usada primariamente para el tratamiento de para la fatiga en EM, mejoró la atención en pacientes con EM. Más recientemente, en una muestra de 24 pacientes, usando un diseño piloto cruzado, doble-ciego y controlado con placebo, se encuentran efectos beneficiosos de la Amantadina en los procesos cognitivos evaluados (medidas electrofisiológicas objetivas),

especialmente en sujetos con una menor duración de la enfermedad (Sailer et al., 2000). Sin embargo, Geisler et al. (1996), con un diseño de grupos paralelos, con grupo placebo y grupos tratados con Amantadina o con Pemolina, no encuentran efectos de estos fármacos sobre los aspectos cognitivos evaluados. En general, la ausencia de resultados positivos puede deberse a los cortos períodos de tratamientos o al uso de muestras pequeñas, por lo que se necesitan estudios controlados con muestras de mayor tamaño a las usadas y con períodos de seguimiento mayores.

Utilizando otro fármaco, Smits et al. (1994) no encontraron efectos positivos con 4-aminopiridina (un bloqueador del canal de potasio con potencial para mejorar la conducción dentro de las vías desmielinizadas), sobre la cognición en un pequeño grupo de pacientes con EM, en un periodo de tratamiento reducido.

Otros estudios, incluyendo fármacos que han demostrado su eficacia en las variables clínicas de la EM, se han centrado en la eficacia de los mismos en la función cognitiva de estos pacientes. Es el caso del Acetato de Glatiramero y los diferentes interferones (ver Tabla 8).

Con el Acetato de Glatiramero, Weinstein et al. (1999), no encontraron beneficio del tratamiento en la BRB en un grupo de pacientes tratados en comparación a otro grupo placebo, lo cual pudo estar influido, según los autores, por la preservación neuropsicológica en los sujetos después del periodo de tratamiento (Weinstein et al., 1999).

Los efectos del tratamiento con IFN también han sido estudiados con el planteamiento de que sus propiedades antiinflamatorias puedan jugar un papel en la recuperación de los déficit cognitivos. Los resultados de los diferentes estudios que evaluaron el efecto del IFN sobre la función cognitiva apuntan efectos beneficiosos tanto del IFN- β -1b (Pliskin et al., 1996; Gerschlager et al., 2000; Barak y Achiron, 2002), como del IFN- β -1a (Avonex[®]), (Fischer et al., 2000) e IFN- α 2b recombinante (Heberon-R[®], Cabrera-Gómez et al., 2003). A continuación se describen estos estudios.

Pliskin et al. (1996), examinaron la función neuropsicológica en un ensayo aleatorizado después de 2 y 4 años de tratamiento con IFN beta-1b ó placebo. Encontraron mejoría significativa en un test de memoria visual tras demora entre los años 2 y 4 del ensayo en pacientes que recibieron IFN-beta1b (alta dosis) y no la hubo en el grupo placebo. El rendimiento en memoria visual tras demora no estuvo relacionado con las puntuaciones en el BDI, concluyendo los autores que el cambio cognitivo objetivo fue independiente del estado de ánimo. Los resultados son difíciles de interpretar porque no fue realizada la evaluación de línea base.

Gerschlager et al. (2000) evaluaron línea base y seguimiento al año para examinar el efecto del IFN β -1b en 14 pacientes con EM-RR y en 14 sujetos sanos. El rendimiento en el test de memoria no verbal mostró una pequeña mejoría en el grupo tratado en comparación con el grupo control. También encontraron una mejoría significativa en el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck, 1978) después de un año de tratamiento. Por lo que sabemos, tan solo el estudio de Gerschlager et al. (2000) y un trabajo realizado por nuestro grupo (Sánchez et al., 2004), han evaluado los efectos del IFN β sobre la cognición y el ánimo de forma conjunta. En ambos casos se encontró mejorías en ambas variables, pero no relación entre ellas.

Barak y Achiron (2002), administraron IFN β -1b a 23 pacientes con EM-RR, observando que el tratamiento durante un año ejerció un efecto positivo sobre varios dominios cognitivos (medidas de atención, concentración, aprendizaje y memoria visoespaciales y, en menor medida, en la fluidez verbal).

Por su parte, Fischer et al. (2000) informaron sobre los efectos del tratamiento con IFN- β -1a (Avonex[®]) durante 2 años sobre un amplio rango de dominios cognitivos (atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria reciente, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas, habilidades verbales generales), en 166 pacientes con EM-RR con discapacidad leve. También evaluaron los resultados en algunas pruebas a los 6 meses del tratamiento. Los autores informan de un efecto beneficioso del IFN después de 2 años, esto es los pacientes rindieron significativamente mejor que el grupo placebo en velocidad de procesamiento de la información, aprendizaje y

memoria reciente. Una tendencia similar se encontró en habilidades visoespaciales (span memoria visual) y funciones ejecutivas, pero no en habilidades verbales (Subtest de Información del WAIS-R) y *span* de atención. A los 6 meses el rendimiento mejoró en los grupos de tratamiento y placebo en relación a la línea base en las pruebas administradas (Batería Neuropsicológica Corta y PASAT), reflejando efectos de práctica.

Por otro lado, con otro tipo de interferón (IFN- α 2b recombinante), Cabrera-Gómez et al. (2003) con una muestra de 57 EM-RR encuentran beneficios en la mayoría de las funciones cognitivas evaluadas en los grupos tratados en comparación al placebo, siendo el beneficio mayor en el grupo tratado con dosis altas.

En general, los resultados encontrados con los diferentes interferones sobre las funciones cognitivas son positivos, encontrando la mayoría ciertos efectos beneficiosos. Sin embargo, un resultado discordante es el obtenido por Selby et al. (1998). Estos autores investigaron el perfil neuropsicológico a los 6 meses aproximadamente de iniciar tratamiento con IFN- β -1b en 23 pacientes con EM-RR en comparación con 23 pacientes sin tratamiento, sobre la memoria verbal. No encontraron diferencias significativas entre pacientes tratados y pacientes en lista de espera en la evaluación que realizan, lo que explican que puede ser debido a la preservación cognitiva de los pacientes. Este estudio tiene la limitación de no contar con una evaluación de LB.

La mayoría de los estudios revisados que evalúan la eficacia del interferón sobre los aspectos cognitivos cuentan con algunas limitaciones. Así, por ejemplo, algunos estudios carecen de evaluación de LB (Pliskin et al., 1996; Selby et al., 1998), emplean muestras pequeñas (Pliskin et al., 1996; Gerschlager et al., 2000), realizan evaluaciones neuropsicológicas cortas (Pliskin et al., 1996; Gerschlager et al., 2000) o incluyen en su muestra únicamente pacientes preservados cognitivamente (Selby et al., 1998).

Tabla 6. Estudios sobre la eficacia de los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa en las funciones cognitivas en la EM.

Autores	Año	Fármaco	N	Formas Clínicas/ Grupos	Objetivo	Longitud Seguimiento	Exploración Neuropsicológica	Resultados
Leo y Rao	1988	Fisostigmina (iv.)	4 EM definida EEDA=3-6 CI >85		Eficacia del fármaco en la memoria en EM con déficit de memoria (SRT)	3 MESES Fase 1: efectividad dosis: 5 sem Fase 2: tratamiento o placebo (cruzado): 6 sem	Selective Reminding Test (SRT) (alteraciones en los 4 alterados) Span Dígitos Directos	Fase 1: 4 pacientes mejorías en SRT con la dosis más alta (1 mg). Fase 2: mejoría en SRT en 3 de 4 durante la condición tratamiento.
Greene et al.	2000	Donepezilo	17 EM definida MMSE \geq 25 EEDA media: 8.0		Eficacia en EM con alteración cognitiva	3 MESES FASE 1: 5 mg diariamente: 4 semanas FASE 2: 10 mg diarios 8 semanas más	Test de Aprendizaje verbal de Hopkins (6 formas alternativas) Test dígitos BNT (30item) COWAT Test percepción visual motor-libre Escala Demencia de Mattis TMT	Mejorías en diferentes dominios: Atención Memoria Funcionamiento Ejecutivo Aspectos conductuales negativos
Krupp et al.	2004	Donepezilo	69 EM MMSE > 26 EEDA \leq 6.5 18-55 años	Donepezilo: 35 (24RR, 9SP, 2PP) Placebo: 34 (14RR, 19SP, 1PP)	Eficacia en EM con déficit de memoria en LB (AVLT)	6 MESES 5 mg por día: 4 semanas 10 mg por día hasta la semana 24	Medida principal: SRT Secundarias: BRB y Torre de Hanoi	Grupo tratado mejoró en aprendizaje y memoria (SRT) comparados con placebo. Tendencia a mejorar en el PASAT

Tabla 7. Estudios sobre la eficacia de tratamientos sintomáticos en las funciones cognitivas en la EM.

Autores	Año	Fármaco	N	Formas Clínicas/ Grupos	Objetivo	Longitud Seguimiento	Exploración Neuropsicológica	Resultados
Cohen y Fisher	1989	Amantadina	29 EM Edad media: 44.5 15 controles (LB)	13 crónicos o recidivantes/ 16 RR o benignos Amantadina o placebo (diseño cruzado)	Evaluar efectos en medidas objetivas y subjetivas de fatiga en EM	10 SEMANAS FASE 1: 4 sem FASE 2: sin tratamiento, 2 sem FASE 3: 4 sem (se cruzan los grupos)	- 7 índices de fatiga. - Evalúan memoria (recuerdo 3 letras con interferencia), atención (test de Stroop, span dígitos, tarea vigilancia), rendimiento motor (tarea de insertar clavijas) y viso-motor (SDMT, TMT).	Amantadina produce mejorías significativas en 4 de 7 dimensiones de la fatiga (nivel de energía general, concentración, resolución de problemas y sensación de bienestar. También mejoras en atención (test de Stroop).
Smits et al.	1994	4-aminopiridina	20 EM 18-65 años	2 RR/18CP 2 órdenes: 1) placebo, 4-AP 2) 4-AP, placebo	Evaluar efectos en rendimiento cognitivo	4 SEMANAS 4 evaluaciones (2 sem antes tratamiento, LB, a las 2 sem (cambio) y a las 4 sem.	BRB (pero con CVLT) 4 formas alternativas Respuesta subjetiva del paciente	Tendencia a mejorar el rendimiento con 4-AP en el PASAT (2'') y 10/36 (recuerdo LP)
Geisler et al.	1996	Amantadina Pemolina	45 EM y fatiga severa EEDA≤6.5	13 Pemolina 16 Amantadina 16 Placebo	Evaluar efectos en atención y otras funciones cognitivas	6 SEMANAS	<u>ATENCIÓN</u> - Digit span - TMT - SDMT <u>MEM VERBAL</u> - SRT <u>MEM VISUAL</u> - TRV <u>VEL. MOTORA</u> - Finger Tapping Test	Los 3 grupos mejoraron en atención, memoria verbal y velocidad motora (EFECTO PRACTICA)
Sailer et al	2000	Amantadina	24 EM definida y fatiga EEDA≤6.5	10 RR/14 SP GRUPO 1: Amantadina+ placebo GRUPO 2: placebo+ amantadina	Evaluar efectos en funciones cognitivas	2 SEMANAS	Medidas electrofisiológicas objetivas Tiempos de reacción	Efectos positivos en el grupo tratado en las medidas electrofisiológicas, especialmente en el grupo con mayor duración de la enfermedad.

Tabla 8. Estudios de los efectos cognitivos de fármacos que modifican el curso evolutivo de la EM.

Autores	Año	Fármaco	N	Formas Clínicas/	Objetivo	Longitud Seguimiento	Exploración Neuropsicológica	Resultados
Pliskin et al.	1996	IFN-β-1b	30 RR	Betaferón dosis alta (8 M.U.) Betaferón dosis baja (1,6 M.U.) Placebo	EFEECTO en la cognición NO LB 2 AÑOS 4 AÑOS	4 AÑOS	Memoria Lógica Reproducción Visual TMT (B) Stroop Purdue Pegboard P300	Mejoría en RV demorada entre 2 y 4 año en el grupo tratado con altas dosis de Betaferón EFECTO PRACTICA: RV recuerdo inmediato y Lam I Stroop TODOS EMPEORAN en el Purdue Pegboard
Selby et al.	1998	IFN-β-1b	193 RR 112 controles	94 Betaferón 73 lista espera tratamiento	Efectos en memoria verbal	6 MESES, aproximadamente	Aprendizaje 12 palabras y recuerdo LP Recuerdo de una historia y recuerdo LP Aprendizaje nombres-caras (2 ensayos) y recuerdo LP	No diferencias significativas entre pacientes tratados y pacientes en lista de espera en la evaluación a los 6 meses de iniciar el tratamiento.
Weinstein et al.	1999	Acetato de Glatiramero	248 RR EEDA ≤5.0 18-45 años	AG 125 Placebo 126	Ensayo multicentro Efecto en la función cognitiva No LB	LB 12 meses 24 meses 2 AÑOS	BRB	LB: sólo alteración en fluidez fonética No diferencias después de los años en los test administrados
Gerschlager et al.	2000	IFN-β-1b	14 RR EEDA 1.5-4.0 14 controles normales	Betaferón Controles Normales	LB y 1 año efectos en función cognitiva	1 AÑO	Potenciales evocados (auditivo) SRT Test de concentración 7/24 PASAT (2 y 3'') Test de fluidez semántica (frutas y animales)	Efecto practica: pacientes y controles mejoraron en casi todas las medidas BDI: mejoraron los pacientes EEDA: mejoró en 10 pacientes

Tabla 8. Estudios de los efectos cognitivos de fármacos que modifican el curso evolutivo de la EM (*continuación*).

Autores	Año	Fármaco	N	Formas Clínicas/	Objetivo	Longitud Seguimiento	Exploración Neuropsicológica	Resultados
Fischer et al.	2000	IFN-β-1a (Avonex®)	166 RR 18-55 años EEDA ≤ 3.5	Avonex Placebo	LB 6 meses 2 años efectos en función cognitiva	2 AÑOS	6 meses: screening: VP, aprendizaje/memoria y PASAT 2 años: SET A: tiempo reacción, aprendizaje visual y CVLT SET B: span visual, WCST, scanning visual, Torre de Londres SET C: Información WAIS, span dígitos D	6 meses: el rendimiento de ambos grupos mejoró como efecto de la práctica 2 años: pacientes tratados con interferón rindieron mejor que placebos en el SET A, tendencia similar en el SET B, pero no en el SET C
Barak y Achiron	2002	IFN-β-1b	46 EM-RR EEDA < 5.5	23 tratados 23 no tratados	LB y 1 año efectos en función cognitiva	1 AÑO	BRB-N	Grupo Tratado: mejoría significativa en atención compleja y concentración y aprendizaje y memoria visual (SRT, 10/36, PASAT) Grupo no tratado: empeoramiento en atención compleja y fluidez verbal, en aprendizaje y memoria visuales (10/36, COWAT, PASAT)
Cabrera-Gómez et al.	2003	IFN-α2b recombinante (Heberon-R®)	57 RR 18-50 años EEDA ≤ 6.5	IFN dosis alta IFN dosis baja Placebo	LB y 2 años efectos en función cognitiva	2 AÑOS	Screening cognitivo TRV WAIS-R verbal PASAT (3'')	Cambios significativos en los pacientes tratados con IFN en el screening cognitivo, WAIS y PASAT (mejores resultados en el grupo que recibió dosis altas)
Sánchez et al.	2004	IFN-β-1b IFN-β-1a (Rebif®)	35 RR EEDA ≤ 3.0 19 controles normales	27 tratados 8 no tratados	LB y 1 año efectos en V.P. (cognitiva y motor) y estado de ánimo	1 AÑO	Tarea de tiempos de reacción simple y con interferencia	Grupo Tratado: mejoría significativa en estado de ánimo (BDI) No cambios significativos en ninguno de los grupos en V.P. después de un año de tratamiento

6.5. EVOLUCIÓN DE LA AFECTACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y RESULTADOS DE NEUROIMAGEN (ESTUDIOS LONGITUDINALES)

En este último apartado del marco teórico, abordaremos los escasos estudios longitudinales que han explorado la relación entre el perfil cognitivo y los parámetros de RM (Mariani et al., 1991; Feinstein et al., 1993; Mattioli et al., 1993; Pliskin et al., 1996; Hohol et al., 1997; Patti et al., 1998; Zivadinov et al., 2001a; Sperling et al., 2001; Piras et al., 2003; Camp et al., 2005). Como veremos, los resultados encontrados no permiten extraer conclusiones firmes, por razones similares a las comentadas en los apartados anteriores. Añadiremos, además, las diferencias entre los estudios en el método elegido para cuantificar los parámetros de RM así como los parámetros usados y el problema del reposicionamiento de las imágenes de RM en algunos estudios.

Los primeros estudios que estudiaron longitudinalmente la función cognitiva y los parámetros de RM (Mariani et al., 1991; Feinstein et al., 1993; Mattioli et al., 1993) no encontraron evidencias robustas en relación a los cambios en el rendimiento en test neuropsicológicos asociados con cambios en RM a lo largo del seguimiento. Mariani et al. (1991) realizó un estudio de seguimiento de 2 años en 19 pacientes con EM. Estos autores evaluaron memoria verbal y visual, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas, que se encontraron preservados en el seguimiento. Realizaron una estimación numérica cualitativa de la severidad de las lesiones en 15 áreas cerebrales. Ninguno de los datos clínicos, neuropsicológicos y de RM cambiaron significativamente y no se encontraron correlaciones entre las distintas variables.

Feinstein et al. (1993), realizaron un estudio caso-control de seguimiento con 10 pacientes con EM y 10 controles sanos durante 6 meses. Evaluaron las funciones atencionales y la velocidad de procesamiento y midieron en RM las lesiones activas con la administración de gadolinio cada 2 semanas. Los autores encontraron que en 3 pacientes aumentó la cantidad de lesiones activas y en 2 de estos pacientes se encontró un empeoramiento en tareas cognitivas de tipo sensoriomotoras. Otro paciente con una EM de larga evolución y severa disfunción cognitiva no experimentó la mejoría esperada con la práctica.

Otro estudio que también midió las lesiones activas con gadolinio en una muestra de 10 pacientes con leve discapacidad, no encontró un empeoramiento cognitivo en general a los 4 meses. Se observó algún caso de empeoramiento en alguna medida neuropsicológica específica, aunque no asociado con la aparición de nuevas lesiones (Mattioli et al., 1993).

En estas investigaciones se utilizaron muestras de pacientes con EM-RR y leve discapacidad que permanecieron relativamente estables después del seguimiento. Además, en todos estos estudios las imágenes de RM fueron procesadas visualmente y puntuadas por observadores usando criterios según el tamaño y número de lesiones.

Posteriores estudios han utilizado métodos cuantitativos para analizar la RM. Así, Pliskin et al. (1996), examinaron la función neuropsicológica en un ensayo aleatorizado después de 2 y 4 años de tratamiento con IFN beta-1b (dosis alta y baja) ó placebo. Encontraron mejoría significativa en un test de memoria visual tras demora entre los años 2 y 4 del ensayo en pacientes que recibieron IFN-beta1b (alta dosis) y no la hubo en el grupo placebo. Sin embargo, los resultados son difíciles de interpretar porque no fue realizada la evaluación de línea base. Los autores calcularon el área de lesión en mm^2 , que aumentó de forma significativa en el seguimiento en los grupos placebo y dosis baja de IFN y tendió a disminuir en el grupo tratado con dosis alta de IFN. En este estudio no se especifica la técnica de RM en la que se calcula el área de lesión. Encontraron una correlación negativa entre el cambio en RM y el cambio en un test de memoria visual tras demora (Reproducción Visual).

Hohol et al. (1997) estudió una muestra heterogénea de 44 pacientes, a los que administró la BRB y midió el volumen de lesión total en imágenes de RM potenciadas en T2. Además, cuantificó la atrofia cerebral (ratio de volumen entre cavidad intracraneal respecto al cerebro). Los autores no encontraron en el grupo total cambios en funciones cognitivas después de un año, sólo ligeras mejorías en pruebas de memoria. Únicamente, el volumen de lesión total después de un año correlacionó negativamente con el PASAT (medida de atención y velocidad de procesamiento de la

información), especialmente en aquellos pacientes con un curso crónico. Cuatro pacientes empeoraron después de un año su puntuación en la BRB-N. Estos pacientes presentaron un incremento medio en volumen de lesión total significativamente mayor que aquellos pacientes cuyo perfil cognitivo mejoró o se mantuvo estable.

Otro estudio que incluyó en su muestra 57 pacientes (23 RR y 34 SP) con un seguimiento de 3 años, encontró únicamente un incremento significativo en la disfunción física medida con la EEDA en pacientes con curso secundariamente progresivo (Patti et al., 1998). Los autores midieron cualitativamente el área de lesión en T2 y T1 en diferentes regiones cerebrales y calcularon una puntuación cognitiva global derivada de los resultados en varios test cognitivos, que permaneció relativamente estable después de 3 años. Tanto en la evaluación inicial como en la de seguimiento, los resultados neuropsicológicos mostraron una correlación significativa con la EEDA y con la cantidad de lesión. A pesar de que la cantidad de lesión total en RM no cambió con el tiempo, los autores informan que en el grupo de pacientes con curso RR las lesiones callosas y frontotemporales tendieron a incrementar. Además, informan que se produce un empeoramiento significativo del rendimiento entre la línea base y el seguimiento en el grupo SP en memoria verbal inmediata (*span* verbal).

Recientemente, en otro estudio longitudinal se evalúa la relación de medidas de cantidad de lesión y medidas de atrofia cerebral con la alteración cognitiva, en un seguimiento de 2 años (Zivadinov et al., 2001a). Este estudio incluyó en su muestra pacientes con una EM-RR con escasa duración de la enfermedad (1-5 años) y leve disfunción neurológica. Calcularon una puntuación total cognitiva derivada de las puntuaciones en test que miden atención, concentración y velocidad de procesamiento, memoria, razonamiento abstracto conceptual, habilidades visoperceptivas, inteligencia verbal y lenguaje. Esta puntuación la correlacionaron con el volumen lesional en T1, DP/T2 y el volumen de parénquima cerebral. Estos autores demostraron que el deterioro cognitivo depende más del desarrollo de atrofia del parénquima cerebral que de la cantidad de lesión cerebral en T1 o T2. En concreto, 15 sujetos de su muestra empeoraron en los test neuropsicológicos, 33 permanecieron estables y 5 mejoraron. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos a los 2 años en medidas de

cantidad de lesión, mientras que el volumen de parénquima cerebral disminuyó en los pacientes que habían empeorado. Además, la pérdida de parénquima cerebral correlacionó con el cambio en la EEDA.

Hasta la fecha, el estudio publicado que estudia longitudinalmente la función cognitiva y los parámetros de RM cerebral con el mayor periodo de seguimiento, es el de Piras et al. (2003). Los autores estudiaron 12 pacientes con EM-RR con leve discapacidad durante 8 años y medio. Encontraron relativa preservación cognitiva. Únicamente, se objetivó un empeoramiento significativo en el índice de deterioro (calculado a partir de algunos subtests del WAIS) y en memoria verbal tras demora, evaluada con el Selective Reminding Test. Sin embargo, no encuentran correlaciones significativas entre este cambio cognitivo y el aumento de lesiones en diferentes áreas cerebrales en RM, cuantificadas visualmente, lo cual atribuyen a que el déficit cognitivo en el seguimiento sea debido a lesiones no visibles en RM convencional.

Según nuestros datos, el único estudio longitudinal que estudia la cantidad de lesión regional junto con la función cognitiva es el de Sperling et al. (2001). Cuantificaron con un método automático el volumen de lesión total en DP, así como en 4 grandes regiones cerebrales: frontal, parietal, temporal y zona posterior (incluye occipital, cerebelo y tronco cerebral). Estudiaron la función cognitiva con la BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test), en el inicio, al año y a los 4 años de seguimiento en 28 pacientes con EM (15 RR y 13 CP). Los autores no objetivaron cambios significativos en el seguimiento en el rendimiento cognitivo, únicamente una tendencia a empeorar en memoria verbal tras demora, evaluada también con el Selective Reminding Test, que correlacionó modestamente con cambio en volumen de lesión frontal y total. En cuanto al volumen de lesión total y por regiones tampoco se objetivó un cambio significativo en el seguimiento. A pesar de esta relativa preservación cognitiva y en imágenes de RM, los autores informan que el volumen de lesión en sustancia blanca frontal y parietal estuvieron fuertemente asociados con tareas que requerían atención compleja sostenida (PASAT, SDMT) y memoria de trabajo con material verbal (SRT). Estas correlaciones significativas y negativas fueron evidentes en la línea base, al año y a los 4 años de seguimiento. Muchos de los pacientes incluidos en

este estudio recibieron tratamiento con fármacos inmunomoduladores en algún momento del seguimiento, sin embargo únicamente se informa de resultados para la muestra completa.

Recientemente, Camp et al. (2005), estudiaron longitudinalmente la función cognitiva y varios parámetros de RM cerebral en 99 pacientes con curso primariamente progresivos. Cuantificaron la cantidad lesional en T2 y T1 así como una estimación de la atrofia cerebral en 6 cortes consecutivos. Estudiaron la función cognitiva con la BRB-N y un test de razonamiento espacial y verbal (VESPAR; Langdon y Warrington, 1995) en el inicio, al año y a los 2 años de seguimiento. Los autores no objetivaron cambios significativos en el seguimiento en el rendimiento cognitivo, únicamente algún cambio absoluto en algún test en un tercio de la muestra. En cuanto a los parámetros de RM tampoco se objetivaron cambios significativos en el seguimiento. A pesar de esta relativa preservación cognitiva y en imágenes de RM, los autores informan que el cambio en la cantidad de lesión hipointensa en T1 correlacionó significativamente con el cambio en dos tareas atencionales (PASAT y SDMT).

Finalmente, señalar el estudio de Pelletier et al. (2001) en el que se realiza un seguimiento focalizado en la atrofia del cuerpo caloso y la transmisión interhemisférica. Estos autores evaluaron la progresión de ambas en relación a la discapacidad física y evolución de las lesiones en RM durante un periodo de 5 años. Para ello compararon 30 pacientes con EM-RR, leve discapacidad y escasa duración de la enfermedad con sujetos controles sanos. Encontraron que los pacientes con EM empeoraron a los 5 años en la atrofia del cuerpo caloso así como en la alteración funcional de transferencia interhemisférica. El número de lesiones en T2 correlacionó con implicación callosa y esta relación persistió a los 5 años.

II. APARTADO EXPERIMENTAL

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

El gran número de publicaciones sobre la EM da testimonio del interés creciente que despierta esta enfermedad. Este interés está plenamente justificado si consideramos que la EM es una enfermedad del Sistema Nervioso Central con una incidencia considerable y la causa más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes.

En el estudio de la afectación cognitiva en la EM encontramos disparidad de resultados. Esto se debe, en primer lugar, a la dificultad que representa abordar el estudio de un proceso patológico caracterizado por una importante variabilidad y con una afectación cerebral diversa. Por otro lado, contribuye también a esta disparidad de resultados la variabilidad en la metodología empleada en los diferentes estudios. En este sentido, este campo se ha caracterizado por la heterogeneidad en las muestras de estudio en cuanto a las variables clínicas (duración y curso de la enfermedad, nivel de discapacidad neurológica) y demográficas, así como en cuanto a la elección de las pruebas y funciones neuropsicológicas estudiadas. A pesar de estas dificultades, podemos definir un perfil neuropsicológico en la EM caracterizado por déficit en atención, velocidad de procesamiento y memoria. En menor medida, se observan también trastornos visoespaciales y alteraciones en procesos de abstracción y conceptualización. Este perfil varía según el tipo de curso, la gravedad de la afectación, etc.

En el estudio de la relación entre función cognitiva y afectación cerebral se han encontrado correlaciones entre diferentes medidas neuropsicológicas y varias medidas de RM. Así, por ejemplo, se ha observado una relación entre dilatación ventricular y la alteración cognitiva, sugiriendo que la dilatación ventricular refleja los cambios patológicos que se producen en la región periventricular y puede estar reflejando problemas de desconexión y pérdida de sustancia blanca profunda (Rao et al., 1985; Comi et al., 1993, Bermel et al., 2002). Por otro lado, diversos estudios han aportado evidencias sobre la relación entre déficit cognitivos y la carga lesional medida en imágenes potenciadas en DP/T2 o en T1, aunque no siempre se ha podido confirmar (ver, p.ej., Foong et al., 2000; Zivadinov et al., 2001b; Archibald et al., 2004).

Son muy escasos los estudios que han utilizado un abordaje más específico, considerando la distribución de las lesiones en diferentes áreas cerebrales. Cuando se ha realizado, la mayoría de los estudios se han centrado en el volumen de lesión frontal como predictor del rendimiento en tests neuropsicológicos que evalúan la función frontal. Otras áreas cerebrales y cognitivas están prácticamente inexploradas. Los únicos estudios regionales son los realizados por Sperling et al. (2001), Swirsky-Sacchetti et al. (1992b) y Huber et al. (1992). En los dos primeros casos se observó un cierto efecto de la localización de las lesiones, mientras que el grupo de Huber encontró que las relaciones entre el área lesional y diversas medidas neuropsicológicas eran independientes de su localización.

Por otro lado, en prácticamente todos los casos se han utilizado muestras de estudio con enfermedad cerebral avanzada, principalmente incluyendo pacientes con cursos crónicos progresivos, amplia duración de la enfermedad y niveles moderados-severos de discapacidad. Es conocido que los pacientes SP presentan déficit más relevantes que los pacientes con curso RR o PP. Incluso, en algunos casos, las muestras de estudio incluyen pacientes en la fase aguda de exacerbación clínica (Swirsky-Sacchetti et al., 1992b) o se seleccionan pacientes extremos: es decir, con grave afectación cognitiva o totalmente conservados.

Por lo que respecta a la caracterización del estado cognitivo de los pacientes, en un gran número de estudios no se diferencia entre alteraciones en diferentes dominios: los pacientes, a partir de un número más o menos extenso de indicadores, son clasificados como cognitivamente alterados o preservado. En otros casos, los estudios se han centrado en alguna medida del funcionamiento frontal.

Otro tema relevante en este campo es la evolución de la afectación cognitiva y de su relación con los parámetros de neuroimagen. La revisión realizada de los estudios que examinan el rendimiento cognitivo longitudinal ha puesto de manifiesto tanto estabilidad como deterioro cognitivo (ver, p.ej., Ivnik, 1978b; Jennekens-Schinkel et al., 1990c, Amato et al., 1995; Kujala et al., 1997; Patti et al., 1998; Camp et al., 2005).

Tras la administración de tratamientos inmunomoduladores se han observado mejorías en algunas funciones cognitivas (p-ej., Pliskin et al., 1996; Gerschlager et al., 2000; Barak y Achiron, 2002). Muy pocos estudios longitudinales han combinado investigaciones neuropsicológicas y de RM y, en la mayoría de ellos se evalúan las funciones cognitivas con unos pocos tests neuropsicológicos y los correlatos neuroanatómicos con un único parámetro de RM, utilizándose incluso un examen cualitativo de las imágenes para valorar las lesiones (p-ej., Mariani et al., 1991; Feinstein et al., 1993; Mattioli et al., 1993; Pliskin et al., 1996; Patti et al., 1998; Piras et al., 2003). Los estudios que han combinado diversos parámetros obtienen resultados inconsistentes (p-ej., Hohol et al., 1997; Patti et al., 1998; Zivadinov et al., 2001a; Camp et al., 2005). El único estudio longitudinal que realiza un análisis regional es el del grupo de Sperling y colaboradores, en el que se observan algunas correlaciones entre el cambio en una prueba de memoria y en el volumen de lesión en DP total y frontal (Sperling et al., 2001).

Por lo que se refiere al efecto de los tratamientos inmunomoduladores sobre la función cognitiva y los posibles cambios en neuroimagen, no disponemos de datos sobre efectos iniciales, tan solo contamos con los informados por Pliskin et al. (1996) sobre cambios entre el segundo y cuarto año de tratamiento.

Tomando en conjunto estas consideraciones, nos hemos propuesto abordar el estudio de la relación entre el perfil de afectación neuropsicológica y la afectación cerebral en pacientes de curso remitente recidivante y leve nivel de discapacidad. Esto nos permitirá conocer las relaciones entre el estado cognitivo y la patología cerebral en pacientes con relativamente poca afectación. El estudio cognitivo pretendemos que sea exhaustivo, para lo cual utilizaremos un amplio protocolo de examen. El estudio de la afectación cerebral pretende conjuntar datos de atrofia con datos sobre la carga lesional y, además, combinar la cuantificación de las lesiones hiperintensas observadas en imágenes en DP con las lesiones hipointensas visualizadas en las imágenes potenciadas en T1. Además, se realizará un análisis lesional regional, que permita comprobar si existe una relación entre la afectación en determinados dominios cognitivos y la distribución topográfica de las lesiones. Finalmente, se realizará un seguimiento de 1

año, analizando los cambios cognitivos y de los parámetros de imagen en pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores y pacientes no tratados.

En resumen, nuestros objetivos concretos son:

1. Estudio del perfil de afectación neuropsicológica en pacientes con EM del tipo remitente-recidivante.

2. Estudio de la afectación cerebral a partir de diversos parámetros de atrofia y de la carga lesional a partir de imágenes de RM, y de su relación con el estado de las variables cognitivas.

3. Seguimiento de la evolución de dicho perfil en pacientes tratados y no tratados con interferón y estudio de las relaciones entre esta evolución y los cambios lesionales.

2. MÉTODO

2.1. SUJETOS

2.1.1. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

En el estudio neuropsicológico participaron dos grupos de sujetos, uno de pacientes y otro de controles neurológicamente normales. La muestra de pacientes, que estaba compuesta por 52 sujetos (remitidos por el Dr. M.A. Hernández), provenían de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Nuestra Sra. de la Candelaria de Santa Cruz de Tenerife. Todos estaban diagnosticados de Esclerosis Múltiple, de curso Remitente-Recidivante y eran formas definidas clínicamente, según los criterios de Poser et al. (1983). En el estudio inicial participaron 52 pacientes; para el estudio de seguimiento contamos con 51 pacientes. Cuarenta y dos pacientes de los 52 evaluados inicialmente comenzaron tratamiento con interferones (Interferón Beta 1b: 15 pacientes; Interferón Beta 1a (Rebif): 27 pacientes) de forma simultánea a ese primer estudio y continuaron con estos fármacos durante el año de seguimiento. El IFN β 1a se administró subcutáneamente, 3 días por semana. Veintidós pacientes recibían dosis de 22 μ g y 6 pacientes recibían dosis de 44 μ g. La dosis del IFN β 1b fue 0.25 mg (8 millones de U.I.), correspondiente a 1 ml de solución reconstituida, inyectada por vía subcutánea cada 2 días.

Los sujetos del grupo de control estaban emparejados con los pacientes en edad, preferencia manual y nivel educativo. Se mantuvo una similar proporción de sexos en cada grupo. En el estudio inicial participaron 51 controles, a dieciséis de los cuales se les realizó también una evaluación de seguimiento. Las características de los participantes se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Características de los sujetos del estudio neuropsicológico

	Pacientes (n=52)	Controles (n=51)
Edad	31,69 (8,40)	29,51 (7,18)
Sexo	16/36	17/34
Nivel Educativo	11,60 (3,25)	12,09 (3,05)
Preferencia Manual	49/3	51/0

Nota. Sexo: razón hombres/mujeres. Nivel educativo: años de estudios. Preferencia manual: razón diestros/zurdos

A todos los sujetos se les administró el MMSE (Folstein et al, 1975), con el objeto de valorar de forma breve y general el estado mental antes de proceder al examen neuropsicológico. No se obtuvo ninguna puntuación inferior a 24, punto de corte indicativo de presencia de deterioro generalizado.

En el momento de la evaluación, todos los pacientes estaban en fase remitente. En los casos que habían presentado un brote recientemente, había transcurrido al menos un mes desde la remisión de los síntomas. Tampoco estaban sometidos a medicación esteroide en el mes previo a la evaluación. Otros criterios de exclusión fueron: a) antecedentes de traumatismo craneoencefálico, b) abuso de drogas o alcohol, c) diagnóstico de trastorno psiquiátrico o enfermedad del Sistema Nervioso Central diferente a la EM, d) disminución de la agudeza visual u otros trastornos visuales que impidan la correcta visualización para la ejecución de las pruebas, e) trastorno motor que impida la normal ejecución de las pruebas y f) puntuación en la Escala del Estado de Disfunción Ampliada (EEDA) superior a 3.

La edad de comienzo de la enfermedad oscila entre 12 y 42 años (promedio de 25,40) y la duración de la misma entre 0 y 24 años (promedio de 6,23). La gravedad de los síntomas neurológicos fue evaluada por un médico especialista en Neurología de la Sección de Neurología del Hospital de Nuestra Señora de Candelaria (Dr. Miguel Ángel Hernández). En su valoración neurológica incluía la Escala del Estado de Disfunción Ampliada (EEDA) (Kurtzke, 1983). Esta prueba permite valorar el grado de afectación de diferentes sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestinal y urinario, visual, mental y otros) en una escala de 0 a 9.5 puntos. La puntuación global en la EEDA viene determinada por las puntuaciones parciales de cada uno de los sistemas evaluados. Las puntuaciones comprendidas entre 0 y 2.5 hacen referencia a un grado de disfunción mínimo donde ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. A partir de una EEDA de 3.0 hasta 5.0 el grado de disfunción abarcaría desde niveles moderados hasta niveles relativamente graves. Los puntos 5.0 hasta el 9.5 se definen por las deficiencias en la deambulación.

En nuestra muestra, la puntuación total promedio obtenida en la EEDA es de 2,05 (DE= 0,76), estando nuestro grupo de pacientes en el rango que hace referencia a un grado de disfunción mínimo, donde ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada.

2.1.2. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

En el estudio de RM participaron 49 de los 52 pacientes que fueron incluidos en el estudio neuropsicológico. A 32 pacientes se les realizó un estudio de imagen ajustado a un protocolo de investigación. Para el resto de los pacientes, aunque su estudio de imagen no se ajustó al protocolo, por motivos varios, pudimos obtener las imágenes necesarias para poder realizar las mediciones de superficie y lineales.

Por otra parte, también participaron 23 sujetos de control, neurológicamente sanos, que se prestaron voluntarios para el estudio. Ninguno de los controles presentaba alguno de los criterios de exclusión planteados en el apartado anterior. En la tabla 10 se presentan las características demográficas de los sujetos del estudio de RM, no se obtuvieron diferencias significativas en la edad promedio y se mantiene la razón hombres/mujeres. El examen de la imagen, realizada por un neurorradiólogo (Dr. V. Martín) confirmó la ausencia de patología cerebral

Tabla 10: Características demográficas de los sujetos del estudio de RM

	Pacientes (n=49)	Controles (n=23)
Edad	31,84 (8,44)	33,22 (7,95)
Sexo	15/34	9/14

Nota. Sexo: razón hombres/mujeres.

2.2. MATERIAL

2.2.1. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

A continuación describiremos, agrupadas por funciones, cada una de las pruebas que hemos administrado, tanto a los pacientes como al grupo de control. La clasificación presentada no supone que algunas de ellas no puedan incluirse en más de un apartado.

Siguiendo las recomendaciones del grupo de Peyser et al., (1990) utilizamos como base para nuestra evaluación una selección de las pruebas neuropsicológicas propuestas por estos autores (Core Battery) con el fin de facilitar estudios comparativos y la colaboración entre diferentes grupos investigadores. A continuación presentamos un listado de las pruebas usadas, incluyendo las procedentes de la Core Battery, y las incorporadas para completar el protocolo.

SCREENING GLOBAL:

Mini Mental State Examination (*MMSE*)

Subtest de Vocabulario (WAIS-R)

Token Test (*abreviado*)

Test de Denominación de Boston (BNT) (abreviado)

ATENCIÓN/CONCENTRACIÓN/VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO:

Test de la A

Test de Dígitos (WMS-R)

Test de Span Visual (WMS-R)

Symbol Digit Modalities Test (*SDMT*)

Paced Auditory Serial Addition Test (*PASAT*)

Prueba de Tracking Verbal

Test de Stroop

Tiempo de Reacción Simple

Tiempo de Reacción/Interferencia

FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN:

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE:

Memoria Lógica (WMS-R)

Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)

Test de Retención Visual de Benton (TRV)

7/24 Spatial Recall Test (7/24 SRT)

Subtest de Reproducción Visual (WMS-R)

FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES y VISOCONSTRUCTIVAS:

Test de Orientación de Líneas (JLOT) (Versión Computarizada)

Test de Reconocimiento de Caras (FRT) (Versión Computarizada)

Test de Organización Visual de Hooper (HVOT) (abreviado)

Test de Construcción de Cubos (WAIS-R) (modificado)

PROGRAMACIÓN Y COORDINACIÓN MOTORA:

Tarea de Aprendizaje Premotor

Tarea de Tapping (PC-Vienna System)

Tarea de Insertar Clavijas (PC-Vienna System)

Además, se añadió el *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971), para valorar la preferencia manual y el Inventario de Depresión de Beck (**BDI**) para valorar la posible presencia de depresión.

2.2.1.1. DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS

2.2.1.1.1. SCREENING GLOBAL:

Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975).

El MMSE es una prueba corta utilizada para valorar de forma rápida el estado mental del paciente. Su tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos. Evalúa diferentes funciones cognitivas, como son: orientación temporal y espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas.

Utilizamos la versión original (Folstein et al, 1975) añadiéndole las modificaciones propuestas por Beatty y Goodkin (1990) para pacientes con dificultades motoras y/o de equilibrio. Las modificaciones consisten en permitir construir una frase de forma oral a aquellos pacientes que no puedan hacerlo de forma escrita. Además, el ítem “orden en tres etapas” (coger un papel con la mano derecha, doblarlo por la mitad y colocarlo en el suelo) se sustituye por “coja el afilador con la mano izquierda (no dominante), agítelo y póngalo sobre este libro (situado sobre la mesa)”.

Esta prueba tiene una puntuación máxima de 30 puntos, considerándose que una puntuación inferior a 24 indica deterioro cognitivo, sugestivo de demencia.

Subtest de Vocabulario (WAIS-R)

Se trata de un Subtest de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-R; Wechsler, 1981) adaptado al castellano. La tarea del sujeto consiste en definir oralmente 40 palabras que el examinador le lee en voz alta. Se administra y puntúa según las pautas del manual. La puntuación máxima es 80.

Este Subtest proporciona una medida de conocimiento general o educación académica y su rendimiento se ve poco afectado por los pacientes con lesiones cerebrales (Lezak, 1995). Este subtest es el que tiene mayor correlación con el CI total, por lo tanto, el vocabulario es un buen indicador del nivel intelectual (Zakzanis, 2000).

Token Test (*Multilingual Aphasia Examination*)

Utilizamos la versión incluida en el *Multilingual Aphasia Examination* (Benton y Hamsher, 1989). El material lo constituyen 20 fichas de plástico que se colocan delante del sujeto, sobre la mesa, en una disposición estándar. Las fichas son de diferentes formas (círculos y cuadrados), tamaños (grandes y pequeñas) y colores (rojo, verde,

blanco, amarillo y negro). La tarea consta de 22 órdenes verbales con diferentes grados de complejidad que el sujeto debe realizar. Realizamos una traducción literal al castellano de todos los ítems. Únicamente modificamos los ítems 12,13 y 20, del tipo “toque el círculo verde con el cuadrado blanco” y los cambiamos por expresiones del tipo “ponga el círculo verde al lado del cuadrado blanco”, tomados del test original de De Renzi y Vignolo (1962). Si el sujeto falla o no responde a alguna orden, se le puede repetir una vez, concediéndose dos puntos por las respuestas correctas en el primer intento y un punto por las realizadas en el segundo intento.

Esta prueba evalúa comprensión auditivo-verbal. Esta función se ha asociado clásicamente a la región temporal posterior izquierda, incluyendo el área de Wernicke.

Test de Denominación de Boston (BNT) (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983).

Se trata de una tarea de denominación por confrontación visual. Utilizamos la versión reducida a 15 estímulos empleada en la Core Battery. La forma de administración y puntuación fue la misma que la empleada en la versión original. Es decir, las figuras se presentaron en orden permitiéndose un tiempo de hasta 20 segundos. Si el sujeto daba una respuesta que constituía una percepción errónea o una falta de reconocimiento se le proporcionaba una clave semántica (p.ej., para qué sirve el objeto). La clave fonética (sonido inicial de la palabra) se administraba si el sujeto no contestaba o después de una respuesta incorrecta. Se tuvieron en cuenta las respuestas correctas emitidas espontáneamente, el número de claves semánticas dadas, el número de respuestas correctas después de una clave semántica, el número de claves fonéticas dadas y el número de respuestas correctas después de una clave fonética.

2.2.1.1.2. ESTADO DE ÁNIMO:

Inventario de Depresión de Beck (BDI)

El BDI (Beck, 1978) es un cuestionario de autoevaluación de síntomas depresivos. Utilizamos la versión revisada y adaptada al castellano por Conde y Franch (1984). La escala definitiva propuesta por estos autores consta de 21 ítems. Cada ítem consta de

una serie de cuatro a seis frases, entre las cuales el sujeto ha de elegir una, la que mejor describa cómo se encuentra en el momento actual.

A la hora de obtener la puntuación total de la prueba, se suman los valores de todas las frases seleccionadas, que tienen determinado peso (de 0 a 3) en función de la gravedad/intensidad del síntoma.

Una modificación importante de esta prueba, con respecto a la versión original, es la eliminación de la gradación de intensidad de las diferentes alternativas en la hoja de respuesta, mezclándolas en orden aleatorio, a fin de que el sujeto reflexione sobre el ítem y no se limite a situarse en el grado de depresión que él considere real.

2.2.1.1.3. ATENCIÓN, CONCENTRACIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO:

Test de la A

Esta prueba consiste en la presentación auditiva de 160 letras del abecedario, con una cadencia de una cada dos segundos. Estos estímulos están grabados en una cinta y se presentan a través de un equipo Star World JC-5500. La tarea del sujeto es golpear con un lápiz sobre la mesa cada vez que oiga la letra “A” (14 veces).

Al realizar la corrección del test, el material de prueba se divide en dos partes y se registran los errores cometidos, en cada una de ellas, por separado. Esto se lleva a cabo con objeto de obtener una medida potencial del efecto de la fatiga.

Esta tarea evalúa atención mantenida y concentración. Las alteraciones en estas funciones se asocian a afectación cerebral difusa y frontal.

Test de Dígitos (WMS-R)

Esta prueba forma parte de la Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R; Wechsler, 1987). Consta de dos partes que se administran de forma independiente,

Dígitos Directos y Dígitos Inversos. Ambas tareas consisten en la presentación oral de siete pares de secuencias numéricas aleatorias, de longitud creciente. El examinador lee los dígitos a un ritmo de uno por segundo y el sujeto ha de repetirlos en el mismo orden en que le fueron presentados (Dígitos Directos) o en el orden inverso (Dígitos Inversos). Se administran siempre dos series con el mismo número de dígitos antes de pasar a la siguiente, dándose por finalizada la prueba cuando el sujeto comete errores en las dos. Las instrucciones son las que se describen en el manual de la escala.

A la hora de valorar la ejecución, tenemos en cuenta el span de retención (la secuencia más larga repetida correctamente), así como la puntuación (suma de aciertos), tanto en Dígitos Directos como en Dígitos Inversos.

Ambas tareas miden capacidad atencional, sin embargo, Dígitos Inversos es también un buen indicador de memoria operativa y de seguimiento mental.

Se asocia el rendimiento en este test con lesiones del hemisferio izquierdo, más que con lesiones derechas o daño difuso. Más específicamente, Warrington et al. (1986) informaron de una tendencia de los pacientes con lesiones parietales izquierdas a presentar alteraciones en el Subtest de span verbal. También existen evidencias a favor de la intervención de áreas prefrontales, obtenidas en estudios de neuroimagen funcional (Petrides et al., 1993).

Test de *Span* Visual (WMS-R)

Se trata de una versión visoespacial de las medidas de *span*, ofrecida por Wechsler en la versión revisada de su escala de memoria (WMS-R; Wechsler, 1987). Consta de dos partes, *Tapping* Directo y *Tapping* Inverso. En la primera parte, el examinador señala con el dedo, en un orden determinado, unos cuadrados impresos en una tarjeta. El sujeto debe repetir esta secuencia en el mismo orden, señalándolos también con el dedo. En la segunda parte de la prueba, la forma de administración es la misma pero, en este caso, la tarea del sujeto consiste en señalar la secuencia en el orden inverso. La longitud de las

secuencias aumenta progresivamente y siempre se administran dos con el mismo número de localizaciones en el espacio. Si el sujeto falla en las dos se interrumpe la prueba.

Con respecto a la forma de puntuación, al igual que en el Test de Dígitos, valoramos el *span* de retención, esto es, la secuencia más larga ejecutada correctamente, en cada una de las dos partes del test.

Esta prueba nos da una medida de capacidad atencional y memoria inmediata visoespaciales, siendo, por tanto, especialmente sensible a lesiones del hemisferio derecho. Al igual que en el Test de Dígitos, la segunda parte de la prueba tiene un mayor componente mnésico, mientras que la primera nos ofrece una medida de atención más pura.

En estudios de neuroimagen funcional, se ha asociado con áreas prefrontales dorsales (Sala et al., 2003).

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

El SDMT es una prueba de atención mantenida y velocidad de procesamiento. Requiere la ejecución, durante 90 segundos, de una clave en la que hay que completar los dígitos que corresponden a unos símbolos determinados (Ver Figura 8). El modelo con la correspondencia símbolo-número permanece presente durante la ejecución de la prueba. Utilizamos tanto la forma escrita como la oral, para obtener una medida independiente de la ejecución motora. Inmediatamente después de administrarle la prueba se retira el modelo, y sin haberse advertido previamente, solicitamos que el sujeto complete la clave. De esta forma se obtiene una medida del aprendizaje incidental. Posteriormente, evaluamos la información retenida tras un intervalo de demora de 30 minutos.

KEY

⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
1	2	3	4	5	6	7	8	9	

⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋

Figura 8. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* (Smith, 1982)

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977).

Esta prueba se utiliza como medida de atención mantenida y velocidad de procesamiento. También evaluaría la capacidad para manejar información almacenada a corto plazo. Se realizó la traducción al español de la cinta original, utilizada en la Core Battery. Se presentan 60 números, cada 3 segundos, instruyéndose al sujeto para que sume cada dígito al que le precede y diga el resultado en voz alta. Por ejemplo, si aparecieran los siguientes números: 2,3,5..., el sujeto debería sumar el 2 al 3 y responder 5 y posteriormente sumarle el 3 al 5 y responder 8 y así sucesivamente. Contabilizamos el número total de aciertos.

Prueba de Tracking Verbal

Esta prueba consta de tres tareas que el sujeto debe realizar lo más rápido que pueda: nombrar los meses del año, contar del 1 al 12 y decir alternativamente los meses y números (enero-1, febrero-2...). En un segundo momento, se le pide que haga lo mismo en orden inverso (diciembre-12, noviembre-11...). Se contabiliza el número de aciertos en cada una de las tareas.

Esta prueba evalúa el seguimiento y alternancia de secuencias verbales simples, funciones consideradas como prefrontales.

Test de Stroop (Golden, 1978).

La prueba está compuesta de tres láminas, cada una con 100 estímulos, presentados en cinco columnas. En la primera lámina el sujeto debe leer nombre de colores (ROJO, VERDE o AZUL, impresos en tinta negra), en la segunda debe nombrar el color de la tinta con la que están impresas una serie de secuencias de cuatro “x” (XXXX) y en la tercera, que es la condición de interferencia, debe nombrar el color de la tinta con la que están impresas las palabras (figura 9). La dificultad, en esta tercera lámina, estriba en que esas palabras son nombres de colores, que no coinciden con la tinta con la que están impresas. Esto quiere decir que la palabra ROJO puede estar escrita en verde o azul, la palabra AZUL en verde o rojo y la palabra VERDE en rojo o azul. Para cada lámina el sujeto dispone de 45 segundos y se le pide que ejecute la tarea lo más rápido posible.

Tanto la administración, como la puntuación y corrección se llevan a cabo tal como se detalla en el Manual del *Stroop Color and Word Test* (Golden, 1978). La única salvedad es que añadimos la propuesta de Peyser et al. (1990) de que sea el examinador, y no el sujeto, quien marque en la hoja de respuestas el último ítem realizado. Se tienen en cuenta el número de aciertos, los errores corregidos a la orden (advertencia del examinador) y los errores que no son corregidos, a pesar de la advertencia del examinador. Por último, se calcula un índice de interferencia, que se obtiene a partir de las siguientes fórmulas:

$$\text{Puntuación esperada (PE)} = \frac{\text{Aciertos lámina 1} \times \text{aciertos lámina 2}}{\text{Aciertos lámina 1} + \text{aciertos lámina 2}}$$

$$\text{Índice de Interferencia} = \text{aciertos lámina 3} - \text{PE}$$

Este test da una medida de velocidad de procesamiento, además de la sensibilidad al efecto de Stroop (Stroop, 1935), que se pone de manifiesto en el rendimiento de la tercera lámina y en el índice de interferencia. Se ha atribuido este efecto a un conflicto de respuestas, a déficits en la inhibición de respuestas, a dificultades en la atención selectiva,

a una alteración de la concentración y a dificultades para desviar distracciones (Lezak, 1995).

Clásicamente se ha utilizado este paradigma para el estudio de las funciones del lóbulo frontal. Algunos autores han sugerido que la función implicada en la resolución de la interferencia (tercera lámina) está localizada en el lóbulo frontal izquierdo (Holst y Vilkki, 1988; Perret, 1974). Sin embargo, también existen evidencias de una relación entre el efecto de Stroop y lesiones en el córtex prefrontal lateral derecho, mientras que los estudios de neuroimagen funcional apuntan hacia un papel del córtex cingulado anterior derecho (Junqué y Barroso, 1994; Vendrell et al., 1995).

	ROJO	AZUL	VERDE	
	VERDE	VERDE	ROJO	
	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX
	VERDE	XXXX	ROJO	AZUL
	ROJO	XXXX	VERDE	VERDE
	AZUL	XXXX	AZUL	ROJO
	ROJO	XXXX	VERDE	AZUL
	AZUL	XXXX	ROJO	ROJO
	VERDE	XXXX	AZUL	VERDE
	AZUL	XXXX	ROJO	AZUL
	VERDE	XXXX	AZUL	VERDE
		XXXX	VERDE	ROJO
		XXXX	AZUL	VERDE
			VERDE	ROJO
			ROJO	AZUL

Figura 9. Test de Stroop (Golden, 1978)

Tarea de Tiempo de Reacción Simple (PC-Vienna System)

El equipo informático utilizado para realizar esta prueba es la Unidad de Reacción del *PC-Vienna System* (Schuhfried, 1992). Consta de una unidad de presentación de estímulos visuales y auditivos que además registra las respuestas del sujeto en sus dos componentes, el tiempo de decisión (TD) y el tiempo motor (TM). En esta prueba se presentan 50 estímulos visuales simples (destello de luz amarilla, de dos segundos de duración) a intervalos irregulares (entre dos y cinco segundos). El sujeto debe mantener apoyado el dedo índice de su mano derecha sobre un botón del panel y cada vez que se ilumine la luz amarilla debe levantarlo, lo más rápido que pueda, y presionar otro botón diferente. Después de responder debe volver a la posición de reposo (botón anterior).

Este sistema nos ofrece medidas promediadas del tiempo de decisión (tiempo que tarda el sujeto en levantar el dedo del botón de reposo), del tiempo de ejecución motora (el tiempo que transcurre desde que levanta el dedo hasta que presiona el otro botón) y del tiempo de reacción total (suma de los dos anteriores). La precisión es de milisegundos.

Mientras que el tiempo de decisión es una medida cognitiva, que valora la velocidad de procesamiento de la información y está relacionada con la inteligencia, el tiempo de ejecución motora refleja déficits motores puros y/o de coordinación (Botez-Marquard y Botez, 1993).

Tarea de Tiempo de Reacción con Interferencia (PC-Vienna System)

Utilizamos el mismo equipo informático descrito en el apartado anterior. No obstante, la condición estimular y de respuesta es diferente. Se presentan 80 estímulos y combinaciones de estímulos de seis clases distintas: luz roja, luz amarilla, un tono, luz roja y tono, luz amarilla y tono, luz roja y luz amarilla. Las combinaciones de estímulos son simultáneas y duran, por tanto, lo mismo que un estímulo aislado, dos segundos. El sujeto debe responder únicamente al estímulo “luz roja”, que se presenta un total de 40 veces. El resto de los estímulos son distractores. Los intervalos entre los estímulos clave (luz roja) duran entre 2 y 12 segundos, período en el cual pueden aparecer hasta cuatro distractores.

Las variables dependientes son las mismas que en la condición anterior. Sin embargo, la tarea cognitiva es más compleja, implicando atención selectiva, resistencia a estímulos distractores e inhibición de respuestas.

2.2.1.1.4. FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Utilizamos la versión de Heaton (1981) que consiste en la presentación de cuatro tarjetas estímulo, que se sitúan frente al sujeto. La primera muestra un triángulo rojo, la segunda dos estrellas verdes, la tercera tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules. Le entregamos dos juegos idénticos, de 64 tarjetas cada uno, que tienen dibujos similares a los de las tarjetas de estímulo, variando en color, forma y número (figura 10). Se le pide que vaya colocando estas tarjetas, una por una, debajo de una de las cuatro tarjetas de estímulo y le explicamos que su objetivo es intentar colocarlas bien. No le damos más instrucciones y únicamente le informamos, cada vez que coloca una tarjeta, de si lo ha hecho bien o mal. Los criterios de clasificación son “color”, “forma” y “número”, por este orden y variando cada vez que el sujeto haya producido diez respuestas correctas consecutivas. Este orden se repite de nuevo y el test se interrumpe cuando haya realizado seis categorías correctas, o bien cuando haya utilizado los dos juegos de tarjetas.

Se contabiliza el número de categorías completas (máximo de 6), el número de errores perseverativos y el índice de perseveración. Los errores perseverativos son aquellos cometidos cuando el sujeto continúa insistiendo en un criterio anteriormente correcto o cuando insiste en cualquier criterio que no es el que tiene en mente el examinador, quien por tanto le dice “mal” cuando empareja las tarjetas de esa manera. La fórmula para calcular el índice de perseveración es la siguiente:

$$\text{Índice de perseveración} = (\text{Errores perseverativos} / \text{N}^\circ \text{ de tarjetas utilizadas}) \times 100$$



Figura 10. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST; Heaton, 1981)

Ésta es una medida de las funciones ejecutivas. Evalúa la capacidad para formar conceptos/categorías, flexibilidad conceptual y autorregulación de la conducta en respuesta a las contingencias del medio.

A raíz de los estudios realizados por Milner en 1963, el WCST se empezó a considerar como una medida de disfunción frontal. De hecho existen evidencias de que los pacientes con lesiones frontales tienen una peor ejecución en esta prueba que los controles normales; concretamente cometen más errores perseverativos (Grafman et al, 1990; Mountain y Snow, 1993). Sin embargo, también se ha puesto de manifiesto que el WCST no discrimina entre pacientes con lesiones en el lóbulo frontal y pacientes con otro tipo de lesiones (Anderson et al, 1991; Mountain y Snow, 1993; Axelrod et al, 1996). Podemos considerar, por tanto, que las funciones evaluadas por el WCST implican a los lóbulos frontales y sus interconexiones, aunque no sea una medida exclusivamente sensible a la integridad de los mismos (Anderson et al, 1991).

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Aplicamos el *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* (Benton y Hamsher, 1989) en combinación con una tarea de fluidez ante consigna semántica. El *COWAT* consiste en que el sujeto evoque, durante un minuto, todas las palabras que se le ocurran que empiecen por determinada letra (F, A y S). No son válidos los nombres

propios, números y derivados. La tarea con consigna semántica consiste en evocar nombres de animales, también durante un minuto de tiempo.

En ambos tipos de tarea se contabiliza el número de palabras emitidas, las intrusiones a las normas y las perseveraciones (palabras repetidas). También calculamos la suma total del número de palabras producidas para las tres consignas fonéticas.

Estas tareas evalúan la fluidez de la producción oral y la capacidad de acceder a información almacenada siguiendo unas estrategias organizativas. Por otra parte, constituyen un indicador de la velocidad de procesamiento.

La prueba de fluidez fonética se ha considerado clásicamente como un test que evalúa la función frontal mientras que la fluidez semántica se ha asociado más al lóbulo temporal. Sin embargo, también hay un creciente número de evidencias de que el nivel de producción verbal en estos tests también es sensible al daño cerebral difuso (Troyer et al, 1998) y de que esta función está relacionada con un circuito de conexiones entre distintas áreas cerebrales, entre ellas los lóbulos frontales y temporales, principalmente izquierdos (Parks et al, 1988; Frith et al, 1991; Cuenod et al, 1995) e incluso, el hemiserebelo derecho (Schlösser et al, 1998).

2.2.1.1.5. MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE

Test de Memoria Lógica (WMS-R)

El Subtest de Memoria Lógica forma parte de la WMS-R (Wechsler, 1987). Se trata de una prueba de memoria de textos *supra-span* que nos facilita puntuaciones de recuerdo inmediato y demorado. Consta de dos historias y cada una de ellas contiene 25 elementos o ideas principales. Las historias originales fueron traducidas y modificadas para permitir su uso en la población española (Olivares, 1996). Las modificaciones consistieron en sustituir algunos contenidos (nombres de personas, ciudades, lugares,...) por otros más familiares. Así, por ejemplo, sustituimos “Boston” por “Madrid” en la historia A y “Robert Miller” por “Juan Hernández” en la historia B.

El examinador realiza la lectura, en voz alta, de la primera historia (A) y el sujeto debe reproducirla inmediatamente y de forma literal. Tras el recuerdo libre, se introduce un ensayo de recuerdo dirigido. Para ello, se elaboró una lista de preguntas referentes al contenido de cada elemento (p.ej., ¿Cómo se llamaba la protagonista? o ¿Qué estaba haciendo?). El examinador plantea al sujeto estas cuestiones, a modo de ayuda contextual. Cuando el sujeto no responde adecuadamente, el examinador le da la respuesta correcta. Estas modificaciones se plantearon para obtener una medida del beneficio que puede suponer dar una guía o clave para recuperar la información. Repetimos este proceso con la segunda historia (B) y una vez transcurridos 25-30 minutos, se solicita nuevamente la evocación espontánea de ambas historias. Se contabiliza el número de elementos recordados de forma inmediata (con y sin ayudas contextuales) y tras el intervalo de demora. Cada historia tiene 25 elementos de contenido, de modo que la puntuación máxima es 50.

Con esta prueba evaluamos memoria verbal inmediata y con demora, así como el posible efecto facilitador de las ayudas contextuales en la evocación. La inclusión de este último aspecto, que no se valora en la versión original del test, se debe al interés por discernir entre dificultades en la adquisición y en la evocación espontánea.

El Test de Memoria Lógica ha mostrado ser especialmente sensible a la presencia de focos epilépticos en el lóbulo temporal izquierdo (Delaney et al, 1980; Sass et al, 1992). Se atribuye parte de los déficits observados en este tipo de pacientes (porcentaje de recuerdo a largo plazo) a la afectación del hipocampo (Sass et al, 1992).

Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)

El material de esta prueba lo constituyen dos listas de 16 palabras, que se le presentan al sujeto como “listas de la compra”, y una tercera lista de 44 palabras. Las dos primeras listas están compuestas por elementos de 4 categorías semánticas diferentes (lista A: fruta, especias, ropa y herramientas; lista B: fruta, pescado, especias y utensilios de cocina), si bien nunca aparecen contiguas dos palabras pertenecientes a la misma categoría, en el orden de presentación. La tercera lista incluye las 16 palabras de la lista A

y 28 palabras distractoras (algunas fonéticamente similares, otras pertenecientes a las mismas categorías semánticas y otras que no guardan ninguna relación aparente). Las palabras utilizadas son, mayoritariamente, las propuestas por Delis et al (1987) en la forma I del test. No obstante, al realizar la traducción al castellano se sustituyeron algunas, poco conocidas, por otras equivalentes más familiares (Olivares, 1996; 2005).

El procedimiento es el siguiente: primero, se le lee al sujeto la lista A (en el orden estándar), solicitando su evocación inmediata (en cualquier orden). Esto se hace hasta cinco veces, interrumpiéndose la prueba únicamente en el caso de que sea capaz de repetir las 16 palabras en dos ensayos consecutivos. A continuación se le lee la lista B, una sola vez, también con el objetivo de que la repita a continuación. Posteriormente se solicita, de nuevo, el recuerdo de la lista A (sin lectura previa) y se ofrecen consignas categoriales si no recuerda todas las palabras (recuerdo a corto plazo). Cuando hayan transcurrido 25-30 minutos se vuelve a pedir la evocación espontánea de esta misma lista y la evocación con consignas categoriales (recuerdo a largo plazo). Por último, si aún no recuerda todas las palabras, debe reconocer los 16 elementos de la lista A entre los 44 que constituyen la tercera lista, denominada lista de reconocimiento.

Se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje (lista A), el número de elementos recordados en cada uno de los ensayos de evocación espontánea, en los dos ensayos con ayudas semánticas/categoriales y en la tarea de reconocimiento. También calculamos el número total de elementos recordados en los cinco ensayos de aprendizaje, dos índices de la mejoría que se produce en el rendimiento con la administración de consignas categoriales y un índice de la mejoría producida en la condición de reconocimiento. Cada uno de estos índices constituye el porcentaje de incremento de la producción en el ensayo de recuerdo dirigido, con respecto al correspondiente ensayo de evocación espontánea. Realizamos el cálculo de estos índices mediante la siguiente fórmula general:

$$\text{Mejoría del rendimiento} = \frac{\text{recuerdo dirigido} - \text{recuerdo por evocación espontánea}}{\text{Recuerdo dirigido}} \times 100$$

Por otra parte, calculamos los índices de interferencia proactiva y retroactiva, utilizando un procedimiento matemático semejante al anterior. Sin embargo, su interpretación es diferente; cuanto mayor es el índice de interferencia, mayor es el decremento en el recuerdo. Las fórmulas utilizadas son las siguientes:

$$\text{Índice de interferencia proactiva} = \frac{\text{Ensayo 1 de la lista A- lista B}}{\text{Ensayo 1 de la lista A}} \times 100$$

$$\text{Índice de interferencia retroactiva} = \frac{\text{Ensayo 5 de la lista A- corto plazo}}{\text{Ensayo 5 de la lista A}} \times 100$$

El índice de interferencia proactiva refleja el porcentaje de decremento del recuerdo inmediato de las palabras de la lista B, con respecto al recuerdo inicial en el primer ensayo de la lista A. Hace referencia, por tanto, al efecto de un aprendizaje previo sobre un aprendizaje posterior.

El índice de interferencia retroactiva refleja el porcentaje de decremento del recuerdo de la lista A, con una corta demora y tras la administración de la lista de interferencia, con respecto al último ensayo de aprendizaje. Se refiere al efecto de un aprendizaje posterior (lista B) sobre la evocación de un aprendizaje previamente adquirido.

En resumen, esta prueba valora la curva de aprendizaje verbal (ensayos 1-5 de la lista A), memoria inmediata, sensibilidad a la interferencia proactiva (lista B), sensibilidad a la interferencia retroactiva (lista A, tras la interferencia de la Lista B), recuerdo con demora, el beneficio de las ayudas semánticas/categoriales y el recuerdo por reconocimiento.

Existen evidencias a favor de que las lesiones temporales izquierdas pueden afectar al rendimiento en esta tarea (Hermann et al, 1987). No obstante, el *CVLT* es una prueba compleja y puede haber otras áreas cerebrales implicadas en los diferentes procesos cognitivos que conlleva. En este sentido, un déficit en planificación y control ejecutivo interfiere con la eficiencia mnésica en este tipo de tareas.

Test de Retención Visual (VRT)

En esta prueba el sujeto debe observar una lámina con una figura geométrica, o con un grupo de tres figuras, durante diez segundos. Transcurrido este tiempo se le muestran cuatro diseños (con rotaciones o distorsiones de figuras con respecto al diseño original) entre los cuales debe seleccionar el que es idéntico al anterior. Este test consta de quince ítems y la versión aplicada es la forma C (Benton et al, 1983). Optamos por utilizar el modo de respuesta de elección múltiple. Con respecto a la corrección, la puntuación es la suma total de aciertos.

Si el sujeto falla en algún ítem, lo retomamos al final de la prueba, para que realice el emparejamiento mientras se mantienen el estímulo y las cuatro alternativas a la vista. De este modo, ponemos a prueba la posibilidad de que los errores se puedan deber a déficits visuales o visoperceptivos.

El Test de Retención Visual de Benton evalúa memoria visual inmediata, por reconocimiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos diseños son conceptualizables verbalmente. En este sentido, puede ser sensible al daño cerebral izquierdo, además del derecho (Lezak, 1995).

7/24 Spatial Recall Test (7/24 SRT)

Esta prueba fue originariamente diseñada por Barbizet y Cany en 1968, y modificada por Rao et al (1984). Se utilizan tres láminas cuadrículadas (6 x 4 casillas). Una de ellas representa una matriz en blanco y las otras dos presentan sendos diseños visoespaciales (A y B), formados por círculos negros impresos en determinadas casillas (figura 11). El sujeto dispone de siete fichas redondas y negras (del mismo tamaño que los círculos impresos), con los cuales tiene que reproducir, en la cuadrícula en blanco, los diseños que se le habrán mostrado previamente. El tiempo de exposición de los diseños es de diez segundos, transcurridos los cuales se ocultan para que el sujeto no los vea en el momento de colocar las fichas. Se realizan un total de cinco ensayos de aprendizaje con la lámina A, interrumpiéndose este proceso cuando el sujeto sea capaz de reproducir esta lámina correctamente dos veces consecutivas. A continuación, se le muestra la lámina B,

una sola vez, para que también la reproduzca. Luego se le pide que coloque otra vez las fichas tal como estaban en la lámina anterior (A), pero sin mostrársela de nuevo. Finalmente, transcurridos 25-30 minutos se le vuelve a pedir la reproducción del diseño A. Se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje necesarios y el número de fichas colocadas correctamente en cada uno de los ensayos (tanto de forma inmediata como con demora).

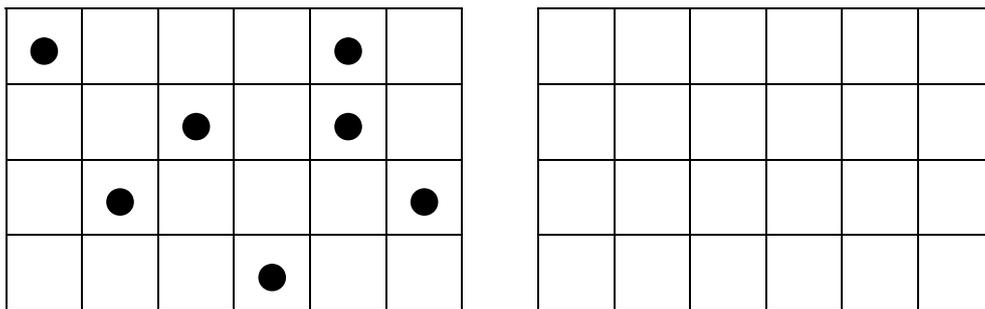


Figura 11. 7/24 *Spatial Recall Test* (7/24 SRT) (Barbizet y Cany, 1968)

Con esta prueba se puede valorar la curva de aprendizaje visoespacial (ensayos 1-5), la sensibilidad a la interferencia proactiva (B) y retroactiva (A, tras la interferencia de B) y el recuerdo demorado. Tiene la ventaja de que no requiere una gran agudeza visual ni una coordinación motora precisa.

Esta prueba valora memoria y curva de aprendizaje visoespacial, sin embargo, hay autores que consideran que es fácilmente verbalizable (Lezak, 1995). Según Rao et al. (1989c, 1991a), es sensible al daño cerebral, habiéndose objetivado alteraciones que correlacionan con el área lesional total (RM), en una muestra de pacientes con esclerosis múltiple. Según Gontkovsky et al. (2004) tanto la capacidad de procesamiento visoespacial como de aprendizaje, contribuyen a su ejecución.

Test de Reproducción Visual (WMS-R)

Utilizamos el material de la Escala de Memoria de Wechsler Revisada (Wechsler, 1987). La tarea consiste en reproducir de forma inmediata, mediante papel y lápiz, unos dibujos presentados en tarjetas individuales, tras una exposición de 10 segundos para cada

uno de ellos. Las tres primeras tarjetas contienen un solo elemento, mientras que la última muestra dos de forma simultánea. También se solicita el recuerdo tras una demora de 30 minutos. Se valoró la exactitud de los dibujos según las normas expuestas en el manual de la prueba.

2.2.1.1.6. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISCONSTRUCTIVAS

Test de Orientación de Líneas (JLOT)

Utilizamos una adaptación computarizada de la forma H del *Judgment of Line Orientation Test (JLOT)* (Benton et al, 1983), diseñada en el Servicio Informático de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna.

El test original consta de un cuadernillo con treinta láminas, que constituyen cada uno de los ítems. En cada lámina se muestran dos líneas que son el modelo/estímulo y once líneas, dispuestas en semicírculo, que son las posibles respuestas. Las treinta láminas originales fueron digitalizadas (figura 12). En cada ítem se presenta, en la parte superior de la pantalla, las dos líneas que constituyen el modelo, de diferente tamaño y con diferente orientación en el espacio (bidimensional) y, en la parte inferior, once líneas numeradas dispuestas en semicírculo. La tarea del sujeto es determinar la orientación espacial relativa de cada una de las dos líneas superiores, tomando como referencia las otras once. Se contabiliza el número de respuestas correctas completas, considerando como tales el acierto en las dos líneas que constituyen cada estímulo.

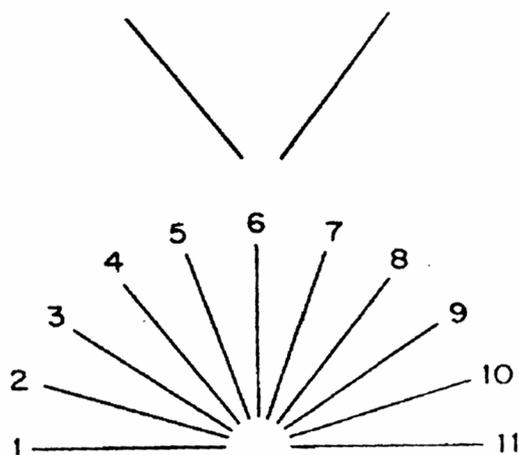


Figura 12. Test de Orientación de Líneas (*JLOT*; Benton et al, 1983)

Esta prueba examina las habilidades de procesamiento visoespacial, concretamente la capacidad para percibir correctamente la orientación de líneas y estimar sus relaciones angulares.

Diferentes investigaciones indican que esta prueba es sensible a lesiones posteriores del hemisferio derecho (Benton et al, 1983; Lezak, 1995). En esta misma línea, Hannay et al. (1987) analizaron el flujo sanguíneo cerebral durante la realización de una tarea semejante y observaron un incremento bilateral en áreas témporo-occipitales, aunque significativamente superior en el hemisferio derecho.

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

Hemos utilizado una adaptación computarizada del *Facial Recognition Test (FRT)* (Benton et al, 1983), que también ha sido realizada en el Servicio Informático de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna.

El test original consta de un cuadernillo de 22 láminas, cada una de ellas con siete fotografías de caras desconocidas, una de ellas es el estímulo y las otras seis son las posibles respuestas. En nuestra versión, las láminas fueron digitalizadas para su presentación en la pantalla del ordenador, sin límite en el tiempo de exposición. Una vez

que el sujeto da una respuesta el examinador la registra y aparece el siguiente estímulo. En cada ítem, la foto del modelo aparece en la parte superior de la pantalla, las otras seis están situadas debajo, en dos filas de tres fotos. En los seis primeros ítems, el sujeto debe emparejar el modelo con otro idéntico, que se encuentra entre las seis alternativas de respuesta. En los siguientes 16 ítems, debe realizar tres emparejamientos con el modelo, aunque ya no se trata de fotos idénticas, sino de fotos de la misma cara, aunque tomadas en distinto ángulo y/o iluminación. Con respecto a la corrección de los resultados, cada emparejamiento correcto vale un punto (puntuación máxima: 54).

Esta tarea examina la capacidad para reconocer caras sin la implicación de factores mnésicos. Esta función se ha asociado con lesiones posteriores del hemisferio derecho, especialmente con las regiones parietales (Dricker et al, 1978).

Test de Organización Visual (HVOT)

Hemos aplicado una versión abreviada (Peyser et al, 1990) del *Hooper Visual Organization Test (HVOT)* (Hooper, 1983). Consta de 15 láminas con dibujos de objetos comunes fragmentados y desordenados, que el sujeto debe tratar de reconocer (figura 13). Se contabilizan los aciertos, dando un punto por cada respuesta acertada y medio punto por determinadas contestaciones que se aproximan a la realidad (máximo: 15 puntos).

Se trata de una tarea de organización visoperceptiva, que tiene la ventaja de que no demanda ejecución motora. Sohlberg y Mateer (1989) recomiendan utilizar esta prueba para examinar la disfunción temporal. Por otro parte, hay varios ítems sensibles a la fragmentación perceptiva propia de las lesiones del lóbulo frontal, que consiste en dar una respuesta atendiendo a un único elemento fragmentado (parecido a un objeto real) sin construir una imagen de conjunto (Lezak, 1995).

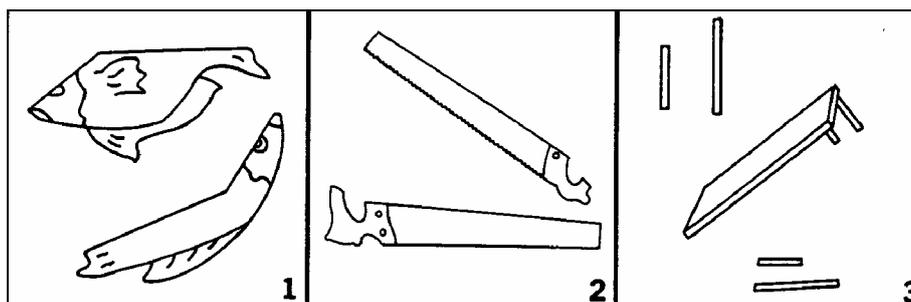


Figura 13. Test de Organización Visual (*HVOT*; Hooper, 1983)

Test de Construcción de Cubos (WAIS-R)

Aplicamos este Subtest del WAIS-R (Wechsler, 1981), tal cómo lo indica el manual de la prueba, con la salvedad de las modificaciones propuestas por Peysler et al. (1990). Estos autores propusieron la prolongación del tiempo límite para realizar los diseños (un minuto extra) y la interrupción de la prueba después de cometer tres errores consecutivos (en el tiempo extenso). El objetivo de estas modificaciones es reducir las constricciones temporales al mínimo, tanto al realizar la prueba como al puntuar la ejecución.

El material de prueba son nueve cubos de madera pintados de color rojo y blanco (dos caras rojas, dos caras blancas y dos caras divididas en diagonal, con una mitad roja y la otra blanca) y un cuadernillo con nueve diseños bidimensionales que el sujeto debe reproducir con los cubos. Los cinco primeros diseños se construyen con cuatro cubos y los otros cuatro diseños con nueve cubos.

Tanto en los diseños de cuatro cubos como en los de nueve cubos, se contabiliza el número de cubos colocados correctamente en el tiempo estándar (60 y 120 segundos, respectivamente) y el número de cubos colocados correctamente al ofrecerles un minuto más de tiempo (120 y 180 segundos). No se aplicaron bonificaciones de tiempo.

Este test mide habilidades visoconstructivas y visoespaciales. La alteración en la ejecución del Test de Construcción de Cubos se ha asociado con lesiones parietales derechas (Warrington et al, 1986; Chase et al, 1984).

2.2.1.1.7. PROGRAMACIÓN Y COORDINACIÓN MOTORA

Tarea de Aprendizaje Premotor

Esta tarea, originariamente diseñada y descrita por Luria, fue publicada en 1975 por Christensen en una revisión sistemática de las técnicas de exploración neuropsicológica de las funciones motoras básicas.

El sujeto debe aprender a realizar una serie de movimientos alternantes con la mano (puño-canto-palma) y repetirla, todas las veces que pueda, durante 30 segundos. Se contabiliza el número de secuencias correctas.

Esta prueba evalúa la función premotora y es sensible al daño cerebral en los lóbulos frontales (Lezak, 1995).

Tarea de Tapping (PC-Vienna System)

Esta prueba forma parte de los *Motor Performance Test Series* del *PC-Vienna System* (Schuhfried, 1992). Consta de un panel de trabajo que contiene dos recuadros de 4 x 4 cm y dos punteros especiales, uno para cada mano. Se le pide al sujeto que dé golpes con el puntero, lo más rápido que pueda, primero con la mano derecha (recuadro de la derecha), después con la mano izquierda (recuadro de la izquierda) y, en tercer lugar, alternando una mano y otra, con un puntero en cada una. La duración de la tarea es de 32 segundos. Se contabiliza el número total de golpes.

El *tapping* simple (ejecución con una sola mano) ofrece una medida elemental de coordinación y rapidez motora. En cambio, el *tapping* alternante, añade cierta complejidad a la tarea, al requerir una inhibición recíproca en la ejecución de ambas manos.

Tarea de Insertar Clavijas (PC-Vienna System)

Se colocaba un bloque con 25 clavijas de 5 cm de largo y 2mm de ancho al lado del panel de respuesta. Las clavijas estaban insertadas verticalmente en los correspondientes orificios del bloque. En la condición de ejecución con la mano derecha, situamos el

bloque a la derecha del panel, a una distancia exacta de 25 cm, y centrado con respecto al mismo. El sujeto debía sacar las clavijas de los orificios en el orden que prefiriera, e insertarlas en los agujeros situados en el margen derecho del panel, realizando la tarea de arriba abajo. Se le permitió que practicara previamente. El tiempo total empleado se contabilizó en segundos. En la condición de ejecución con la mano izquierda el procedimiento fue el mismo, con la excepción de que tanto la caja de clavijas como los orificios donde el sujeto debía insertarlas estaban situados a la izquierda.

2.2.1.1.8. PREFERENCIA MANUAL

Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971)

En esta prueba se le pide al sujeto que indique sus preferencias en el uso de las manos en una serie de actividades como por ejemplo escribir, utilizar las tijeras, cepillarse los dientes, etc. También se evalúa la preferencia en el uso del pie y la preferencia ocular. Los resultados se traducen en un cociente de lateralidad que oscila entre +100 (diestros extremos), y -100 (zurdos extremos). Una puntuación de 0 correspondería a un sujeto ambidiestro.

2.2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Las imágenes de RM se obtuvieron mediante los equipos de adquisición de la Clínica Hospiten-Rambla (Philips Gyroscan NT), del Hospital Universitario de Canarias (Philips Gyroscan T5-NT), y del Hospital Universitario Ntra. Sra. De la Candelaria (*General Electric*). Todos los estudios ajustados a protocolo se realizaron en Hospitén-Rambla. La intensidad del campo magnético era de 0,5 T en el caso de las realizadas en Hospitén y 1,5 T en el caso de las RM realizadas en los dos centros restantes.

El protocolo de exploración de RM consistió en la obtención de 24 cortes axiales potenciados en T1, con secuencia spin-echo convencional (TR: 500-800, TE: 20-25) y 24 cortes axiales potenciados en densidad de protones (DP) con secuencia spin-echo convencional de doble eco (TR: 2000-2500, TE: 30-45 y 100), todos ellos orientados en

el plano axial imaginario bicomisural. También se adquirieron cortes sagitales mediales potenciados en T1, con secuencia spin-echo convencional (TR: 250, TE: 20-25). Con respecto a las dimensiones de las imágenes, el grosor de los cortes era de 5 mm, la distancia entre los cortes de 0,5 mm, el tamaño de la matriz de 256 x 256 píxeles y el campo de visión de 25 cm.

Para la digitalización de las placas se utilizó un escáner Epson GT-9600. Para el análisis de imagen se empleó el sistema informático general de proceso y análisis de imagen MIP-4 Advanced (Consulting de Imagen Digital SL y Microm España SA).

2.3. PROCEDIMIENTO

2.3.1. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica de pacientes y controles se realizó en las dependencias de la consulta externa de la Unidad de Neuropsicología y en el laboratorio de Neuropsicología Experimental, de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. La recogida de datos de pacientes y controles tuvo lugar entre Junio de 1996 y Diciembre de 2003. Se realizaron dos exploraciones neuropsicológicas, una basal y otra de seguimiento con un intervalo temporal de un año entre ellas.

En los pacientes, el tiempo promedio transcurrido entre la exploración neuropsicológica, exploración neurológica y el estudio de RM no fue superior a un mes en ningún caso, tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento.

El protocolo de evaluación seguía un orden predeterminado de administración. Generalmente, se llevaba a cabo en dos sesiones, de aproximadamente dos horas de duración cada una. Estas sesiones se hacían en días distintos y con una pausa de media hora, transcurrida la primera hora de evaluación.

A continuación presentamos el orden de administración de las pruebas neuropsicológicas (Tabla 11).

Tabla 11: Orden de administración del protocolo de pruebas neuropsicológicas

PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN
Entrevista inicial	CVLT
MMSE	7/24 SRT
PASAT	Test de Stroop
RV-I (WMS-R)	Subtest de Vocabulario (WAIS-R)
Test de la A	CVLT (recuerdo a largo plazo)
Prueba de Tracking Verbal	Subtest de Dígitos (WMS-R)
COWAT	Subtest de Span Visual (WMS-R)
RV-II (WMS-R)	
Descanso	Descanso
Subtest de Memoria Lógica (WMS-R)	
WCST	Unidad de reacción, TR simple (PC Vienna System)
HVOT	Unidad de reacción, TR con interferencia (PC Vienna System)
SDMT (escrito, oral e incidental)	Series Motoras (PC Vienna System)
Token Test (abreviado)	Test de Alternancias Motoras de Luria
BNT (abreviado)	FRT (computarizado)
Subtest de Construcción de Cubos (WAIS-R)	JLOT (computarizado)
VRT	
SDMT (recuerdo a largo plazo)	
BDI	

2.3.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

2.3.2.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES Y SELECCIÓN DE LOS CORTES

Las imágenes se adquirieron siguiendo el protocolo de investigación descrito o según el procedimiento estándar utilizado con los pacientes con EM remitidos desde la Unidad de EM del Hospital Nuestra Señora de La Candelaria, por el Dr. M.A. Hernández. En el caso de los pacientes con EM, contamos con las RM de dos momentos de evaluación (Línea Base y Seguimiento después de un año).

Las placas de RM fueron trasladadas al laboratorio de neuroimagen de la Facultad de Psicología (ULL), donde se llevó a cabo la cuantificación de la información, mediante un procedimiento semiautomático de procesamiento y análisis de imágenes (*MIP4-Advanced*). En la tabla 12 se presentan las características de las imágenes

procesadas y los parámetros de cuantificación empleados tanto en las imágenes obtenidas en la evaluación inicial como después de un año.

Los cortes sagitales se seleccionaron con el objeto de analizar la posible **atrofia del cuerpo calloso**. Se calculó la superficie ocupada por el cuerpo calloso, en el corte sagital medial, obteniendo así una medida de afectación cerebral difusa. Esta medida de atrofia ha sido ampliamente usada en el campo de la EM (por ej.: Simon et al., 1987; Rao et al., 1989d; Pozzilli et al., 1991b; 1992; Laissy et al., 1993; Pelletier et al., 1993; Barkhof et al., 1998; Edwards et al., 2001; Gadea et al., 2002). Esta medida fue asimismo calculada en los controles neurológicamente normales.

De cada estudio de RM fueron seleccionados tres cortes axiales supratentoriales consecutivos representativos del sistema ventricular, considerando el de referencia aquel en el que apareciera el septum pellucidum, y seleccionando los dos inmediatamente superiores. El objetivo fue realizar una estimación de la atrofia cerebral de dos maneras diferentes, cuantificando la posible **dilatación ventricular** (también llamada atrofia central (Bekkelund et al, 1996; Verger, 1998) y la **atrofia del tejido cerebral o atrofia superficial** (Jernigan et al, 1990). Ambas medidas son relativizadas con respecto al tamaño del intracráneo, para compensar diferencias individuales del mismo. Estas medidas fueron también calculadas en los controles neurológicamente normales.

Tabla 12. Características de las imágenes procesadas y parámetros de cuantificación

Tipo de corte	Potenciación de la imagen	Altura del corte	Parámetros	Medidas
Sagital medial	T ₁	Acueducto de Silvio	Superficie del cuerpo calloso	Mm ²
Axial Supratentorial 0	T ₁	Tercer Ventrículo	Medida lineal Ancho Tercer Ventrículo	Mm
Axial Supratentorial 1	T ₁	Astas anteriores y posteriores de los ventrículos laterales (primer corte inferior con Septum pellucidum)	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa.	Porcentaje†
			Ratio Bicaudado	Mm
Axial Supratentorial 2	T ₁	Corte inmediatamente superior al 1	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa.	Porcentaje†
Axial Supratentorial 3	T ₁	Corte inmediatamente superior al 2	Superficie intracraneal, ventricular y parenquimatosa.	Porcentaje†
Axiales	Densidad de protones	24 cortes axiales contiguos desde áreas corticales hasta la médula espinal	Superficie ocupada por las lesiones en cada uno de los cortes	Estimaciones del volumen total de lesiones total y por regiones cerebrales*
	T ₁		Superficie ocupada por las lesiones (“black holes”) en cada uno de los cortes	

†Porcentaje ocupado con respecto a la medida del intracráneo en el mismo corte.

*Volumen estimado en mL = Suma de la superficie de las lesiones en cada corte X 0.0052 (25 cm, campo de visión / 256, resolución)² X 0,55 cm, grosor corte + distancia entre cortes).

En el corte axial supratentorial 1 (el que se toma de referencia en la medida de la atrofia del sistema ventricular) también se realizó una medida lineal de la ratio bicaudado. La ratio bicaudado, también llamada ratio intercaudado, es la distancia mínima entre caudados dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel y ha sido usada en varios estudios previos (Bermel et al., 2002; Caon et al., 2003; Benedict et al., 2004). Otro corte axial (axial supratentorial 0) fue seleccionado para obtener el ancho del tercer ventrículo donde este ventrículo fuera más visible (Simon et al., 1999; Berg et al., 2000b; Bermel et al., 2003; Benedict et al., 2004). Estas medidas fueron también calculadas en los controles neurológicamente normales.

En los 24 cortes axiales potenciados en Densidad de protones se cuantificó la superficie de la lesiones desmielinizantes en mm^2 para posteriormente realizar una estimación del volumen total de lesiones (Volumen lesional total en mL) así como por regiones. Se seleccionaron las imágenes potenciadas en DP y no en T2 porque las primeras permiten una mejor discriminación entre líquido cefalorraquídeo y lesiones hiperintensas.

En las imágenes axiales potenciadas en T_1 se calculó la superficie en mm^2 de los “black holes” (lesiones hipointensas en T_1 que reflejan pérdida axonal), para a continuación realizar la estimación del volumen total y regional de lesiones en mL. La selección de las lesiones hipointensas se realizó siguiendo una aproximación conservadora, es decir, sólo se consideraron áreas hipointensas cuando la intensidad de señal estaba entre aquella del líquido cefalorraquídeo y la sustancia gris y con correspondiente anomalía en DP/T2 (Rovaris et al., 2000).

Tal y como hemos señalado, el número de pacientes que pudieron ser empleados para las mediciones de los diferentes parámetros de RM varía, debido principalmente a falta de ajuste en el protocolo de RM, falta de regla en la imagen que permita la calibración de la misma, o errores en el reposicionamiento en el caso de los estudios de seguimiento (Tabla 13).

Tabla 13. Número de pacientes empleados para medir los diferentes parámetros de RM en la LB y en el seguimiento.

	Volumen de lesiones en DP	Volumen de lesiones en T1	Cuerpo Calloso	Atrofia Ventriculos/tejido cerebral	Ratio bicaudado	Ancho tercer ventrículo
LB	32	30	49	38	39	42
Seguimiento	19	18	34	28	30	33

Las imágenes de los cortes seleccionados se grabaron con un escáner, bajo una iluminación ambiental tenue. Las imágenes, una vez grabadas y digitalizadas, tenían unas dimensiones de 768 x 512 pixels y una paleta de colores de 255 tonos de gris. Se guardaron en un formato .TIFF, quedando, de este modo, incorporadas al programa de análisis y procesamiento de imágenes, que permitiría su posterior transformación y cuantificación. Todas las imágenes se ampliaron a una misma escala, proporcionando una mejor resolución espacial. A continuación, se calibraron las unidades de pantalla (pixels), con la escala graduada que acompaña a cada imagen. Al realizar esta operación con todos los sujetos obteníamos mediciones equiparables, en una misma unidad de medida estándar (mm^2 en las medidas de superficie y mm en las medidas lineales). Una vez realizada la calibración de las unidades de pantalla, llevamos a cabo las diferentes mediciones citadas en la tabla 12, la binarización del área y el cálculo de superficie o línea. Esta medida permite relativizar las distintas medidas, compensando las diferencias individuales en el tamaño de la cabeza.

Se asignó una numeración aleatoria a cada uno de los casos, con el objeto de que los investigadores fueran ciegos a la información clínica y neuropsicológica de los sujetos a la hora de realizar la cuantificación. También se grabaron las placas de RM de 10 sujetos que no pertenecían a la muestra, para que fueran utilizadas en una fase previa de entrenamiento en la técnica.

2.3.2.2. BINARIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES

La cuantificación de las imágenes consiste en una binarización semiautomática de las mismas, con un posterior cálculo de superficie absoluta y relativa. El método se basa en una combinación de segmentación por tonos de gris y delineación manual. En el caso del cálculo de la ratio bicaudado y el ancho del tercer ventrículo realizamos una medida lineal de distancia. El programa informático utilizado (*MIP-4 Advanced*) permite la modificación de los parámetros de brillo y contraste, así como del tamaño de la imagen. Recurrimos a estos recursos cuando es necesario para mejorar la visualización de las estructuras. A continuación, detallamos, paso por paso, cada uno de los procedimientos que se siguieron.

Atrofia supratentorial. La atrofia supratentorial se valoró de cuatro formas diferentes:

1. Dilatación ventricular/ atrofia del tejido cerebral.

Medimos la superficie ocupada por el tejido cerebral y el sistema ventricular en tres cortes axiales consecutivos. En los tres cortes axiales consecutivos utilizados, procedimos de la misma manera (Figura 14). Delimitamos el área intra-craneal, realizando una segmentación por niveles de gris y completándola con una selección interactiva de trazado manual irregular. Después, segmentamos el sistema ventricular, seleccionando el rango de tonos de gris que mejor discrimina entre tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo. Realizamos la misma operación para el tejido o parénquima cerebral, utilizando el mismo punto de corte. Tras la binarización de estas imágenes, hallamos el porcentaje de ocupación, tanto del sistema ventricular como del parénquima cerebral, con respecto al intracráneo.

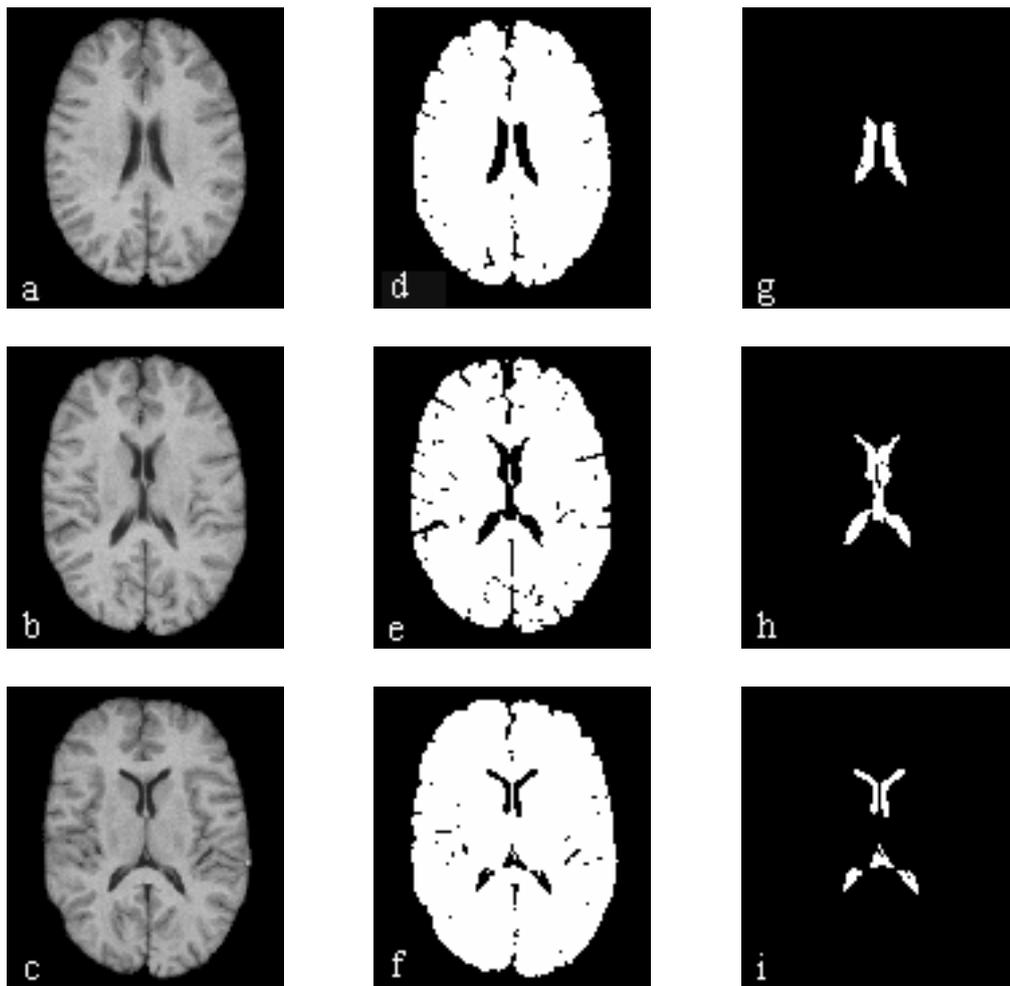


Figura 14. Cuantificación de la atrofia supratentorial. Sistema ventricular. Cortes transversales supratentoriales 1 (a, d, g), 2 (b, e, h) y 3 (c, f, i). Segmentación del intracráneo (a, b, c), tejido cerebral (d, e, f) y ventrículos (g, h, i)

2. Atrofia Cuerpo Calloso. Valoramos la superficie ocupada del cuerpo calloso en el corte sagital medial. En este corte, segmentamos el cuerpo calloso, mediante una selección interactiva de trazado manual irregular (Figura 15). A continuación, calculamos su superficie absoluta, que se expresa en mm^2 .

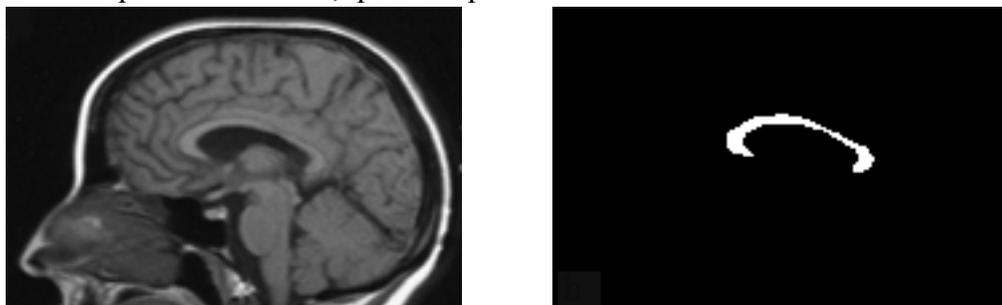


Figura 15. Cuantificación de la atrofia supratentorial. Segmentación del cuerpo calloso. a) corte sagital medial de un paciente con EM y b) segmentación del cuerpo calloso.

3. Ratio bicaudado. La tercera forma de valorar la atrofia supratentorial consistió en calcular la ratio bicaudado en el corte axial 1, que consiste en una medida lineal de la distancia mínima entre caudados dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel (Figura 16).

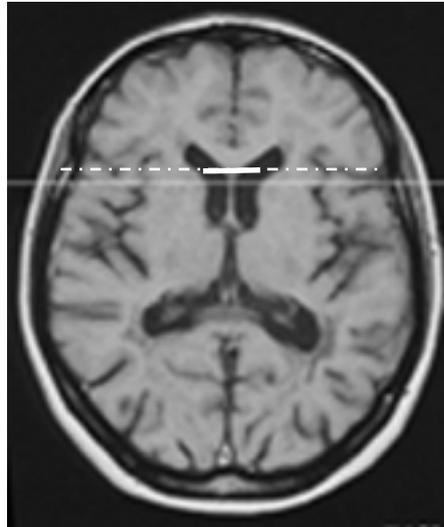


Figura 16. Cuantificación de la atrofia supratentorial. Cálculo ratio bicaudado: distancia mínima entre caudados (línea continua) dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel (línea discontinua).

4. Ancho del Tercer ventrículo. Por último, en el corte axial donde el tercer ventrículo fuera más visible, se calculó el ancho del mismo trazando una línea del ancho en el punto medio (Figura 17).

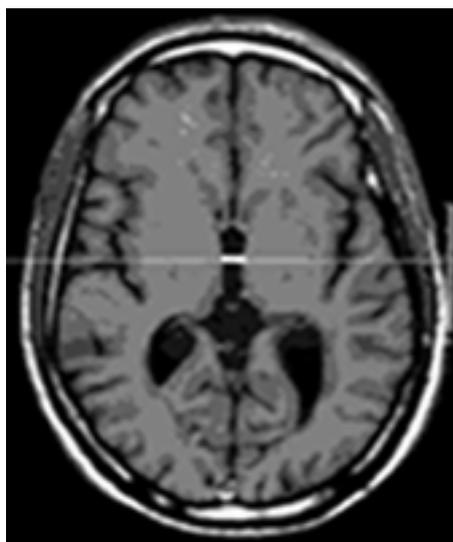


Figura 17. Cuantificación de la atrofia supratentorial. Cálculo ancho tercer ventrículo.

Estimación del volumen total y regional de lesiones en imágenes potenciadas en T1 y Densidad de protones. La presencia, localización y extensión de las lesiones son valoradas y señaladas en cada una de las imágenes por un neurorradiólogo (Dr. Vicente Martín), que desconocía las características clínicas así como los resultados en la exploración neuropsicológica de los pacientes. Posteriormente, una investigadora del equipo (MP Sánchez) se encargó de realizar una selección interactiva de trazado manual irregular con objeto de separar las lesiones del resto de la imagen, utilizando como referencia la imagen original previamente marcada por el neurorradiólogo. Después de esto, disponemos de las imágenes claramente delimitadas de las lesiones. Finalmente, se binarizan estas imágenes y se calcula su superficie absoluta. Después de contar con la superficie absoluta de las lesiones en cada uno de los 24 cortes axiales se estima el volumen de lesión total en mililitros (mL) para cada una de las dos técnicas de adquisición de imágenes. Para realizar esta estimación, seguimos el procedimiento propuesto por Hohol et al. (1997), que consiste en sumar la superficie de todas las lesiones y multiplicando por 0,0052 (que resulta de: $24 \text{ cm, campo de visión} / 256, \text{ resolución}^2 \times 0,55 \text{ cm, grosor corte} + \text{ distancia entre cortes}$). La misma secuencia descrita se sigue para las 24 imágenes potenciadas en Densidad de protones (Figura 18) y para las 24 potenciadas en T1.

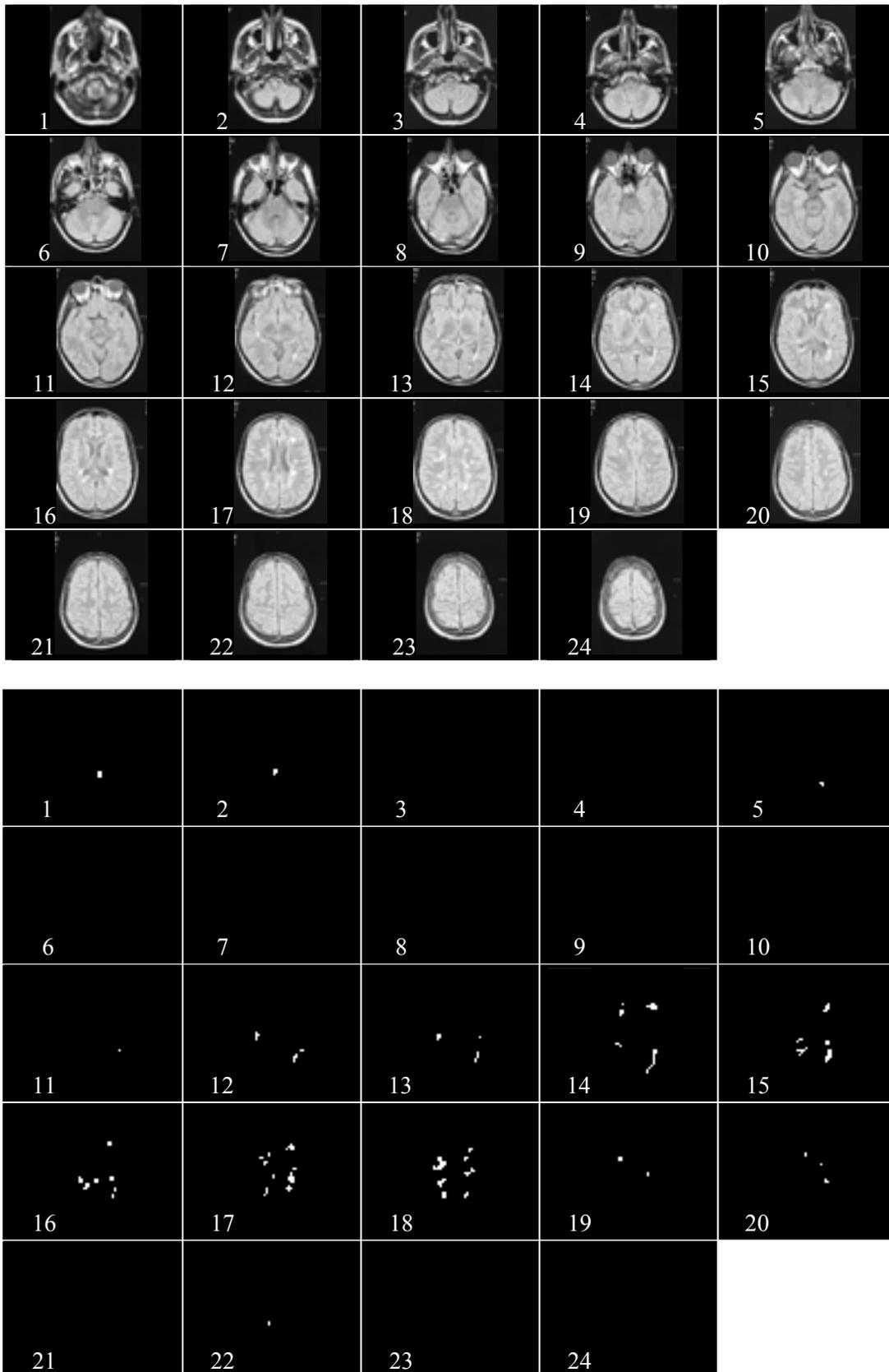


Figura 18. Cuantificación del volumen de lesiones en imágenes potenciadas en DP. a) cortes axiales potenciados en DP (cuadro superior) y b) segmentación de lesiones en cada uno de los cortes para el cálculo de volumen lesional estimado (cuadro inferior).

Después de contar con el volumen de lesión total para las dos técnicas de RM usadas (T1 y DP), se midió el volumen de lesión localizada en cada una de las regiones trazadas previamente por el neurorradiólogo en cada uno de los 24 axiales (ver ANEXO 1 con axiales con divisiones anatómicas). La división de las regiones en cada uno de los cortes axiales estuvo basada en la localización de marcadores neuroanatómicos (Cisura de Silvio, Cisura Central, Cisura parietooccipital), además de contar con la ayuda de un atlas estereotáxico (Damasio, 1995). El volumen de lesión se calculó para las siguientes regiones: Frontal, Temporal, Parietal, Occipital, Núcleos profundos de sustancia gris supratentorial (Ganglios Basales y tálamo), Tronco Cerebral y Cerebelo, distinguiendo a su vez entre Hemisferio derecho e izquierdo.

2.3.2.3. FIABILIDAD DE LA TÉCNICA DE BINARIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES DE RMN

Un mismo examinador (MP Sánchez) analiza y cuantifica las imágenes de todos los sujetos y repite la secuencia completa del procedimiento en algunos casos, seleccionados al azar, con objeto de analizar la fiabilidad intra-evaluador de la técnica. Otros investigadores (I Galtier para el volumen de lesión total y E. De Nóbrega para las medidas de atrofia) procesaron las imágenes de los mismos sujetos seleccionados al azar con el fin de comprobar la fiabilidad inter-evaluadores. Se calcularon las correlaciones entre los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros valorados (Tabla 14).

Tabla 14. RM: análisis de fiabilidad del método de cuantificación. Correlaciones.

	Fiabilidad Intra-evaluador (r)	Fiabilidad Inter-evaluadores (r)
Cuerpo Calloso (mm ²)	0,991	0,982
Sistema ventricular (%) *	0,986	0,978
Parénquima Cerebral (%) *	0,955	0,932
Ratio Bicaudado (mm) ¶	0,942	0,954
Ancho Tercer Ventrículo (mm)	0,922	0,951
Volumen Lesión Total (DP)	0,995	0,987

Nota. En las casillas se muestran los coeficientes de correlación de Pearson (r). Fueron significativos en todos los casos, con una $p \leq 0,000$.

* Promedio de los tres cortes transversales analizados.

¶ Ratio bicaudado: distancia mínima entre caudados dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel.

Tal como puede apreciarse en la tabla 14, los índices de correlación calculados para valorar la fiabilidad intra-evaluador oscilan entre 0,922 y 0,995. Con respecto a la fiabilidad inter-evaluadores, las correlaciones de las valoraciones realizadas por uno y otro evaluador oscilan entre 0,932 y 0,987.

Por otra parte, también hallamos diferencias de medias para muestras relacionadas, cuyos resultados pueden verse en el ANEXO 2.

3. RESULTADOS

3.1. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

A continuación vamos a presentar los hallazgos obtenidos en la exploración neuropsicológica. Expondremos los resultados de los análisis de varianza (one-way) realizados para comparar los resultados de pacientes y controles, en cada una de las pruebas administradas. En las casillas de datos de las tablas presentamos las medias y desviaciones estándar, la F y la probabilidad asociada o nivel de significación del análisis (p). Cuando el resultado del análisis no es significativo, omitimos la probabilidad de error específica, sustituyéndola por las siglas NS (no significativo).

En los casos en que se han realizado otros análisis adicionales se describirán los mismos en detalle. Concretamente, se han llevado a cabo análisis de correlación de Pearson y análisis de covarianza, con el objetivo de precisar la naturaleza de la relación entre diferentes variables. También hemos realizado análisis de varianza de medidas repetidas, con el principal interés por inspeccionar posibles efectos de interacción entre las variables independientes. En algún caso hemos utilizado pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) cuando no se cumplían las condiciones de aplicación de las pruebas paramétricas.

Todos los contrastes realizados se basaron en la significación bilateral de la prueba. Para todos los contrastes realizados se fijó el nivel de significación en el 5%. Únicamente en el caso de los análisis correlacionales se decidió un nivel de significación más estricto, consideramos significativas las correlaciones con una probabilidad asociada menor a 0,025.

3.1.1. SCREENING GLOBAL: ESTADO COGNITIVO GENERAL, LENGUAJE Y ESTADO DE ÁNIMO

No se objetivaron diferencias significativas en el MMSE, en el Token Test, en el BNT ni en el test de Vocabulario. En el caso del MMSE, todos los sujetos superaron la puntuación de 24, considerada como punto de corte entre normalidad y deterioro cognitivo indicativo de demencia. En la Tabla 15 se muestran los resultados obtenidos para estas pruebas generales y las diferencias de medias realizadas.

Tabla 15. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión y denominación lingüísticas, vocabulario.

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
<i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE)	28,12 (1,79)	27,78 (1,38)	1,070	NS
Token Test	42,96 (1,30)	42,80 (2,16)	Z= -1,541 *	NS
Test de Denominación de Boston (BNT)	12,30 (1,69)	12,84 (1,52)	2,693	NS
Test de Vocabulario (WAIS)	59,36 (8,45)	56,85 (7,58)	1,315	NS

* z: z de U de Mann-Whitney.

En la Tabla 16 se recogen los datos obtenidos en el Inventario de Depresión de Beck. Se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes y controles en la puntuación global de esta prueba. En el grupo control las puntuaciones eran indicativas de ausencia de depresión, mientras que en el grupo de pacientes eran indicativas de depresión leve. En la Figura 19 se presenta la distribución y el porcentaje de pacientes y controles para cada uno de los rangos de depresión que tiene en cuenta el BDI. Únicamente contamos con las puntuaciones en el BDI de 19 sujetos de control. Aunque tan sólo cuatro pacientes presentan una depresión moderada-severa, en los análisis comparativos entre pacientes y controles en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas tendremos en cuenta la posible influencia del estado de ánimo, introduciendo esta variable como covariante.

Tabla 16. Inventario de Depresión de Beck (BDI).

	PACIENTES (N=48)	CONTROLES (N=19)	F	p
Inventario de Depresión de Beck (BDI)	10,74 (7,15)	6,44 (6,01)	5,071	0,028

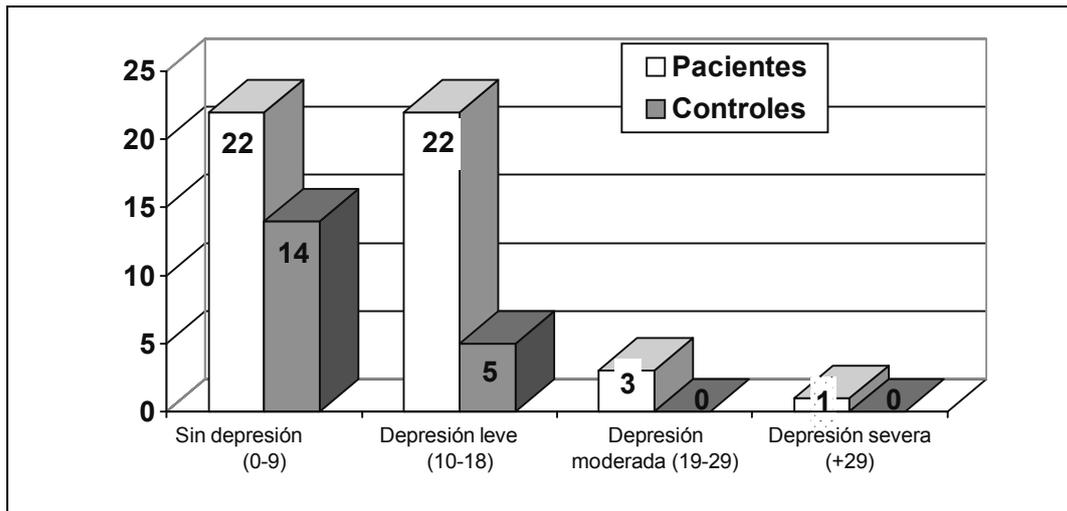


Figura 19. Distribución de pacientes según las puntuaciones en el BDI.

3.1.2. ATENCIÓN, CONCENTRACIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

Test de la A

Se objetivaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el rendimiento en el Test de la A (Tabla 17). El número de errores cometidos por todos los sujetos es mínimo, pero la varianza en los datos explica este resultado, por lo que se omite esta variable de los análisis posteriores.

Tabla 17. Ejecución de pacientes y controles en el Test de la A

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	Z*	p
Test de la A (errores)	0,11 (0,31)	0,0 (0,0)	-2,428	0,015

* z: z de U de Mann-Whitney.

Test de Dígitos (WMS-R)

El rendimiento de los pacientes en el Test de Dígitos fue inferior al de los controles en todas las variables analizadas (puntuaciones y span). La diferencia entre los grupos sólo alcanzó significación estadística en Dígitos Inversos (puntuación y span), así como en el total de la suma de las puntuaciones en Dígitos Directos e Inversos, observándose una significación marginal en Dígitos Directos (puntuación) (Tabla 18). El ANCOVA con la variable estado de ánimo (medido con el BDI) como covariante no fue significativo, es decir, la variable estado de ánimo no influye en las puntuaciones obtenidas en el Test de Dígitos.

Tabla 18. Test de Dígitos (WMS-R)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Dígitos Directos (Puntuación)	6,81 (1,79)	7,52 (2,01)	3,457	0,066
Dígitos Directos (Span)	5,94 (1,09)	6,33 (1,03)	3,168	N.S.
Dígitos Inversos (Puntuación)	5,96 (1,87)	6,78 (1,88)	4,677	0,033
Dígitos Inversos (Span)	4,50 (1,15)	5,02 (1,04)	5,500	0,021
Dígitos Total (Puntuación Directos + Inversos)	12,77 (3,28)	14,30 (3,31)	5,294	0,024

Nota. Span se refiere a la secuencia más larga repetida correctamente.

Test de Span Visual (WMS-R)

No se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en ninguna de las medidas del Test de Span Visual (Tabla 19). Los sujetos de ambos grupos fueron, por tanto, igualmente capaces de repetir secuencias de localizaciones espaciales, tanto en orden directo como inverso.

Tabla 19. Test de Span Visual (WMS-R)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Span Visual Directos (Puntuación)	6,81 (1,79)	7,52 (2,01)	Z= -0,966*	N.S.
Span Visual Directos (Span)	5,94 (1,09)	6,33 (1,03)	0,015	N.S.
Span Visual Inversos (Puntuación)	5,96 (1,87)	6,78 (1,88)	0,980	N.S.
Span Visual Inversos (Span)	4,50 (1,15)	5,02 (1,04)	0,354	N.S.
Span Visual Total (Puntuación Directos + Inversos)	12,77 (3,28)	14,30 (3,31)	0,000	N.S.

Nota. Span se refiere a la secuencia más larga repetida correctamente.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Symbol Digit Modalities Test

En la Tabla 20 presentamos los resultados obtenidos al comparar los aciertos promedio de pacientes y controles, en la versión escrita y oral. El rendimiento de los pacientes fue significativamente inferior en ambas medidas, esto es, escrita y oral. En el ANCOVA con el BDI como covariante, desaparece la diferencia entre los grupos en la versión escrita del SDMT ($F(1,64)= 1,423$; $p= 0,237$), mientras que se mantiene en la versión oral ($F(1,64)= 17,331$; $p=0,000$).

Tabla 20. *Symbol Digit Modalities Test*

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	Z*	p
Versión escrita: aciertos	41,06 (12,77)	49,76 (7,50)	-3,383	0,001
Versión Oral: aciertos	45,92 (12,26)	55,22 (9,45)	-3,622	0,000

* z: z de U de Mann-Whitney.

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

El grupo de pacientes muestra un rendimiento significativamente inferior en esta prueba (Tabla 21), en relación a los sujetos de control ($F(1,94)=7,000$; $p=0,010$). La diferencia entre los grupos en esta variable desaparece al controlar el efecto de la

covariable estado de ánimo que resulta significativa ($F(1,62)= 5,097$; $p= 0,028$). El estado de ánimo valorado a través del BDI parece influir en el menor número de aciertos en esta prueba.

Tabla 21. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Presentación 3 seg.

	PACIENTES (N=50)	CONTROLES (N=45)	F	p
PASAT	34,66 (13,66)	41,71 (12,15)	7,000	0.010

Prueba de Tracking Verbal

En la Tabla 22 presentamos los resultados obtenidos, por pacientes y controles, en la Prueba de Tracking Verbal. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los ítems, siendo la ejecución muy semejante en ambos grupos, tanto en los aciertos como en el tiempo empleado. En general, se cometieron muy pocos errores, tanto en el seguimiento como en la alternancia de secuencias.

Tabla 22. Prueba de Tracking Verbal

		PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Aciertos	Meses Directos	12,00 (0,00)	12,00 (0,00)	NP	NP
	Números Directos	12,00 (0,00)	12,00 (0,00)	NP	NP
	Alternantes Directos	11,83 (0,47)	11,87 (0,50)	0,188	N.S.
	Meses Inversos	11,71 (0,61)	11,83 (0,44)	Z= -0,990*	N.S.
	Números Inversos	12,00 (0,00)	12,00 (0,00)	NP	NP
	Alternantes Inversos	11,62 (1,16)	11,67 (0,67)	0,091	N.S.
Tiempo (en seg.)	Meses Directos	4,02 (1,07)	3,99 (1,52)	0,015	N.S.
	Números Directos	2,99 (0,99)	2,77 (0,82)	1,382	N.S.
	Alternantes Directos	17,11 (5,76)	17,27 (7,11)	0,014	N.S.
	Meses Inversos	15,33 (10,39)	14,64 (7,55)	0,137	N.S.
	Números Inversos	4,28 (1,53)	4,52 (1,97)	0,433	N.S.
	Alternantes Inversos	23,72 (14,88)	22,36 (12,96)	0,224	N.S.

NP= no procede.

** z: z de U de Mann-Whitney.*

Test de Stroop

La ejecución de los pacientes difería significativamente de la de los controles en el número de aciertos de cada lámina, pero no en el índice de interferencia (Tabla 23). Esto quiere decir que los pacientes nombraban un menor número de ítems en cada lámina, dentro del tiempo límite de la prueba (ver Figura 20). Sin embargo, la interferencia producida en la tercera lámina, con respecto a la ejecución en las dos primeras, no era mayor que en los controles normales. Las diferencias observadas entre los grupos desaparecen al introducir el BDI como covariante en los aciertos en las láminas 1 y 2, mientras que se mantienen en los de la lámina 3 ($F(1,64)=6,447$; $p=0,013$).

Tabla 23. Test de Stroop

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Aciertos Lámina 1	99,77 (16,70)	111,91 (15,94)	13,470	0,000
Aciertos Lámina 2	68,73 (13,05)	75,30 (13,46)	6,014	0,016
Aciertos Lámina 3	40,35 (9,01)	45,59 (11,40)	6,447	0,013
Índice de Interferencia	-0,21 (7,04)	0,76 (8,14)	0,400	N.S.

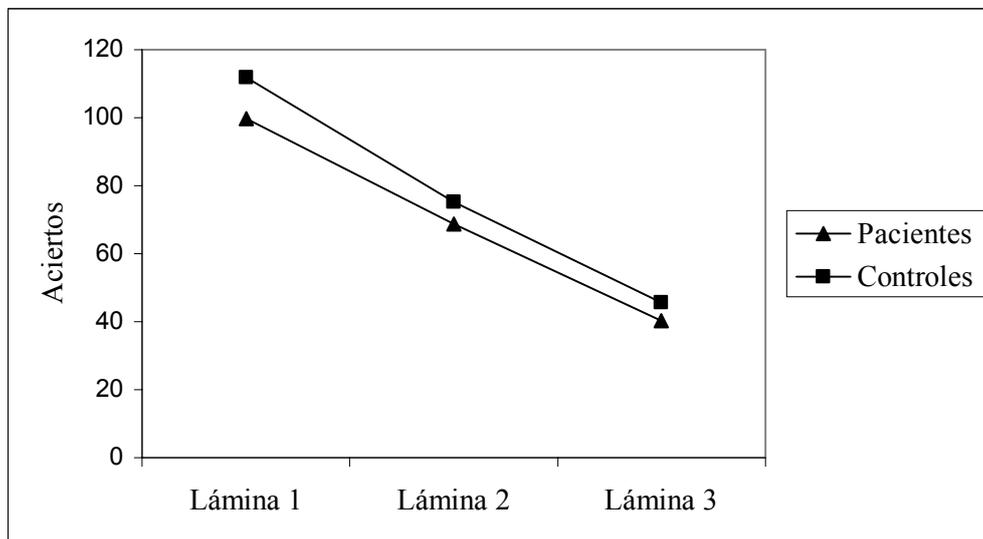


Figura 20. Test de Stroop: aciertos en las 3 láminas

Con respecto a los errores, éstos fueron mínimos y siempre se corrigieron ante la advertencia del examinador. Ante la escasa variabilidad de estos datos, no consideramos necesario realizar un análisis por separado de los mismos.

Tareas de Tiempos de Reacción Simple y con Interferencia (PC-Vienna System)

En la Tabla 24 presentamos los resultados obtenidos al comparar los tiempos de reacción promedio de pacientes y controles, en sus componentes de decisión y de ejecución motora. El rendimiento de los pacientes fue significativamente inferior en ambas medidas y también en el tiempo de reacción total. Este enlentecimiento se objetivó tanto en la tarea simple como en la tarea con interferencia. Los ANCOVAS con el BDI como covariante muestran que las diferencias se mantienen en los tiempos motores tanto en la tarea simple ($F(1,61)= 6,386$; $p= 0,014$), como en la de interferencia ($F(1,58)= 7,449$; $p= 0,008$). En los tiempos de decisión, al introducir el estado de ánimo como covariante, desaparecen las diferencias significativas entre los grupos. Por último, con respecto a los tiempos de reacción totales, las diferencias se mantienen como significación marginal en la tarea simple ($F(1,61)= 3,988$; $p= 0,050$), mientras que se mantienen estadísticamente significativas en la tarea de interferencia ($F(1,58)= 4,999$; $p= 0,029$).

Tabla 24. Tareas de tiempos de reacción simple y con interferencia (*PC-Vienna System*)

		PACIENTES (N=50)	CONTROLES (N=36)	F	p
Tiempo de reacción simple	Tiempo de decisión	301,02 (57,42)	265,53 (41,52)	9,980	0,002
	Tiempo motor	200,96 (58,24)	158,33 (50,43)	Z= -3,778*	0,000
	Tiempo total	507,10 (106,47)	426,92 (68,71)	Z= -3,716*	0,000
Tiempo de reacción con interferencia	Tiempo de decisión	453,94 (76,00)	419,74 (53,61)	5,112	0,026
	Tiempo motor	215,31 (57,99)	163,09 (42,94)	Z= -4,168*	0,000
	Tiempo total	672,14 (116,58)	585,91 (74,81)	14,444	0,000

Nota. Los resultados se expresan en milisegundos.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Con objeto de valorar la existencia de diferencias en el efecto del tipo de tarea sobre la velocidad del procesamiento cognitivo, realizamos un ANOVA de medidas repetidas. El factor intra-sujetos fue el tipo de tarea (simple Vs. con interferencia), el factor inter-sujetos fue grupo (paciente Vs. control) y la variable dependiente era el tiempo de

decisión. Fueron significativos los efectos principales de grupo ($F(1,81)=9,624$; $p=0,003$) y tipo de tarea ($F(1,81)=786,012$; $p=0,000$). Sin embargo, la interacción grupo x tipo de tarea no fue significativa ($F(1,81)=0,385$; $p=0,537$). Estos resultados nos indican que los pacientes fueron más lentos que los controles, que los tiempos de decisión fueron más largos en la tarea con interferencia que en la tarea simple y que este efecto se produce por igual en ambos grupos de sujetos. Con otro ANOVA de medidas repetidas para valorar la existencia de diferencias en el efecto del tipo de tarea sobre la velocidad motora (variable dependiente era el tiempo motor) encontramos los mismos resultados.

3.1.3. FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, esto es, aciertos, errores, respuestas perseverativas, errores perseverativos, errores no perseverativos, número de categorías alcanzadas e índice de perseveración (Tabla 25).

Tabla 25. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=45)	F	p
Aciertos	67,90 (11,29)	71,60 (12,39)	2,362	N.S.
Errores	38,08 (25,31)	29,33 (22,68)	3,168	N.S.
Respuestas perseverativas	23,60 (21,36)	18,24 (15,60)	1,932	N.S.
Errores perseverativos	20,46 (16,68)	16,33 (13,09)	1,796	N.S.
Errores no perseverativos	17,33 (12,70)	13,00 (10,68)	3,239	N.S.
Número de categorías	4,60 (2,03)	5,09 (1,68)	Z= -1,154*	N.S.
Índice de perseveración	17,6251 (11,97)	14,7057 (9,23)	1,767	N.S.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

No se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en ninguna de las medidas del Test de Fluidez Verbal (Tabla 26).

Tabla 26. Test de Fluidez Verbal ante consignas fonéticas y semánticas

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Letra F	11,31 (4,93)	11,50 (3,96)	Z= -0,264*	N.S.
Letra A	10,62 (4,42)	12,13 (4,57)	2,773	N.S.
Letra S	7,58 (2,80)	7,28 (2,37)	0,002	N.S.
Semántica (Animales)	22,21 (5,96)	22,52 (5,31)	0,073	N.S.

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.1.4. MEMORIA Y APRENDIZAJE

Test de Memoria Lógica (WMS-R)

Los resultados obtenidos en el Test de Memoria Lógica reflejan una peor ejecución de los pacientes, significativa estadísticamente, en el recuerdo tras un intervalo de demora ($F(1,97)=4,216$; $p=0,043$). Esta diferencia desaparece cuando se introduce el BDI como covariante, lo cual indica que el estado de ánimo también parece influir en la peor ejecución que presentan los pacientes en esta parte de la prueba. No se hallan diferencias significativas en el recuerdo inmediato ni en el recuerdo inmediato dirigido (con ayudas contextuales) (Tabla 27).

Tabla 27. Test de Memoria Lógica (WMS-R)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Recuerdo Inmediato	28,06 (7,36)	30,02 (6,36)	1,971	N.S.
Recuerdo Inmediato Dirigido	33,08 (6,65)	35,30 (6,13)	2,945	N.S.
Recuerdo tras Demora	35,25 (7,31)	37,96 (5,46)	4,216	0,043

Nota. En las casillas de datos se muestran los resultados de sumar el número de elementos recordados en las dos historias que constituyen la prueba.

Con el objetivo de analizar la posibilidad de que existieran diferencias significativas entre los dos grupos en el beneficio obtenido de las ayudas contextuales, realizamos un ANOVA de medidas repetidas, en el cual el factor intrasujetos era la condición de evocación (inmediato vs. inmediato dirigido), el factor intersujetos era grupo (pacientes

vs. controles) y la variable dependiente era el número de palabras evocadas. Fue significativo el efecto principal de condición de evocación ($F(1,96)=346,199$; $p=0,000$). El efecto principal de grupo ($F(1,96)=2,518$; $p=0,116$) y el efecto de la interacción ($F(1,96)=0,226$; $p=0,635$) no fueron significativos. Estos resultados nos indican que los pacientes y los controles mejoraron, por igual, tras la administración de ayudas contextuales.

Por otra parte, nos preguntamos si las diferencias de rendimiento observadas en el recuerdo tras un intervalo de demora guardan relación con el nivel de adquisición inicial. Realizamos un ANCOVA, con el objeto de controlar el efecto del recuerdo inmediato (covariable) sobre el recuerdo con demora (variable dependiente). El efecto de la covariable fue significativo ($F(1,95)=81,603$; $p=0,000$), desapareciendo la significación estadística de la diferencia observada en el recuerdo con demora ($F(1,95)=2,177$; $p=0,143$). Este resultado nos indica que el nivel inicial de recuerdo (inmediato) explica las diferencias en el recuerdo posterior (tras demora).

Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)

Presentamos los resultados obtenidos en esta prueba en la Tabla 28 y la Figura 21. El rendimiento de los pacientes fue inferior en todos los ensayos de aprendizaje de la lista A, sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en el ensayo 4. Esta se mantiene cuando se introduce el BDI como covariante ($F(1,64)=7,171$; $p=0,009$).

No se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el número de palabras evocadas de la lista B. En el recuerdo con demora (a corto y largo plazo) no se objetivaron diferencias significativas entre los grupos, lo cual indica, en principio, que los pacientes no olvidaron más información que los controles. De hecho, el recuerdo promedio a largo plazo es superior que el recuerdo a corto plazo.

Tabla 28. Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT): aprendizaje y recuerdo espontáneo

		PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	p
Ensayos de aprendizaje (lista A)	Ensayo 1	8,92 (2,31)	9,09 (2,21)	0,128	N.S.
	Ensayo 2	12,31 (2,37)	12,96 (1,76)	Z= -1,436*	N.S.
	Ensayo 3	13,65 (2,00)	14,33 (1,43)	Z= -1,524*	N.S.
	Ensayo 4	14,29 (1,74)	15,09 (1,09)	Z= -2,190*	0,029
	Ensayo 5	15,13 (1,31)	15,54 (0,94)	Z= -1,642*	N.S.
	Puntuación total **	64,31 (8,03)	67,00 (6,04)	Z= -1,704*	N.S.
Nº ensayos de aprendizaje	4,67 (0,65)	4,78 (0,47)	Z= -0,582*	N.S.	
Interferencia proactiva	Lista B	7,67 (2,15)	7,74 (1,90)	0,026	N.S.
Recuerdo con demora	Corto plazo (CP)	13,96(2,10)	14,59 (2,19)	2,078	N.S.
	Largo plazo (LP)	14,40(2,09)	15,17 (1,35)	3,170	N.S.

** La puntuación total se obtiene de la suma de los elementos evocados en los cinco ensayos de aprendizaje.

* z: z de U de Mann-Whitney.

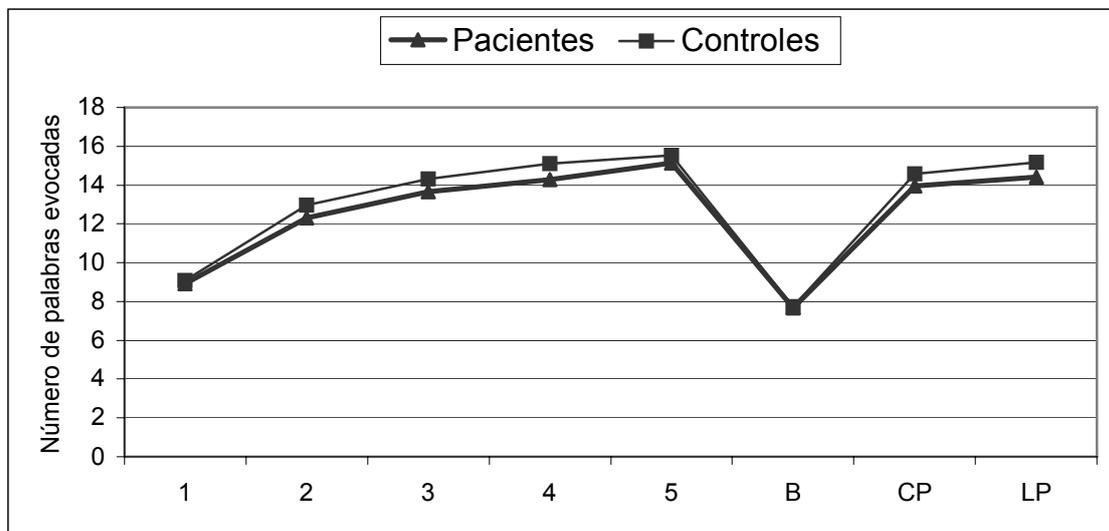


Figura 21. Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT): aprendizaje y recuerdo espontáneo.

En esta prueba se administraron tres ensayos de recuerdo con demora dirigido. En dos ensayos se le ofrecían al sujeto consignas categoriales y, en el otro ensayo, se le solicitaba que identificara las palabras de la lista A, en una lista con otros elementos distractores (lista de reconocimiento). En la Tabla 29 mostramos el porcentaje de beneficio/mejora del rendimiento, producido en cada uno de estos ensayos, con respecto al ensayo de evocación espontánea. Tal como se puede observar, sólo se produjeron diferencias entre los grupos en el beneficio de las ayudas categoriales en el recuerdo a largo plazo. Esto es, los pacientes se beneficiaron significativamente más que los controles de la administración de las consignas ofrecidas para facilitar la evocación de la información en el recuerdo a largo plazo, no así en el corto o en la lista de reconocimiento. Sin embargo, esta diferencia puede considerarse, al menos parcialmente, un artefacto: dado que el rendimiento de los controles en el recuerdo espontáneo es casi perfecto, el beneficio de las ayudas administradas posteriormente se ve limitado. En cualquier caso, analizamos el efecto del estado de ánimo, comprobando que las diferencias en el beneficio de las ayudas categoriales se mantienen cuando se introduce el BDI como covariante ($F(1,64)=6,844$; $p= 0,010$).

Tabla 29. Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT): recuerdo con demora dirigido.

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
CP con ayudas categoriales	4,84 (8,95)	3,56 (12,07)	0,361	N.S.
LP con ayudas categoriales	2,80 (4,91)	0,62 (2,99)	Z= -2,248*	0,025
LP por reconocimiento	7,72 (11,28)	4,94 (8,07)	Z= -1,387*	N.S.

Nota. En las casillas de datos se indica el porcentaje de mejora en el recuerdo (lista A).

CP = corto plazo; LP = largo plazo.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Tal como describimos en el apartado metodológico correspondiente, también calculamos unos índices de interferencia, que reflejan el porcentaje de decremento del recuerdo en la lista B con respecto al primer ensayo de la lista A (interferencia proactiva), y del recuerdo a corto plazo tras la presentación de la lista B, con respecto al quinto

ensayo de A (interferencia retroactiva). Al observar la Tabla 30, se puede apreciar que no hay diferencias significativas en ninguna de las dos interferencias analizadas. Estos resultados indican que, en los pacientes no se deteriora significativamente, más que en los controles, el rendimiento en la evocación de una lista alternativa de palabras (lista B), tras haber sido expuesto a un proceso previo de aprendizaje, de una lista de palabras diferentes (lista A), ni el rendimiento en la evocación de la lista inicial (lista A) tras el recuerdo de la lista alternativa (lista B).

Tabla 30. Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT): índices de interferencia

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Interferencia proactiva	9,84 (28,84)	9,20 (33,51)	0,010	N.S.
Interferencia retroactiva	7,89 (10,66)	6,26 (12,99)	0,463	N.S.

Test de Retención Visual (VRT)

El rendimiento en el Test de Retención Visual (Tabla 31) fue superior en el grupo de controles, sin embargo, esta diferencia sólo alcanzó una significación marginal ($F(1,97)=3,703$; $p=0,057$), que se mantiene cuando se introduce el BDI como covariante.

Tabla 31. Test de Retención Visual (VRT)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Número de aciertos	13,12 (1,62)	13,67 (1,19)	3,703	0,057

7/24 Spatial Recall Test (7/24 SRT)

En la Tabla 32 podemos observar que no hubo diferencias significativas entre los pacientes y los controles en el número de elementos recordados a lo largo de la curva de aprendizaje, únicamente se obtiene una significación marginal en el segundo ensayo, que se mantiene cuando introducimos el BDI como covariante. No se obtuvieron diferencias

significativas en cuanto al total de elementos aprendidos, número de ensayos realizados y rendimiento tras demora corta y larga. Sin embargo, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el número de elementos recordados de la lista B. Estas diferencias se mantienen significativas después de introducir el estado de ánimo como covariante ($F(1,64)= 4,269$; $p= 0,043$).

Tabla 32. *Spatial Recall Test (7/24 SRT)*

		PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Ensayos de aprendizaje (lámina A)	Ensayo 1	4,69 (1,65)	4,78 (1,69)	0,072	N.S.
	Ensayo 2	5,98 (1,38)	6,46 (1,07)	Z= -1,920*	0,055
	Ensayo 3	6,46 (1,06)	6,74 (0,68)	Z= -1,279*	N.S.
	Ensayo 4	6,88 (0,47)	6,80 (0,72)	0,437	N.S.
	Ensayo 5	6,83 (0,58)	6,98 (0,15)	Z= -1,551*	N.S.
	Puntuación total **	30,85 (3,92)	31,76 (3,16)	1,590	N.S.
	Nº de ensayos de aprendizaje	3,60 (1,07)	3,33 (1,08)	1,545	N.S.
Interferencia proactiva	Lámina B	3,92 (2,01)	4,83 (1,73)	5,615	0,020
Recuerdo con demora (lámina A)	Corto plazo (CP)	5,94 (1,67)	5,91 (1,67)	0,007	N.S.
	Largo plazo (LP)	5,73 (1,84)	5,76 (1,88)	0,009	N.S.

** La puntuación total se obtiene de la suma de los elementos correctamente colocados en los cinco ensayos de aprendizaje.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Al observar la Tabla 33, se puede apreciar que no hay diferencias significativas en la interferencia retroactiva, mientras que la interferencia proactiva alcanza una significación marginal, siendo mayor en el grupo de pacientes. Este resultado indica que, en los pacientes, se deteriora más el rendimiento en la evocación de una lámina alternativa (B), tras haber sido expuesto a un proceso previo de aprendizaje, de una lámina de

posiciones espaciales diferente (A). Esta significación marginal desaparece cuando introducimos el BDI como covariante en el análisis.

Tabla 33. *Spatial Recall Test (7/24 SRT)*: índices de interferencia

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Interferencia proactiva	9,32 (53,31)	-11,96 (52,40)	3,903	0,051
Interferencia retroactiva	12,85 (23,88)	14,92 (24,17)	0,179	N.S.

Test de Reproducción Visual (*WMS-R*)

Obtuvimos diferencias significativas a favor de los controles en el recuerdo inmediato de todas las láminas presentadas así como en el recuerdo tras demora (Tabla 34). Estas diferencias se mantienen estadísticamente significativas introduciendo el BDI como covariable.

Tabla 34. Test de Reproducción Visual (*WMS-R*): recuerdo inmediato/demora.

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Recuerdo inmediato	34,63 (4,05)	36,74 (3,61)	7,304	0,008
Recuerdo tras demora	31,88 (5,93)	35,61 (3,88)	Z= -3,351*	0,001

Nota. En las casillas de datos se indica la suma de las puntuaciones obtenidas en los 4 diseños de la prueba.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Al igual que en el Test Memoria Lógica, nos preguntamos si las diferencias de rendimiento observadas en el recuerdo tras un intervalo de demora guardan relación con el nivel de adquisición inicial. Realizamos un ANCOVA, con el objeto de controlar el efecto del recuerdo inmediato (covariable) sobre el recuerdo con demora (variable dependiente). El efecto de la covariable fue significativo ($F(1,95)=171,473$; $p=0,000$), manteniéndose la significación estadística de la diferencia observada en el recuerdo con demora ($F(1,95)=5,470$; $p=0,021$). Este resultado nos indica que el nivel inicial de

recuerdo (inmediato) explica sólo en parte, las diferencias en el recuerdo posterior (tras demora).

Además, nos preguntamos si las diferencias de rendimiento observadas en el recuerdo inmediato de las láminas del Test de Reproducción Visual guardan relación con la capacidad visoperceptiva (FRT) y con la capacidad visoconstructiva (Test de Construcción de Cubos del WAIS-R). Realizamos un ANCOVA, con el objeto de controlar el efecto de estas variables (covariables) sobre el recuerdo inmediato (variable dependiente). El efecto de las covariables FRT ($F(1,87)=3,994$; $p=0,049$) y número de cubos colocados correctamente dentro del tiempo extenso ($F(1,92)=10,905$; $p=0,001$) fue significativo, desapareciendo la significación estadística de la diferencia observada en recuerdo inmediato ($F(1,87)=2,892$, $p=0,093$). Este resultado nos indica que las diferencias en el FRT y en el Test de Construcción de Cubos explican, al menos en parte, las diferencias en el recuerdo inmediato de los dibujos del Test de Reproducción Visual. Realizamos otro ANCOVA con las mismas covariables que en el caso anterior y con el recuerdo tras demora como variable dependiente. En este caso, encontramos que el efecto de las covariables fue significativo [**FRT**: $F(1,87)=6,997$; $p=0,010$; **Cubos correctos**: $F(1,92)=9,566$; $p=0,003$], pero se mantuvo la significación estadística de la diferencia observada en recuerdo tras demora ($F(1,87)=7,395$, $p=0,008$).

3.1.5. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISCONSTRUCTIVAS

Test de Orientación de Líneas (JLOT)

El rendimiento de pacientes y controles en el Test de Orientación de Líneas fue estadísticamente equivalente, es decir, no se objetivaron diferencias significativas en la ejecución (Tabla 35).

Tabla 35. Test de Orientación de Líneas (JLOT)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=38)	F	P
Puntuación	23,71 (3,26)	24,92 (3,76)	2,658	N.S.

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en el Test de Reconocimiento de Caras (Tabla 36). Esta diferencia se mantiene estadísticamente significativa introduciendo el BDI como covariable.

Tabla 36. Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=38)	F	P
Puntuación	43,88 (3,82)	45,97 (3,13)	7,608	0,007

Test de Organización Visual (HVOT)

No se objetivaron diferencias significativas en la ejecución de pacientes y controles en el Test de Organización Visual (Tabla 37).

Tabla 37. Test de Organización Visual (HVOT)

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Puntuación	12,85 (1,12)	13,15 (1,22)	1,685	N.S.

Test de Construcción de Cubos (WAIS-R)

Tal como recoge la Tabla 38, se objetivaron diferencias significativas en el número de cubos colocados correctamente en el Test de Construcción de Cubos. El rendimiento de los pacientes fue inferior, tanto dentro del tiempo límite estándar de la prueba, como al considerar la ejecución en el tiempo extenso (un incremento de un minuto para cada diseño). Estas diferencias se mantienen cuando se introduce el BDI como covariable.

Tabla 38. Test de Construcción de Cubos (WAIS-R): puntuación total

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Número Cubos (Tiempo estándar 60-120'')	44,83 (9,19)	48,57 (7,51)	4,783	0,031
Número Cubos (Tiempo extenso 120-180'')	48,23 (8,67)	51,80 (5,47)	5,781	0,018

Nota. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal.

Analizamos, por separado, la ejecución en los dos tipos de diseños que constituyen el test, los de cuatro cubos y los de nueve (Tabla 39). Observamos que las diferencias significativas sólo se mantuvieron en los diseños de nueve cubos. Cuando se realiza el ANCOVA con el BDI como covariable observamos que las diferencias se mantienen.

Tabla 39. Test de Construcción de Cubos (WAIS-R): puntuación en diseños de cuatro y de nueve cubos

		PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Puntuación en diseños de cuatro cubos	Número de cubos-tiempo estándar (60'')	19,21 (1,68)	19,20 (1,93)	0,002	N.S.
	Número de cubos-tiempo extenso (120'')	19,63 (1,39)	19,91 (0,46)	1,686	N.S.
Puntuación en diseños de nueve cubos	Número de cubos-tiempo estándar (120'')	25,62 (8,40)	29,37 (6,29)	6,142	0,015
	Número de cubos-tiempo extenso (180'')	28,60 (8,06)	31,89 (5,32)	5,549	0,021

Nota. En las casillas se indica el promedio del número de cubos colocados correctamente dentro de cada intervalo temporal.

Tal como refleja la Tabla 40, los pacientes mostraron un rendimiento equivalente a los controles en los tiempos promedio invertidos en la colocación de cada uno de los cubos, tanto en los diseños de cuatro como los de nueve cubos.

Tabla 40. Test de Construcción de Cubos (WAIS-R): tiempo total en los diseños de cuatro y nueve cubos.

	PACIENTES (N=52)	CONTROLES (N=46)	F	P
Tiempo diseños de cuatro cubos	105,82 (62,55)	88,09 (70,84)	1,732	N.S.
Tiempo diseños de nueve cubos	454,66 (155,16)	402,63 (152,15)	2,795	N.S.

Nota. En las casillas se indica el tiempo promedio (en segundos) invertido en la construcción de diseños de cuatro y nueve cubos.

Además, nos preguntamos si las diferencias de rendimiento observadas en la ejecución en los diseños de nueve cubos así como en los totales, guardan relación con la capacidad visoperceptiva (FRT). Realizamos ANCOVAS, con el objeto de controlar el efecto de esta variable (covariable) sobre la ejecución en tiempo estándar y en tiempo extenso (variables dependientes). El efecto de la covariable FRT [(F(1,87)=9,256; p=0,003); (F(1,87)=9,277; p=0,003); (F(1,87)=8,501; p=0,005) (F(1,87)=9,520; p=0,003)] fue significativo, desapareciendo la significación estadística de la diferencia observada en la ejecución en los diseños de nueve cubos así como en los totales. Este resultado nos indica que las diferencias en el FRT explican, al menos en parte, las diferencias en la ejecución en el Test de Construcción de Cubos.

3.1.6. PROGRAMACIÓN Y COORDINACIÓN MOTORA

Tarea de Aprendizaje Premotor

En la Tabla 41 presentamos los resultados obtenidos, por pacientes y controles, en esta tarea de alternancias motoras (puño-canto-palma). Se produjeron diferencias significativas tanto en la ejecución con la mano derecha como con la izquierda. Las diferencias se mantienen estadísticamente significativas cuando introducimos el BDI como covariable, tanto para la mano derecha (F(1,61)= 6,115; p= 0,016), como para la izquierda (F(1,61)= 5,662; p= 0,020).

Tabla 41. Tarea de Aprendizaje Premotor (puño-canto-palma)

	PACIENTES (N=49)	CONTROLES (N=35)	F	P
Mano derecha	16,78 (6,41)	22,20 (5,58)	16,258	0,000
Mano izquierda	16,98 (6,36)	21,66 (4,53)	Z= -3,504*	0,000

Nota. En las casillas se indica el número de secuencias correctas realizadas.

* z: z de U de Mann-Whitney.

Realizamos un ANOVA de medidas repetidas, en el cual el factor intra-sujetos era mano (derecha vs. izquierda), el factor inter-sujetos era grupo y la variable dependiente era el número de secuencias correctas. Fue estadísticamente significativo el efecto principal de grupo ($F(1,82)=16,211$; $p=0,000$). En cambio, no lo fueron el efecto principal de mano ($F(1,82)=0,239$; $p=0,626$) ni el efecto de la interacción grupo x mano ($F(1,82)=1,164$; $p=0,284$). Esto indica que existen diferencias grupales en la ejecución de esta prueba, pero no se producen diferencias significativas entre su realización con una mano u otra, en ninguno de los grupos.

Tarea de Tapping (PC-Vienna System)

En esta tarea también se objetivó un deterioro significativo en la ejecución de los pacientes, tanto en las tareas de *tapping* simple (golpes continuados con una mano u otra) como en la tarea de golpes alternantes. Los resultados se muestran en la Tabla 42. En el ANCOVA con el BDI como covariable, observamos que todas estas diferencias significativas desaparecen. En este caso, el estado de ánimo parece influir en la peor ejecución de los pacientes en estas pruebas.

Tabla 42. Tareas de Tapping (*PC-Vienna System*)

	PACIENTES (N=42)	CONTROLES (N=29)	F	P
Golpes mano derecha	174,60 (26,13)	199,28 (26,66)	15,056	0,000
Golpes mano izquierda	146,52 (28,44)	164,66 (23,46)	8,012	0,006
Golpes alternantes (MD)	78,36 (28,03)	101,00 (24,45)	12,395	0,001
Golpes alternantes (MI)	77,88 (28,10)	97,76 (24,02)	9,638	0,003

Analizamos el efecto del tipo de tarea (simple Vs. alternante), mediante la realización de un ANOVA de medidas repetidas. El factor intra-sujetos era el tipo de tarea, el factor inter-sujetos era grupo y la variable dependiente el número de golpes. Para realizar este análisis promediamos los golpes realizados con la mano derecha y la mano izquierda, tanto en la condición de *tapping* simple como en la de alternantes. El efecto principal de grupo ($F(1,69)=15,742$; $p=0,000$) y el efecto de tipo de tarea ($F(1,69)=811,251$; $p=0,000$) fueron significativos, mientras que el efecto de la interacción grupo x tipo de tarea ($F(1,69)=0,001$; $p=0,980$) no lo fue. Este resultado indica que el grupo de pacientes ejecuta peor esta prueba que los controles y que hay diferencias significativas entre las condiciones de golpes simples y alternantes. No existe una interacción significativa entre el comportamiento de un grupo y otro con respecto al tipo de tarea, en los dos grupos se objetiva un rendimiento mejor en la ejecución en *tapping* simple.

Tarea de Insertar Clavijas (*PC-Vienna System*)

En esta tarea de coordinación visomotora se objetivó un deterioro significativo en la ejecución de los pacientes, tanto con la mano derecha como con la izquierda. Los resultados se muestran en la Tabla 43. Las diferencias se mantienen estadísticamente significativas cuando introducimos el BDI como covariable, tanto para la mano derecha ($F(1,62)= 13,804$; $p= 0,000$), como para la izquierda ($F(1,62)= 6,511$; $p= 0,013$).

Tabla 43. Tarea de Insertar Clavijas (*PC-Vienna System*)

	PACIENTES (N=51)	CONTROLES (N=34)	Z*	P
Tiempo MD (seg.)	50,805 (8,537)	40,603 (5,081)	Z= -5,544	0,000
Tiempo MI (seg.)	55,808 (15,944)	44,168 (5,362)	Z= -4,849	0,000

* z: z de U de Mann-Whitney.

A modo de resumen, recogemos en la Tabla 44, todas las pruebas en las que hemos objetivado diferencias significativas entre pacientes y controles. Las variables neuropsicológicas recogidas en esta tabla son, en su mayoría, las que utilizaremos en

posteriores análisis correlacionales con los datos clínicos y de neuroimagen. Con el fin de disminuir el número de variables a utilizar hemos combinado las que implican ejecución unimanual, puesto que no se observaron diferencias entre ambas manos y comparten un elevado porcentaje de varianza: ejecución de las dos manos en aprendizaje premotor (94%), ejecución de las dos manos en el tapping simple (82%) y alternante (98%), ejecución de las dos manos en la tarea de insertar clavijas (87%) (ver ANEXO 3). Además, no se incluirán algunas de ellas por representar totales de otras ya incluidas, como es el caso de la puntuación total de sumar los dígitos directos e inversos, así como el número de cubos correctamente colocados en tiempo estándar y extenso atendiendo al total de los diseños realizados. En el caso de las medidas obtenidas con los tiempos de reacción, sólo incluiremos en los análisis posteriores los tiempos totales simples y con interferencia, ya que representan la suma de los otros dos componentes (tiempos motores y de decisión), y en todos los componentes se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles.

Tabla 44. Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes muestran un deterioro del rendimiento.

	PACIENTES	CONTROLES	F	P	
Atención, concentración y velocidad de procesamiento					
Dígitos Inversos (Puntuación)	5,96 (1,87)	6,78 (1,88)	4,677	0,033	
Dígitos Inversos (Span)	4,50 (1,15)	5,02 (1,04)	5,500	0,021	
SDMT (Versión escrita: aciertos)	41,06 (12,77)	49,76 (7,50)	Z= -3,383*	0,001	
SDMT (Versión Oral: aciertos)	45,92 (12,26)	55,22 (9,45)	Z= -3,622*	0,000	
PASAT 3''	34,66 (13,66)	41,71 (12,15)	7,000	0,010	
Stroop (Aciertos Lámina 1)	99,77 (16,70)	111,91 (15,94)	13,470	0,000	
Stroop (Aciertos Lámina 2)	68,73 (13,05)	75,30 (13,46)	6,014	0,016	
Stroop (Aciertos Lámina 3)	40,35 (9,01)	45,59 (11,40)	6,447	0,013	
Tiempo de reacción simple (total)	507,10 (106,47)	426,92 (68,71)	Z= -3,716*	0,000	
Tiempo de reacción con interferencia (total)	672,14 (116,58)	585,91 (74,81)	14,444	0,000	
Memoria y aprendizaje					
Memoria Lógica (Recuerdo tras Demora)	35,25 (7,31)	37,96 (5,46)	4,216	0,043	
CVLT (Ensayo 4)	14,29 (1,74)	15,09 (1,09)	Z= -2,190*	0,029	
CVLT (LP con ayudas categoriales)	2,80 (4,91)	0,62 (2,99)	Z= -2,248*	0,025	
7/24 SRT (Interferencia proactiva- Lámina B)	3,92 (2,01)	4,83 (1,73)	5,615	0,020	
RV (Recuerdo inmediato)	34,63 (4,05)	36,74 (3,61)	7,304	0,008	
RV (Recuerdo tras demora)	31,88 (5,93)	35,61 (3,88)	Z= -3,351*	0,001	
Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visconstructivas					
FRT (Puntuación)	43,88 (3,82)	45,97 (3,13)	7,608	0,007	
Puntuación en diseños de nueve cubos	Número de cubos- tiempo estándar (120'')	25,62 (8,40)	29,37 (6,29)	6,142	0,015
	Número de cubos-tiempo extenso (180'')	28,60 (8,06)	31,89 (5,32)	5,549	0,021
Programación y coordinación motora					
Aprendizaje Premotor (PCP). Promedio ambas manos	16,88 (6,20)	21,93 (4,81)	Z=-3,827*	0,000	
Tapping (PC-Vienna System) Golpes simples. Promedio ambas manos	160,56 (24,76)	181,97 (23,09)	13,538	0,000	
Tapping (PC-Vienna System) Golpes alternantes. Promedio ambas manos	78,12 (27,89)	99,38 (24,17)	11,090	0,001	
Tarea de Insertar Clavijas (PC-Vienna System). Promedio ambas manos (seg.)	53,31 (11,50)	42,38 (4,99)	Z=-5,432*	0,000	

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

3.2.1. PARÁMETROS DE ATROFIA SUPRATENTORIAL

En este apartado analizaremos los diferentes parámetros de atrofia en los pacientes, comparándolos con los de una muestra de control (ANOVA de un factor). Algunas medidas mostraron desigualdad de varianzas, por lo que realizamos comparaciones de medias con las pruebas no paramétricas correspondientes (U de Mann-Whitney). Por último, analizaremos las correlaciones (r de Pearson) entre las diferentes medidas de atrofia. Algunos parámetros no pudieron ser valorados en todos los sujetos del estudio de RM por falta de ajuste de las imágenes al protocolo de investigación o debido a la ausencia de una escala de calibración. En cada parámetro de RM analizado se expondrá el número de sujetos tenidos en cuenta.

3.2.1.1. SUPERFICIE DEL SISTEMA VENTRICULAR Y TEJIDO CEREBRAL

Realizamos medidas de superficie del sistema ventricular y del tejido cerebral en tres cortes transversales. Estas medidas fueron relativizadas con respecto al tamaño del intracráneo en cada uno de los cortes, de modo que constituyen porcentajes de ocupación.

En la Tabla 45 presentamos los resultados obtenidos al comparar los parámetros de dilatación ventricular y atrofia parenquimatosa. Obtuvimos diferencias significativas entre pacientes y controles en los porcentajes de área ventricular en los 3 cortes, mostrando mayores porcentajes los pacientes, así como en el porcentaje de parénquima cerebral en el corte 2.

Tabla 45. Resonancia magnética: atrofia cortical y dilatación ventricular.

	<i>Corte</i>	PACIENTES (N=38)	CONTROLES (N=23)	F	P
Sistema Ventricular	1	4,54 (1,72)	3,50 (0,77)	4,500	0,038
	2	5,95 (2,40)	4,35 (1,31)	$z = -2,8133$	0,005*
	3	5,71 (3,17)	4,13 (2,06)	$z = -2,574$	0,010*
Parénquima Cerebral	1	86,28 (2,40)	86,87 (4,51)	2,374	N.S.
	2	85,45 (2,89)	87,26 (3,24)	5,094	0,028
	3	85,28 (2,99)	86,43 (2,56)	0,444	N.S.

Nota. En las casillas de datos se muestra el porcentaje de área ocupada con respecto a la medida de intracráneo, en cada uno de los 3 cortes transversales.

* Significación asociada a la z de U de Mann-Whitney.

3.2.1.2. CUERPO CALLOSO

Tal como muestra la Tabla 46, también obtuvimos diferencias significativas en la medida de superficie del cuerpo calloso. Los pacientes mostraban una superficie del cuerpo calloso de menor tamaño que los controles.

Tabla 46. Resonancia magnética: atrofia del cuerpo calloso.

	PACIENTES (N=49)	CONTROLES (N=23)	z	P
Cuerpo Calloso	561,33 (150,37)	692,66 (93,94)	-3,810	0,000*

Nota. En las casillas se indica la medida de superficie del cuerpo calloso, en mm².

* Significación asociada a la z de U de Mann-Whitney.

3.2.1.3. RATIO BICAUDADO

Calculamos la ratio bicaudado en el corte axial 1, realizando una medida lineal de la distancia mínima entre caudados dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel. En la Tabla 47 se presentan los resultados obtenidos al comparar la ratio bicaudado entre pacientes y controles. Obtuvimos diferencias significativas, indicando mayor ratio en los pacientes.

Tabla 47. Resonancia magnética: ratio bicaudado.

	PACIENTES (N=39)	CONTROLES (N=23)	z	P
Ratio Bicaudado	0,13 (0,03)	0,10 (0,02)	-2,674	0,007*

Nota. En las casillas se indica la medida lineal de la distancia mínima entre caudados dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel, en mm.

* Significación asociada a la z de U de Mann-Whitney.

3.2.1.4. ANCHO DEL TERCER VENTRÍCULO

En el corte axial donde el tercer ventrículo fuera más visible, se calculó el ancho del mismo trazando una línea del ancho en el punto medio vertical del tercer ventrículo. Los pacientes presentaron un ancho del tercer ventrículo significativamente mayor que los sujetos de control (Tabla 48).

Tabla 48. Resonancia magnética: atrofia del tercer ventrículo.

	PACIENTES (N=42)	CONTROLES (N=17)	z	P
Ancho tercer Ventrículo	4,26 (1,72)	2,72 (0,88)	-3,280	0,001*

Nota. En las casillas se indica la medida lineal del ancho del tercer ventrículo, en mm.

* Significación asociada a la z de U de Mann-Whitney.

3.2.1.5. FRECUENCIAS DE CAMBIOS ATRÓFICOS (PARÁMETROS SUPRATENTORIALES) EN LOS PACIENTES

A continuación vamos a exponer la frecuencia con la que se producen cambios atróficos en cada una de las medidas analizadas en los pacientes (Tabla 49), exceptuando la medida de atrofia parenquimatosa dado que no resultó discriminativa entre los grupos. Consideramos que se objetivaba atrofia cuando la medida de superficie relativa se alejaba 2 desviaciones estándar (DE) ó más del promedio del grupo control. Considerando este punto de corte como indicativo de patología, observamos que entre un 18,42% y un

31,58% de pacientes presentaba dilatación ventricular, un 36,73% de pacientes presentaba atrofia del cuerpo calloso, un 33,33% presentaba una ratio bicaudado patológica y, por último, un 40,48% mostraba atrofia del tercer ventrículo.

Tabla 49. Resonancia magnética: frecuencia de la presencia de atrofia supratentorial.

	<i>Corte</i>	Atrofia % (n)
Sistema Ventricular	1	31,58% (12/38)
	2	23,68% (9/38)
	3	18,42% (7/38)
Cuerpo Calloso		36,73% (18/49)
Ratio Bicaudado		33,33% (13/39)
Ancho tercer Ventrículo		40,48% (17/42)

Estos parámetros de atrofia se utilizarán en posteriores análisis. Además, con el fin de disminuir el número de variables a utilizar hemos combinado algunas de ellas, que comparten un elevado porcentaje de varianza, constituyendo un factor más general como es el caso de las tres medidas de dilatación ventricular (91%).

3.2.1.6. RELACIONES ENTRE DIFERENTES MEDIDAS DE ATROFIA, VARIABLES CLÍNICAS Y ESTADO DE ÁNIMO

Analizamos las correlaciones existentes entre los diferentes parámetros de atrofia (Tabla 50) y observamos que existía una correlación positiva y significativa entre la medida de dilatación ventricular (promedio entre los 3 cortes utilizados relativizados por la medida del intracráneo en cada uno de ellos) y la ratio bicaudado, así como entre la dilatación ventricular y el ancho del tercer ventrículo. El tamaño del cuerpo calloso correlacionaba negativamente con la medida de dilatación ventricular, así como, con la ratio bicaudado. Por otra parte, la ratio bicaudado correlacionó positiva y significativamente con el ancho del tercer ventrículo.

Tabla 50. Resonancia magnética: correlaciones significativas entre los diferentes parámetros de atrofia.

	Dilatación Ventricular *	Calloso	Ratio Bicaudado
Calloso	-0,294 (0,023)		
Ratio Bicaudado	0,839 (0,000)	-0,298 (0,021)	
Ventrículo III	0,824 (0,000)	-0,276 (N.S.)	0,805 (0,000)

Nota. En las casillas se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (probabilidad de error).

* Promedio 3 medidas de dilatación ventricular (suma de la superficie ventricular en los tres cortes dividida por la suma de superficie de intracráneo en los 3 cortes).

Por otra parte, analizamos las correlaciones existentes entre los diferentes parámetros de atrofia y las variables demográficas y clínicas de la enfermedad, así como la puntuación obtenida en el BDI. Observamos que existía una correlación positiva y significativa entre la puntuación en la EEDA y el ancho del tercer ventrículo ($r= 0,499$; $p= 0,001$), esto es, a mayor nivel de discapacidad mayor atrofia del tercer ventrículo. No fueron significativas las relaciones existentes con el resto de parámetros de atrofia supratentorial. Las otras variables clínicas tenidas en cuenta (número de brotes y duración de la enfermedad) no estaban relacionadas con los parámetros de atrofia. Por último, no se obtuvieron correlaciones significativas entre la edad y los parámetros de atrofia, así como tampoco entre el estado de ánimo evaluado con el BDI y los parámetros de atrofia.

3.2.2. PARÁMETROS DE VOLUMEN LESIONAL TOTAL Y REGIONAL

En este apartado presentaremos los datos relativos al volumen de lesiones total y por regiones, obtenidos en la muestra de pacientes, tanto con las imágenes potenciadas en DP como en T1. Además, analizaremos las correlaciones (r de Pearson) entre los diferentes volúmenes obtenidos.

3.2.2.1. VOLUMEN LESIONAL TOTAL Y REGIONAL CON LA TÉCNICA DP

Se estimaron los volúmenes de lesión en los 24 cortes potenciados en densidad de protones, tal como se describió en el apartado de Procedimiento, para 32 pacientes. En el ANEXO 5 presentamos las medias y desviaciones estándar del volumen de lesiones total y regional, así como por hemisferios cerebrales. En la Figura 22, se presentan los porcentajes de volumen lesional de cada región con respecto al total. Podemos observar que el volumen de lesión frontal representó el mayor porcentaje (32,11%) de volumen de lesión total, seguido del porcentaje de volumen de lesión temporal (25,30%) y parietal (23,85%).

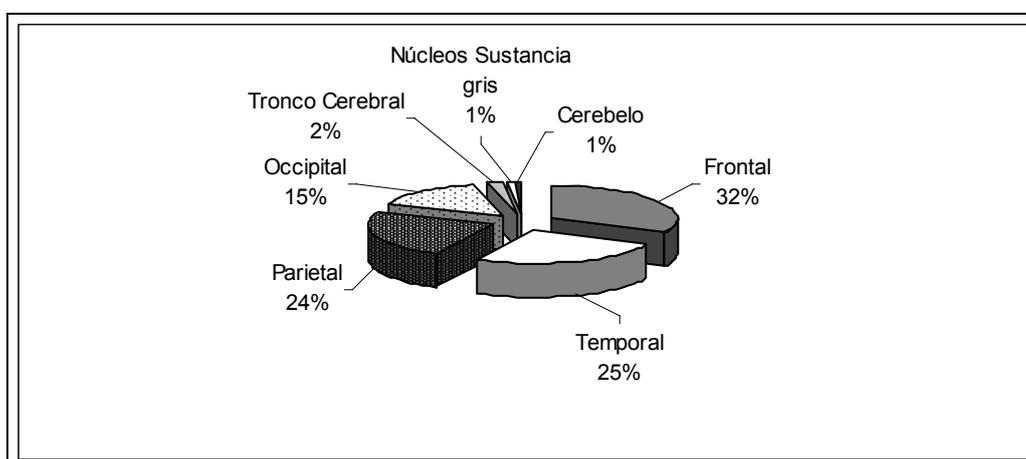


Figura 22. Resonancia magnética: porcentajes de volumen lesional DP de cada región con respecto al total

3.2.2.2. VOLUMEN LESIONAL TOTAL Y REGIONAL CON LA TÉCNICA T1

Se estimaron los volúmenes de lesión en los 24 cortes potenciados en T1, tal como se describió en el apartado de Procedimiento. Esta medida pudo realizarse en 30 pacientes. En el ANEXO 5, presentamos las medias y desviaciones estándar del volumen total y regional, así como por hemisferios cerebrales para esta técnica. También, se presentan los porcentajes de volumen lesional de cada región con respecto al total (Figura 23). Podemos observar que el volumen de lesión frontal medido en

imágenes potenciadas en T1 representó el mayor porcentaje (33,72%) de volumen de lesión total, seguido del porcentaje de volumen de lesión parietal (29,39%) y temporal (22,79%).

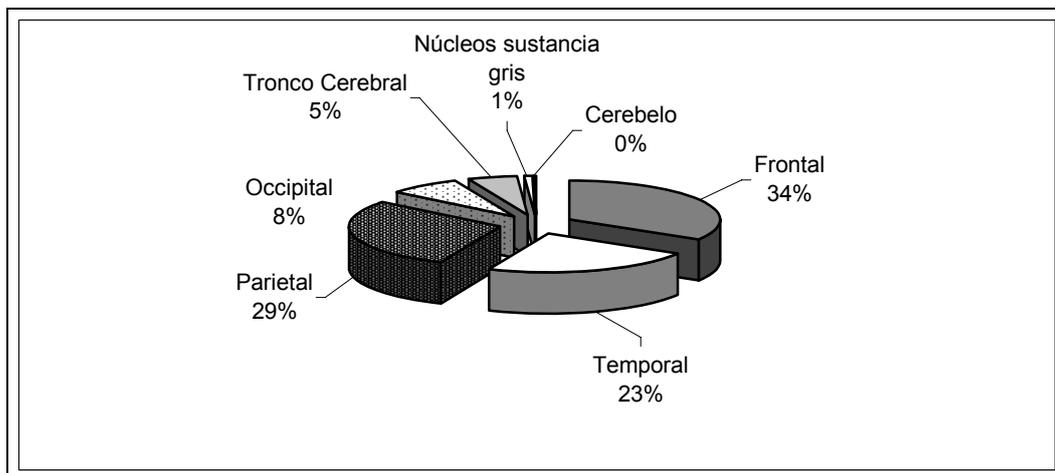


Figura 23. Resonancia magnética: porcentajes de volumen lesional en T1 de cada región con respecto al total

3.2.2.3. RELACIONES ENTRE LAS DIFERENTES MEDIDAS DE VOLUMEN LESIONAL

Analizamos las correlaciones existentes entre los diferentes parámetros de volumen lesional total (Tabla 51). Observamos que existía una correlación positiva y significativa entre cada uno de los volúmenes, totales y por hemisferios, en las dos técnicas de potenciación de la imagen usadas. Asimismo, analizamos las correlaciones entre los diferentes volúmenes de lesión regionales para cada una de las dos técnicas de potenciación de la imagen usadas. Encontramos correlaciones positivas y significativas entre los volúmenes medidos con ambas técnicas para las regiones frontales, parietales y temporales (Rango de correlaciones= 0,478-0,833; $p < 0,01$) (ver ANEXO 6).

Tabla 51. Resonancia magnética: correlaciones significativas entre las diferentes medidas de volumen lesional.

	Tot- DP	Tot-DP HD	Tot-DP HI
Tot-T1	0,632 0,000		
Tot-T1 HD		0,602 0,000	
Tot-T1 HI			0,639 0,000

Nota. En las casillas se muestra el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error. Tot-DP= volumen lesional total, en Densidad de protones; Tot-DP HD= volumen lesional total en Hemisferio derecho, en DP; Tot-DP HI= volumen lesional total en Hemisferio izquierdo, en DP; Tot-T1= volumen lesional total, en T1; Tot-T1 HD= volumen lesional total en Hemisferio derecho, en T1; Tot-T1 HI= volumen lesional total en Hemisferio izquierdo, en T1.

En el ANEXO 7, presentamos las correlaciones entre los diferentes parámetros de volumen lesional total y regional para cada una de las dos técnicas de potenciación de la imagen usadas. El volumen lesional total medido en DP y en T1 correlacionaban positiva y significativamente con los volúmenes regionales, particularmente con regiones frontales, parietales, temporales y occipitales (**DP**: Rango de correlaciones = 0,777-0,925; $p < 0,001$; **T1**: Rango de correlaciones = 0,497-0,875; $p < 0,001$).

3.2.2.4. RELACIONES ENTRE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DE IMAGEN, VARIABLES CLÍNICAS Y ESTADO DE ÁNIMO

Analizamos las correlaciones existentes entre los parámetros de atrofia y las medidas de volumen lesional (Tabla 52) y observamos que existía una correlación positiva y significativa entre la medida de dilatación ventricular y el volumen lesional total medido en imágenes potenciadas en DP, es decir, a mayor dilatación ventricular, mayor volumen lesional con DP. Por otra parte, la ratio bicaudado correlacionó significativamente con el volumen lesional total medido en imágenes potenciadas en DP. No se obtuvieron correlaciones significativas entre superficie de cuerpo caloso, atrofia tercer ventrículo y los diferentes parámetros de volumen lesional valorados.

Tabla 52. Resonancia magnética: correlaciones significativas entre los parámetros de atrofia y las medidas de volumen lesional.

	VOLUMEN LESIÓN-DP	VOLUMEN LESIÓN-T1
Dilatación ventricular	0,456 0,010	0,273 N.S.
Cuerpo Calloso	-0,355 N.S.	-0,040 N.S.
Ratio Bicaudado	0,487 0,005	0,395 N.S.
Ventrículo III	0,316 N.S.	0,285 N.S.

Nota. En las casillas se muestra el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error. Dilatación Ventricular: Promedio de las 3 medidas de dilatación ventricular (suma de la superficie ventricular en los tres cortes dividida por la suma de superficie de intracráneo en los 3 cortes). Volumen lesión-DP: volumen lesional total, en Densidad de protones; Volumen lesión-T1: volumen lesional total, en T1.

Finalmente, analizamos la relación entre el volumen lesional total y regional y las variables clínicas. Las relaciones más consistentes se observaron entre la disfunción neurológica (EEDA) y el volumen lesional en imágenes potenciadas en T1. Concretamente, se obtuvo una correlación positiva y significativa entre la puntuación en la EEDA y el volumen lesional total, del lóbulo temporal y del lóbulo occipital (total y por hemisferios en los dos últimos). Por otro lado, la duración de la enfermedad se relacionó positiva y significativamente con algunos indicadores de lesión en Núcleos Profundos de Sustancia Gris y Cerebelo. La puntuación en el BDI sólo mostró una tendencia a correlacionar con el volumen lesional frontal izquierdo en imágenes potenciadas en T1 (ver ANEXO 8).

3.3. RENDIMIENTO EN VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS: INDICE DE ALTERACIÓN COGNITIVA

En el siguiente apartado se especifica el procedimiento seguido para determinar qué pacientes con EM presentaban alteración cognitiva y aquellos que mostraban una ejecución similar al grupo control. Se calcularon índices de alteración teniendo en cuenta las funciones cognitivas que diferenciaban a pacientes y controles (Tabla 53). Seguimos el mismo procedimiento descrito en Barrios (2002). La tarea de *Tapping (PC-Vienna System)* no se tuvo en cuenta en el cálculo de los índices por no contar con estos datos en un gran número de sujetos, debido a problemas técnicos. Asimismo, para el cálculo del índice y subíndices de memoria y aprendizaje utilizamos la puntuación en el Test de Dígitos. Con respecto a las funciones visoperceptivas y visoconstructivas incluimos la puntuación en diseños de nueve cubos tomando en cuenta el tiempo extenso (180 seg.) en el Test de Cubos del WAIS.

Tabla 53. Índices de alteración cognitiva: pruebas consideradas

SDMT (Versión escrita: aciertos) SDMT (Versión Oral: aciertos) PASAT 3'' (aciertos) Stroop (Aciertos Lámina 1) Stroop (Aciertos Lámina 2) Stroop (Aciertos Lámina 3) Tiempo de reacción simple (Tiempo total) Tiempo de reacción con interferencia (Tiempo total)	Atención y velocidad de procesamiento
1. Dígitos Inversos (Puntuación) 2. Memoria Lógica (Recuerdo tras Demora) 3. CVLT (Ensayo 4) 4. CVLT (LP con ayudas categoriales) 5. 7/24 (Interferencia proactiva-Lámina B) 6. RV (Recuerdo inmediato) 7. RV (Recuerdo tras demora)	Memoria y aprendizaje (1-7) Memoria espacial (5,6,7) Memoria verbal (1,2) Memoria inmediata (1,5,6) Memoria tras demora (2,7)
FRT (Puntuación) Cubos: Puntuación en diseños de nueve cubos (tiempo extenso 180'')	Funciones visoperceptivas y visoconstructivas
Aprendizaje Premotor (PCP) Tarea de Insertar Clavijas (<i>PC-Vienna System</i>)	Programación y coordinación motora

De esta forma, a partir de las puntuaciones obtenidas por el grupo control en cada una de las pruebas, se calculó la media y desviación típica de este grupo. Si la puntuación de un paciente con EM se hallaba dentro del intervalo de \pm una desviación típica respecto a la puntuación del grupo control se le asignaba un cero, como indicador que la puntuación obtenida por el paciente, no difería de la del grupo control y la ejecución se encontraba dentro de los límites de la normalidad. En el caso de que la puntuación de los pacientes con EM difiriera en más de una desviación típica respecto a la media y desviación típica del grupo control se le asignaba un punto, como indicador de alteración leve, mientras que si la puntuación difería en más de dos desviaciones típicas se le otorgaba dos puntos, como indicador de alteración moderada. Posteriormente, se calcularon índices de alteración para cada una de las funciones estudiadas a partir del sumatorio de estas variables, así como un índice de alteración global a partir del sumatorio de todas las variables y funciones. El mismo procedimiento se realizó para los sujetos que componían el grupo control. El valor que correspondió al percentil 95 del grupo control en cada uno de los índices de alteración sirvió como punto de corte para clasificar a los pacientes con EM como pacientes con alteración cognitiva (cuando la puntuación que obtenían superaba el valor correspondiente al percentil 95 del grupo control), y pacientes sin alteración cognitiva (cuando la puntuación era inferior al percentil 95 del grupo control). Los valores que sirvieron como punto de corte, según el percentil 95 del grupo control se muestran en el ANEXO 9. En la Tabla 54 se presentan los porcentajes de pacientes con EM que fueron clasificados con o sin alteración en cada una de las funciones cognitivas estudiadas.

Tabla 54. Índices de alteración cognitiva: porcentajes de alteración en las funciones estudiadas en pacientes con EM.

	Pacientes con alteración cognitiva	Pacientes sin alteración cognitiva
Atención y velocidad de procesamiento	36,5% (19/52)	63,5% (33/52)
Memoria y aprendizaje	28,8% (15/52)	71,2% (37/52)
Memoria visual	15,38% (8/52)	84,61% (44/52)
Memoria verbal	17,31% (9/52)	82,69% (43/52)
Memoria inmediata	11,54% (6/52)	88,46% (46/52)
Memoria tras demora	19,23% (10/52)	80,77% (42/52)
Funciones visoperceptivas y visoconstructivas	21,15% (11/52)	78,85% (41/52)
Programación y coordinación motora	32,7% (17/52)	67,3% (35/52)
Índice cognitivo global	40,38% (21/52)	59,61% (31/52)

3.4. ÍNDICES DE ALTERACIÓN COGNITIVA: RELACIÓN ENTRE ALTERACIÓN COGNITIVA Y PARÁMETROS DE RM

En este apartado analizaremos las diferencias en parámetros de RM entre los pacientes con alteración en algún dominio y los pacientes con rendimiento normal (ANOVA de un factor). Incluiremos también el análisis de las variables sociodemográficas y clínicas. Algunas medidas mostraron desigualdad de varianzas, por lo que realizamos comparaciones de medias con las pruebas no paramétricas correspondientes (U de Mann-Whitney). Se presentan los resultados agrupados por las distintas funciones estudiadas. Además, quisimos comprobar si las variables clínicas (duración de la enfermedad, número de brotes y puntuación en la EEDA) y de estado de ánimo (BDI) podían estar explicando en alguna medida las diferencias encontradas en las variables de neuroimagen, por lo que realizamos ANCOVAS para cada índice con aquellas variables clínicas y de ánimo que diferenciaban a los sujetos. Los resultados de estos análisis se presentan para cada índice y para cada parámetro de RM.

3.4.1. ATENCIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

Los pacientes con alteración tienen mayor edad y menos años de estudio. En relación a las variables clínicas, encontramos que los pacientes con alteración en **Atención y VP** tienen un mayor nivel de discapacidad física (mayores puntuaciones en la EEDA) y puntuaciones superiores en la escala de valoración del estado de ánimo (BDI). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el resto de las variables clínicas estudiadas (duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas y número de brotes). Los datos se muestran en la Tabla 55.

Tabla 55. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en Atención y VP.

	EM con rendimiento normal (N= 33)	EM con alteración (N= 19)	F	P
Edad	29,76 (8,74)	35,05 (6,73)	$z = -2,055^*$	0,040
Género (Hombres/Mujeres)	11/22	5/14		
Años de estudio	12,67 (3,19)	9,74 (2,47)	11,896	0,001
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	5,88 (6,29)	6,84 (4,80)	0,333	N.S.
Número de brotes	6,80 (2,50)	6,59 (2,57)	0,071	N.S.
EEDA	1,84 (0,68)	2,42 (0,79)	7,306	0,009
Estado de ánimo-BDI	8,00 (4,18)	15,35 (8,72)	$z = -3,231^*$	0,001

* z: z de U de Mann-Whitney.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Atención y VP** tienen mayor volumen lesional en el lóbulo temporal del hemisferio izquierdo cuando se valora con la técnica de potenciación de la imagen DP, mayor dilatación ventricular, mayor ratio bicaudado y mayor ancho del tercer ventrículo. En la Tabla 56, se muestran las medias, desviaciones típicas y probabilidad asociada para los parámetros que diferencian los dos grupos. Cuando introducimos la puntuación en la EEDA como variable covariante en un ANCOVA para cada parámetro de RM que diferencia a los grupos, obtuvimos que el efecto de la covariable fue significativo ($F(1,40) = 7,225$; $p = 0,011$) únicamente para el parámetro ancho del tercer ventrículo, aunque se mantienen las diferencias significativas entre alterados y no alterados en atención y VP en este parámetro. Con respecto a la covariable puntuación en el BDI, no resultó significativa para ninguno de los parámetros de RM que diferenciaron pacientes con y sin alteración en atención y VP.

Tabla 56. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la **Atención y VP**.

	EM con rendimiento normal	EM con alteración	F	P
Volumen lesión temporal izquierdo (DP)	0,12 (0,13) N=18	0,27 (0,23) N=14	$z = -2,128^*$	0,033
Dilatación ventricular (media 3 cortes)	4,76 (2,34) N=23	6,37 (2,04) N=15	4,703	0,037
Ratio Bicaudado	0,12 (0,028) N=25	0,14 (0,035) N=14	4,305	0,045
Ancho tercer ventrículo	3,60 (1,60) N=26	5,33 (1,37) N=16	12,932	0,001

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.4.2. MEMORIA Y APRENDIZAJE

Los pacientes con alteración en este índice presentan menos años de estudio. Los grupos no se diferencian en edad. Al estudiar las variables clínicas, encontramos que los pacientes con alteración en **Memoria y Aprendizaje** tienen mayores puntuaciones en la escala de valoración del estado de ánimo (BDI). Los datos se resumen en la Tabla 57.

Tabla 57. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Memoria y Aprendizaje**

	EM con rendimiento normal (N= 37)	EM con alteración (N= 15)	F	P
Edad	30,89 (8,66)	33,67 (7,63)	1,168	NS
Género (Hombres/Mujeres)	12/25	4/11		
Años de estudio	12,38 (3,31)	9,67 (2,16)	8,530	0,005
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	6,08 (5,99)	6,60 (5,32)	0,085	N.S.
Número de brotes	6,89 (2,36)	6,36 (2,82)	0,422	N.S.
EEDA	1,97 (0,78)	2,23 (0,73)	1,239	N.S.
Estado de ánimo-BDI	9,17 (5,88)	14,46 (8,63)	5,894	0,019

* z: z de U de Mann-Whitney.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Memoria y Aprendizaje** tienen mayor volumen de lesiones en los lóbulos temporales medidos en DP debido a un mayor volumen de lesiones en el temporal izquierdo. Los datos se resumen en la Tabla 58. Estas diferencias se mantienen cuando se introduce el BDI como covariante, no siendo significativo el efecto de esta covariable en ningún caso.

Tabla 58. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de **Memoria y Aprendizaje**

	EM con rendimiento normal (N= 21)	EM con alteración (N= 11)	F	P
Volumen lesión temporal total (DP)	0,26 (0,27)	0,54 (0,46)	4,849	0,035
Volumen lesión temporal izquierdo (DP)	0,13 (0,15)	0,29 (0,23)	5,287	0,029

3.4.2.1. MEMORIA Y APRENDIZAJE: COMPONENTE ESPACIAL

Los pacientes con alteración en este índice presentan menos años de estudio. Los grupos no se diferencian en edad. En relación a las variables clínicas, encontramos que los pacientes con alteración en **Memoria Espacial** no se diferencian de forma estadísticamente significativa del grupo de pacientes con rendimiento normal en ninguna de las variables estudiadas. Los datos se resumen en la Tabla 59.

Tabla 59. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Memoria Espacial**

	EM con rendimiento normal (N= 44)	EM con alteración (N= 8)	F	P
Edad	31,20 (8,71)	34,38 (6,163)	0,963	N.S.
Género (Hombres/Mujeres)	16/28	0/8		
Años de estudio	12,05 (3,263)	9,13 (1,808)	6,004	0,018
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	5,75 (5,65)	8,88 (6,01)	2,034	N.S.
Número de brotes	6,71 (2,50)	6,75 (2,66)	0,002	N.S.
EEDA	2,036 (0,81)	2,12 (0,44)	0,090	N.S.
Estado de ánimo-BDI	9,12 (6,85)	12,01 (7,54)	1,219	N.S.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Memoria Espacial** tienen mayor volumen de lesiones totales, en los lóbulos temporales y parietales, y por hemisferios en DP, mayor volumen de lesiones frontales totales en DP, mayor volumen de lesiones en los lóbulos occipitales totales y en hemisferio izquierdo en DP, así como menor área de cuerpo calloso.

Tabla 60. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la **Memoria Espacial**

	EM con rendimiento normal (N= 26)	EM con alteración (N= 6)	F	P
Volumen lesión total (DP)	1,13 (1,04)	2,67 (1,34)	9,676	0,004
Volumen lesión HD (DP)	0,55 (0,51)	1,30 (0,67)	9,251	0,005
Volumen lesión HI (DP)	0,57 (0,54)	1,37 (0,68)	9,545	0,004
Volumen lesión temporal total (DP)	0,27 (0,28)	0,72 (0,49)	$z=-2,269^*$	0,023
Volumen lesión temporal HD (DP)	0,13 (0,14)	0,35 (0,25)	$z=-2,221^*$	0,026
Volumen lesión temporal HI (DP)	0,15 (0,15)	0,36 (0,24)	7,671	0,010
Volumen lesión parietal total (DP)	0,27 (0,24)	0,64 (0,34)	10,241	0,003
Volumen lesión parietal HD (DP)	0,13 (0,12)	0,32 (0,20)	8,684	0,006
Volumen lesión parietal HI (DP)	0,13 (0,13)	0,32 (0,15)	9,295	0,005
Volumen lesión frontal total (DP)	0,38 (0,42)	0,78 (0,40)	4,490	0,042
Volumen lesión occipital total (DP)	0,16 (0,18)	0,42 (0,35)	$z=-2,270^*$	0,023
Volumen lesión occipital HI (DP)	0,09 (0,09)	0,26 (0,21)	$z=-2,320^*$	0,020
Área Cuerpo Calloso	583,58 (150,21) N=41	447,31 (91,49) N= 8	6,078	0,017

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.4.2.2. MEMORIA Y APRENDIZAJE: COMPONENTE VERBAL

Los pacientes con alteración en este índice presentan menos años de estudio. Los grupos no se diferencian en edad. Al estudiar las variables clínicas, encontramos que los pacientes con alteración en **Memoria Verbal** se diferencian en la puntuación obtenida en el BDI. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el resto de las variables clínicas estudiadas. Los datos se resumen en la Tabla 61.

Tabla 61. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Memoria Verbal**

	EM con rendimiento normal (N= 43)	EM con alteración (N= 9)	F	P
Edad	31,07 (8,74)	34,67 (6,06)	1,374	N.S.
Género (Hombres/Mujeres)	14/29	2/7		
Años de estudio	12,05 (3,30)	9,44 (1,94)	5,162	0,027
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	6,09 (5,84)	6,89 (5,64)	0,140	N.S.
Número de brotes	6,85 (2,45)	6,22 (2,77)	0,437	N.S.
EEDA	1,96 (0,81)	2,44 (0,30)	3,045	N.S.
Estado de ánimo-BDI	9,71 (6,94)	15,86 (5,49)	4,931	0,031

* z: z de U de Mann-Whitney.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Memoria Verbal** tienen mayor volumen de lesiones en lóbulo temporal hemisferio izquierdo en DP, así como mayor ancho de tercer ventrículo. Las diferencias se mantienen cuando se introduce el BDI como covariante, no siendo significativo el efecto de esta covariable para ninguno de los parámetros de RM.

Tabla 62. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la **Memoria Verbal**

	EM con rendimiento normal (N= 25)	EM con alteración (N= 7)	F	P
Volumen lesión temporal HI (DP)	0,15 (0,15)	0,33 (0,25)	5,897	0,021
Ancho tercer ventrículo	4,02 (1,68) N=36	5,73 (1,21) N= 6	5,675	0,022

3.4.2.3. MEMORIA Y APRENDIZAJE: MEMORIA INMEDIATA

Los pacientes con alteración en **Memoria Inmediata** no se diferencian en años de estudio o edad. En relación a las variables clínicas, encontramos que los pacientes con

alteración del índice de memoria inmediata se diferencian en la duración de la enfermedad, presentando más años desde el inicio de los síntomas. Los datos se resumen en la Tabla 63.

Tabla 63. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Memoria Inmediata**.

	EM con rendimiento normal (N= 46)	EM con alteración (N= 6)	F	P
Edad	31,00 (8,59)	37,00 (4,19)	2,803	N.S.
Género (Hombres/Mujeres)	16/30	0/6		
Años de estudio	11,87 (3,30)	9,50 (1,97)	2,929	N.S.
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	5,63 (5,55)	10,83 (5,67)	4,642	0,036
Número de brotes	6,75 (2,44)	6,50 (3,08)	0,050	N.S.
EEDA	2,03 (0,80)	2,17 (0,41)	0,156	N.S.
Estado de ánimo-BDI	10,32 (7,29)	13,75 (1,71)	0,867	N.S.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Memoria Inmediata** tienen mayor volumen de lesiones totales, en los lóbulos temporales y parietales, y por hemisferios en DP, así como menor área de cuerpo calloso. Los datos se muestran en la Tabla 64. Los resultados de los ANCOVAS realizados con cada parámetro de RM que resultó significativa indicaron que la covariable duración de la enfermedad (años desde el primer síntoma) no resultó significativa para ninguno de los parámetros.

Tabla 64. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la **Memoria Inmediata**

	EM con rendimiento normal (N= 27)	EM con alteración (N= 5)	F	P
Volumen lesión total (DP)	1,19 (1,07)	2,61 (1,49)	6,531	0,016
Volumen lesión HD (DP)	0,58 (0,52)	1,31 (0,75)	7,329	0,011
Volumen lesión HI (DP)	0,61 (0,57)	1,30 (0,74)	5,531	0,025
Volumen lesión temporal total (DP)	0,28 (0,28)	0,78 (0,52)	z=-2,258*	0,022
Volumen lesión temporal HD (DP)	0,13 (0,14)	0,39 (0,27)	z=-2,206*	0,026
Volumen lesión temporal HI (DP)	0,15 (0,15)	0,39 (0,25)	z=-2,207*	0,026
Volumen lesión parietal total (DP)	0,28 (0,25)	0,64 (0,38)	7,480	0,010
Volumen lesión parietal HD (DP)	0,13 (0,12)	0,34 (0,22)	z=-2,102*	0,035
Volumen lesión parietal HI (DP)	0,15 (0,14)	0,30 (0,16)	4,862	0,035
Área cuerpo calloso	578,34 (148,61) N= 43	439,47 (106,09) N= 6	4,850	0,033

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.4.2.4. MEMORIA Y APRENDIZAJE: MEMORIA TRAS DEMORA

Los pacientes con alteración en este índice presentan menos años de estudio. Los grupos no se diferencian en edad. Al estudiar las variables clínicas, encontramos que los pacientes con alteración en **Memoria tras Demora** se diferencian del grupo de pacientes sin alteración en este mismo índice en las puntuaciones en la escala de valoración del estado de ánimo (BDI). Los datos se resumen en la Tabla 65.

Tabla 65. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Memoria tras Demora**

	EM con rendimiento normal (N= 42)	EM con alteración (N= 10)	F	P
Edad	31,69 (8,68)	31,70 (7,53)	0,000	N.S.
Género (Hombres/Mujeres)	14/28	2/8		
Años de estudio	12,07 (3,34)	9,60 (1,90)	5,042	0,029
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	6,26 (5,85)	6,10 (5,65)	0,006	N.S.
Número de brotes	6,84 (2,49)	6,30 (2,63)	0,354	N.S.
EEDA	2,01 (0,80)	2,20 (0,59)	0,476	N.S.
Estado de ánimo-BDI	8,63 (6,45)	14,20 (8,07)	5,887	0,018

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Memoria tras Demora** presentan mayor volumen de lesiones totales y en HI con DP, mayor volumen de lesiones en los lóbulos temporales totales y por hemisferios medidos en DP, mayor volumen de lesiones en los lóbulos parietales totales y en HI con DP, así como mayor volumen de lesión occipital en HI con DP. Los datos se muestran en la Tabla 66. Todas estas diferencias se mantienen cuando se introduce el BDI como covariante. En ningún caso esta covariable resultó significativa.

Tabla 66. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de la **Memoria tras Demora**

	EM con rendimiento normal (N= 24)	EM con alteración (N= 8)	F	P
Volumen lesión total (DP)	1,16 (1,05)	2,19 (1,48)	4,734	0,038
Volumen lesión HI (DP)	0,57 (0,55)	1,17 (0,72)	5,949	0,021
Volumen lesión temporal total (DP)	0,28 (0,29)	0,60 (0,49)	5,185	0,030
Volumen lesión temporal HD (DP)	0,13 (0,14)	0,28 (0,25)	4,439	0,044
Volumen lesión temporal HI (DP)	0,14 (0,15)	0,31 (0,24)	5,474	0,026
Volumen lesión parietal total (DP)	0,27 (0,24)	0,53 (0,36)	5,500	0,026
Volumen lesión parietal HI (DP)	0,13 (0,13)	0,29 (0,16)	7,992	0,008
Volumen lesión occipital HI (DP)	0,09 (0,10)	0,21 (0,20)	z=-2,265*	0,024

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.4.3. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS Y VISOCONSTRUCTIVAS

Los pacientes con alteración en estas funciones tienen menos años de estudio. Con respecto a las variables clínicas, encontramos que los pacientes con alteración de las **Funciones Visoperceptivas y Visoconstructivas** no se diferencian en ninguna de las variables clínicas estudiadas del grupo de pacientes sin alteración cognitiva en este índice. Los datos se muestran en la Tabla 67.

Tabla 67. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en las **Funciones Visoperceptivas y Visoconstructivas**

	EM con rendimiento normal (N= 41)	EM con alteración (N= 11)	F	P
Edad	30,76 (8,74)	35,18 (6,13)	2,477	NS
Género (Hombres/Mujeres)	15/26	1/10		
Años de estudio	12,07 (3,15)	9,82 (3,12)	4,460	0,040
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	6,10 (6,11)	6,73 (4,38)	0,102	NS
Número de brotes	6,85 (2,66)	6,22 (1,86)	0,437	NS
EEDA	1,97 (0,76)	2,32 (0,75)	1,763	NS
Estado de ánimo-BDI	10,64 (7,14)	10,44 (7,07)	0,006	NS

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos no mostró significación estadística para ninguna de las variables de RM analizadas.

3.4.4. COORDINACIÓN Y PROGRAMACIÓN MOTORA

Los pacientes con alteración en este índice tienen mayor edad y presentan menos años de estudio. Además, los pacientes con alteración en **Coordinación y Programación Motoras** tienen un mayor nivel de discapacidad física (mayores puntuaciones en la EEDA) y mayores puntuaciones en la escala de valoración del estado de ánimo (BDI). Los datos se muestran en la Tabla 68.

Tabla 68. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Coordinación y Programación Motoras**

	EM con rendimiento normal (N= 35)	EM con alteración (N= 17)	F	P
Edad	29,51 (8,83)	36,18 (5,26)	$z=-2,539^*$	0,011
Género (Hombres/Mujeres)	11/24	5/12		
Años de estudio	12,40 (3,02)	9,94 (3,15)	7,370	0,009
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	5,43 (6,12)	7,88 (4,67)	2,123	NS
Número de brotes	6,59 (2,44)	6,93 (2,68)	0,175	NS
EEDA	1,88 (0,70)	2,41 (0,80)	$z=-2,213^*$	0,027
Estado de ánimo-BDI	8,54 (6,23)	12,67 (8,43)	4,330	0,041

* z: z de U de Mann-Whitney.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en **Coordinación y Programación Motoras** presentan mayor volumen de lesión en los lóbulos temporales bilateralmente, tanto en imágenes potenciadas en DP como en T1, mayor dilatación ventricular, mayor ratio bicaudado y mayor ancho del tercer ventrículo. Los datos se muestran en la Tabla 69. Cuando introducimos la puntuación en la EEDA como variable covariante en los ANCOVAS

para cada parámetro de RM, observamos que el efecto de la covariable fue significativo para el volumen de lesión en temporal total y por hemisferios medidos en T1 [TOTAL: (F(1,29)= 7,133; p=0,013); HD: (F(1,29)= 5,716; p=0,024); HI: (F(1,29)= 7,273; p=0,012)], así como para el ancho del tercer ventrículo (F(1,40)= 6,418; p= 0,016), desapareciendo las diferencias encontradas para el volumen lesional en T1 y manteniéndose en el caso del ancho del tercer ventrículo. Con respecto a la covariable puntuación en el BDI, ésta no resultó significativa para ninguno de los parámetros de RM.

Tabla 69. Datos de neuroimagen de los pacientes con y sin alteración de **Coordinación y Programación Motoras**

	EM con rendimiento normal	EM con alteración	F	P
Volumen lesión temporal total (DP)	0,26 (0,28) N=22	0,57 (0,45) N=10	5,858	0,022
Volumen lesión temporal HD (DP)	0,13 (0,14) N=22	0,27 (0,23) N=10	4,524	0,042
Volumen lesión temporal HI (DP)	0,13 (0,14) N=22	0,30 (0,23) N=10	$z=-2,278^*$	0,023
Volumen lesión temporal total (T1)	0,04 (0,08) N=20	0,12 (0,13) N=10	$z=-2,421^*$	0,015
Volumen lesión temporal HD (T1)	0,02 (0,03) N=20	0,06 (0,06) N=10	5,276	0,029
Volumen lesión temporal HI (T1)	0,02 (0,05) N=20	0,07 (0,07) N=10	$z=-2,599^*$	0,009
Dilatación ventricular	4,76 (2,16) N= 26	6,77 (2,20) N= 12	7,028	0,012
Ratio Bicaudado	0,12 (0,026) N= 28	0,15 (0,032) N= 11	12,480	0,001
Ancho tercer ventrículo	3,67 (1,40) N= 29	5,58 (1,68) N= 13	14,679	0,000

* z: z de U de Mann-Whitney.

3.4.5. ÍNDICE COGNITIVO GLOBAL

Los pacientes con alteración en este índice tienen mayor edad y presentan menos años de estudio. Además, los pacientes con alteración cognitiva global tienen un mayor nivel de discapacidad física (mayores puntuaciones en la EEDA) y puntuaciones

superiores en la escala de valoración del estado de ánimo (BDI). Los datos se muestran en la Tabla 70.

Tabla 70. Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración en **Índice Cognitivo Global**

	EM con rendimiento normal (N= 31)	EM con alteración (N= 21)	F	P
Edad	29,52 (8,90)	34,90 (6,56)	$z=-2,129^*$	0,033
Género (Hombres/Mujeres)	11/20	5/16		
Años de estudio	12,97 (3,05)	9,57 (2,40)	18,321	0,000
Duración de la enfermedad (inicio síntomas)	5,58 (6,08)	7,19 (5,25)	0,978	N.S.
Número de brotes	6,83 (2,57)	6,58 (2,48)	0,099	N.S.
EEDA	1,83 (0,70)	2,37 (0,76)	6,732	0,013
Estado de ánimo-BDI	7,90 (4,13)	14,74 (8,56)	$z=-3,129^*$	0,002

* z: z de U de Mann-Whitney.

La comparación de los datos de neuroimagen entre ambos grupos muestra que los pacientes con alteración en el índice cognitivo global tienen un mayor ancho del tercer ventrículo. Los datos se muestran en la Tabla 71. Con el ANCOVA con la puntuación en la EEDA como covariable obtuvimos que el efecto de la misma fue significativo ($F(1,40)= 7,955$; $p= 0,008$), manteniéndose la diferencia observada en el ancho del tercer ventrículo como una significación marginal ($F(1,40)= 4,062$; $p= 0,051$). Por su parte, el efecto de la covariable BDI no fue significativo para este parámetro de RM.

Tabla 71. Datos de neuroimagen de los pacientes con alteración Cognitiva Global y pacientes con rendimiento normal

	EM con rendimiento normal (N= 24)	EM con alteración Cognitiva global (N= 18)	F	P
Ancho tercer ventrículo	3,62 (1,66)	5,11 (1,45)	9,228	0,004

3.5. RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS LONGITUDINALES

3.5.1. RESULTADOS LONGITUDINALES

Con objeto de estudiar los posibles cambios en las variables neuropsicológicas incluidas en este estudio, comparamos las puntuaciones obtenidas en la línea base y las del seguimiento para cada una de las pruebas neuropsicológicas administradas. En el texto recogemos aquellos casos en los que hubo algún tipo de cambio, es decir, toda la muestra o alguno de los grupos, experimentó algún cambio. Expondremos los resultados de estos análisis, agrupándolos por funciones. Después de un año de seguimiento pudieron ser evaluados 16 sujetos de control y 50 pacientes con EM.

3.5.1.1. SCREENING GLOBAL: ESTADO COGNITIVO GENERAL, LENGUAJE Y ESTADO DE ÁNIMO

En la tabla 72 se muestran los resultados obtenidos en estas pruebas generales y las diferencias de medias entre la primera y la segunda exploración para pacientes y controles. El rendimiento en ambos grupos mejoró de forma significativa en la mayoría de las variables incluidas en este apartado, lo cual demuestra un efecto de aprendizaje. En concreto, se objetivaron diferencias significativas en el subtest de Vocabulario del WAIS, en el test de Denominación de Boston así como en el Token Test en el grupo de pacientes y en las mismas variables en el grupo de controles. Con respecto al estado de ánimo valorado con el BDI, en los dos grupos se observa una disminución en las puntuaciones, que significa mejoría en el BDI, aunque únicamente observamos una significación marginal en el grupo de pacientes.

Tabla 72. Escalas generales del estado cognitivo, comprensión y denominación lingüísticas y vocabulario. Cambios después de un año.

	GRUPO CONTROL (N= 16)				GRUPO EM (N= 50)			
	LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
MMSE	27,44 (1,63)	28,13 (1,50)	-1,457	N.S.	28,14 (1,77)	28,16 (1,57)	-0,080	N.S.
Vocabulario (WAIS)	59,21 (6,37)	60,86 (6,99)	-2,459	0,029	59,06 (8,355)	60,87 (8,500)	-3,967	0,000
BNT	12,50 (1,71)	13,06 (1,65)	-2,764	0,014	12,28 (1,666)	12,80 (1,726)	-4,662	0,000
Token Test	43,31 (0,95)	43,88 (0,50)	-3,093	0,007	42,98 (1,073)	43,55 (0,951)	-3,406	0,001
BDI	5,64 (5,65) N= 14	4,79 (5,06) N= 14	1,104	N.S.	10,83 (6,95) N= 47	9,06 (7,31) N= 47	1,964	0,056

3.5.1.2. ATENCIÓN, CONCENTRACIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

La comparación entre la exploración inicial y la de seguimiento para el grupo de pruebas que valoran las funciones de atención, concentración y velocidad de procesamiento indicaron que la muestra total (pacientes y controles) mejoró su rendimiento en algunos índices del Test de Stroop (aciertos lámina 3 e índice de interferencia), reflejando posibles efectos de aprendizaje.

El grupo de controles mejoró su rendimiento en los tiempos necesarios para realizar algunas tareas de concentración y velocidad de procesamiento (tiempo en nombrar meses y números de forma alternante en orden directo; componentes de decisión y total en la tarea de tiempo de reacción con interferencia). El grupo de pacientes con EM no mostró diferencias significativas entre la primera y la segunda exploración en ninguna de estas tareas.

Sin embargo, únicamente en el grupo de pacientes se objetivó una mejoría significativa entre la primera y la segunda exploración en la puntuación obtenida en el Subtest de Dígitos en orden directo.

El resto de las pruebas administradas para evaluar estas funciones no cambiaron de forma significativa entre las evaluaciones para ninguno de los dos grupos de estudio. En la Tabla 73 se muestra un resumen de estos resultados.

Tabla 73. Resultados en pruebas de atención, concentración y velocidad de procesamiento. Cambios después de un año.

		GRUPO CONTROL (N= 16)				GRUPO EM (N= 50)			
		LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
Dígitos Directos (Puntuación)		7,38 (1,71)	6,94 (1,84)	1,047	N.S.	6,86 (1,807)	7,32 (1,963)	-2,092	0.042
Tiempos Tracking VERBAL (en seg.)	Alternantes Directos	19.85 (9.68)	16.88 (6.45)	2,356	0.033	17.13 (5.91)	17.42 (7.04)	-0,391	N.S.
Stroop Aciertos Lámina 3		43.31 (9.82)	45.50 (9.04)	-2,566	0.022	40.56 (8.940)	42.54 (9.618)	-2,023	0.049
Stroop Índice de Interferencia		-0.262 (7.65)	1.797 (6.67)	-2,254	0.040	-0.1059 (7.16556)	1.3724 (6.33695)	-1,946	0.057
Tiempo de reacción con interferencia (en mlseg.)	Tiempo decisión	409.47 (46.47)	377.87 (54.68)	2,742	0.016	456.96 (77.032)	473.96 (152.506)	-0,807	N.S.
	Tiempo total	555.47 (56.05)	517.07 (60.85)	2,872	0.012	677.26 (116.543)	691.20 (169.199)	-0,618	N.S.

3.5.1.3. FUNCIONES EJECUTIVAS Y CONCEPTUALIZACIÓN

Los resultados obtenidos en la segunda exploración en el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) reflejan una mejor ejecución como efecto de la práctica, puesto que encontramos mejorías significativas tanto en el grupo de controles como de pacientes en la mayoría de los índices analizados, esto es, respuestas perseverativas, errores perseverativos e índice de perseveración). Sólo en el grupo de pacientes, además, obtuvimos mejorías significativas en el número total de errores en esta prueba, en el número de errores no perseverativos, así como en el número de categorías. Con respecto a la prueba de fluidez verbal, únicamente el grupo de controles normales obtuvo mejorías después de un año en la puntuación en el FAS. En esta prueba, el grupo de pacientes con EM no se benefició de forma significativa de la repetición. En la Tabla 74 se muestran las medias y desviaciones típicas de cada grupo en estas dos pruebas.

Tabla 74. Resultados en pruebas que evalúan funciones ejecutivas y conceptualización. Cambios después de un año.

	GRUPO CONTROL (N= 16)				GRUPO EM (N= 50)			
	LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
WCST errores	36.81 (26.96)	29.94 (26.00)	1,743	N.S.	37.68 (25.73)	24.06 (19.34)	5,242	0.000
WCST respuestas perseverativas	23.44 (20.97)	15.38 (16.45)	2,544	0.022	23.42 (21.72)	12.80 (10.93)	4,083	0.000
WCST errores perseverativos	20.81 (17.27)	14.25 (13.32)	2,537	0.023	20.34 (16.99)	11.74 (9.47)	4,406	0.000
WCST errores no perseverativos	16.00 (10.84)	15.69 (13.63)	0,120	N.S.	17.38 (12.82)	12.32 (11.16)	3,883	0.000
WCST Índice perseveración	17.73 (12.49)	12.86 (9.42)	2,453	0.027	17.59 (12.19)	11.48 (6.68)	4,199	0.000
WCST N° categorías	4.63 (2.09)	4.88 (1.75)	-0,620	N.S.	4.58 (2.06)	5.46 (1.42)	-3,495	0.001
Fluidez verbal FAS	29.88 (6.78)	33.31 (9.37)	-2,574	0.021	33.20 (11.34)	33.86 (11.32)	-0,629	N.S.

3.5.1.4. MEMORIA DECLARATIVA Y APRENDIZAJE

En relación a las pruebas que evalúan la memoria y el aprendizaje, el grupo de pacientes con EM obtuvo mejorías significativas después de un año en el recuerdo inmediato y tras demora de los diseños del Subtest de Reproducción Visual (WMS), así como en algunos índices del Test de Aprendizaje Verbal de California (Recuerdo de la lista en el ensayo 5; recuerdos tras intervalo corto y largo con administración de ayudas categoriales). Por otra parte, también obtiene mejorías significativas en el Test de Retención Visual de Benton y otros índices del Test de aprendizaje de California (Recuerdo en el ensayo 4 y recuerdo a corto plazo tras interferencia), aunque posiblemente debidas a efectos de la práctica porque también se obtuvieron en el grupo control. En la Tabla 75 pueden verse las medias y desviaciones típicas así como la significación de las t de Student para muestras relacionadas realizados para cada grupo de estudio.

Tabla 75. Resultados en memoria declarativa y aprendizaje. Cambios después de un año.

		GRUPO CONTROL (N= 16)				GRUPO EM (N= 50)			
		LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
Memoria Lógica	Recuerdo tras Demora	38,56 (5,68)	39,63 (4,21)	-0,928	N.S.	35,29 (6,99)	36,67 (6,03)	-2,033	0,048
CVLT (lista A)	Ensayo 4	15,13 (0,96)	15,69 (0,79)	-2,522	0,023	14,27 (1,73)	14,98 (1,75)	-2,739	0,009
	Ensayo 5	15,69 (0,60)	15,81 (0,54)	-1,000	N.S.	15,10 (1,34)	15,49 (0,96)	-2,321	0,025
	Recuerdo con demora CP	14,75 (1,48)	15,19 (1,28)	-2,406	0,029	14,04 (2,13)	14,63 (1,69)	-2,229	0,031
	CP con ayudas categoriales	15,38 (1,20)	15,63 (0,81)	-0,939	N.S.	14,67 (1,48)	15,20 (1,34)	-3,028	0,004
	LP con ayudas categoriales	15,44 (1,03)	15,69 (0,79)	-1,291	N.S.	14,76 (1,75)	15,20 (1,12)	-2,038	0,047
TRV Número de aciertos		13,56 (1,21)	14,31 (1,30)	-6,708	0,000	13,18 (1,59)	13,78 (1,45)	-2,547	0,014
Reproducción Visual (4 diseños) Recuerdo inmediato		35,88 (4,05)	37,31 (2,65)	-1,869	N.S.	34,58 (4,04)	36,36 (3,84)	-3,010	0,004
Reproducción Visual (4 diseños) Recuerdo tras demora		35,44 (3,76)	36,81 (2,48)	-1,856	N.S.	31,90 (5,80)	34,20 (5,26)	-3,473	0,001

CP = corto plazo; LP = largo plazo.

3.5.1.5. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Con respecto a estas funciones, únicamente se encontró una mejoría significativa en el grupo de pacientes con EM en el Test de Organización Visual después de un año. Para el resto de las pruebas administradas no se encontraron diferencias significativas entre las dos exploraciones realizadas para ninguno de los grupos de estudio (Tabla 76).

Tabla 76. Resultados en pruebas que evalúan las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visconstructivas. Cambios después de un año.

		GRUPO CONTROL (N= 16)				GRUPO EM (N= 50)			
		LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
Test de Organización Visual	Puntuación	13,16 (1,30)	13,22 (1,02)	-0,300	N.S.	12,87 (1,08)	13,22 (0,97)	-3,010	0,004

3.5.1.6. PROGRAMACIÓN Y COORDINACIÓN MOTORA

Los análisis realizados no revelaron diferencias significativas entre las dos exploraciones para ninguna de las medidas neuropsicológicas administradas para valorar la programación y coordinación motora en ninguno de los dos grupos de estudio.

A modo de resumen, recogemos en la Tabla 77, todas las pruebas en las que hemos objetivado diferencias significativas entre las dos exploraciones en alguno de los dos grupos de estudio.

Tabla 77. Exploración neuropsicológica: variables en las cuales los pacientes y controles muestran diferencias significativas entre la primera y la segunda exploración.

		GRUPO CONTROL (N= 16)			GRUPO EM (N= 50)		
		LB	Seguimiento	p (t1)	LB	Seguimiento	p (t1)
Vocabulario (WAIS)		59.21 (6.37)	60.86 (6.99)	0.029	59.06 (8.355)	60.87 (8.500)	0.000
BNT		12.50 (1.71)	13.06 (1.65)	0.014	12.28 (1.666)	12.80 (1.726)	0.000
Token Test		43.31 (0.95)	43.88 (0.50)	0.007	42.98 (1.073)	43.55 (0.951)	0.001
Dígitos Directos (Puntuación)		7,38 (1,71)	6,94 (1,84)	N.S.	6,86 (1,807)	7,32 (1,963)	0.042
Tiempos Tracking VERBAL (seg.)	Alternantes Directos	19.85 (9.68)	16.88 (6.45)	0.033	17.13 (5.91)	17.42 (7.04)	N.S.
Stroop Aciertos Lámina 3		43.31 (9.82)	45.50 (9.04)	0.022	40.56 (8.940)	42.54 (9.618)	0.049
Stroop Índice de Interferencia		-0.262 (7.65)	1.797 (6.67)	0.040	-0.10 (7.16)	1.37 (6.34)	0.057
Tiempo de reacción con interferencia (en mseg.)	Tiempo de decisión	409.47 (46.47)	377.87 (54.68)	0.016	456.96 (77.03)	473.96 (152.51)	N.S.
	Tiempo total	555.47 (56.05)	517.07 (60.85)	0.012	677.26 (116.54)	691.20 (169.20)	N.S.
WCST errores		36.81 (26.96)	29.94 (26.00)	N.S.	37.68 (25.73)	24.06 (19.34)	0.000
WCST respuestas perseverativas		23.44 (20.97)	15.38 (16.45)	0.022	23.42 (21.72)	12.80 (10.93)	0.000
WCST errores perseverativos		20.81 (17.27)	14.25 (13.32)	0.023	20.34 (16.99)	11.74 (9.47)	0.000
WCST errores no perseverativos		16.00 (10.84)	15.69 (13.63)	N.S.	17.38 (12.82)	12.32 (11.16)	0.000
WCST Índice perseveración		17.73 (12.49)	12.86 (9.42)	0.027	17.59 (12.19)	11.48 (6.68)	0.000
WCST N° categorías		4.63 (2.09)	4.88 (1.75)	N.S.	4.58 (2.06)	5.46 (1.42)	0.001
Fluidez verbal FAS		29.88 (6.78)	33.31 (9.37)	0.021	33.20 (11.34)	33.86 (11.32)	N.S.
Memoria Lógica	Recuerdo tras Demora	38,56 (5,68)	39,63 (4,21)	N.S.	35,29 (6,99)	36,67 (6,03)	0,048
CVLT (lista A)	Ensayo 4	15,13 (0,96)	15,69 (0,79)	0,023	14,27 (1,73)	14,98 (1,75)	0,009
	Ensayo 5	15,69 (0,60)	15,81 (0,54)	N.S.	15,10 (1,34)	15,49 (0,96)	0,025
	Recuerdo con demora CP	14,75 (1,48)	15,19 (1,28)	0,029	14,04 (2,13)	14,63 (1,69)	0,031
	CP con ayudas categoriales	15,38 (1,20)	15,63 (0,81)	N.S.	14,67 (1,48)	15,20 (1,34)	0,004
	LP con ayudas categoriales	15,44 (1,03)	15,69 (0,79)	N.S.	14,76 (1,75)	15,20 (1,12)	0,047
TRV Número de aciertos		13,56 (1,21)	14,31 (1,30)	0,000	13,18 (1,59)	13,78 (1,45)	0,014
Reproducción Visual (4 diseños) Recuerdo inmediato		35,88 (4,05)	37,31 (2,65)	N.S.	34,58 (4,04)	36,36 (3,84)	0,004
Reproducción Visual (4 diseños) Recuerdo tras demora		35,44 (3,76)	36,81 (2,48)	N.S.	31,90 (5,80)	34,20 (5,26)	0,001
Test de Organización Visual Puntuación		13,16 (1,30)	13,22 (1,02)	N.S.	12,87 (1,08)	13,22 (0,97)	0,004

Nota. p(t1): probabilidad asociada a las t Student muestras relacionadas comparación LB y seguimiento para EM y controles.

3.5.2. RESULTADOS LONGITUDINALES. EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS

De la muestra total de pacientes con EM que fueron evaluados en el seguimiento (N=50), 42 de ellos fueron tratados con fármacos inmunomoduladores. En concreto, 15 fueron tratados con interferón beta 1-b (Betaferón) y los otros 27 con interferón beta 1-a (Rebif). La instauración de estos tratamientos se realizaba de forma simultánea a la primera evaluación, por lo que llevaban 1 año de tratamiento con estos agentes. Un pequeño grupo de pacientes no recibió medicación inmunomoduladora. Quisimos analizar la evolución en estos dos grupos de pacientes, esto es, pacientes tratados con interferones y pacientes no tratados. Para ello, se estudió el comportamiento de cada grupo en aquellas variables en las que el grupo total de pacientes hubiera experimentado algún tipo de evolución. Esto es, variables en las que sólo los pacientes cambian o, habiendo un efecto de la práctica, éste sólo se produce en los controles (Tabla 78).

Por lo que respecta a las funciones de atención, concentración y velocidad de procesamiento, no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables entre la primera y la segunda evaluación para ninguno de los dos grupos.

En cuanto a la ejecución en el WCST, es el grupo de pacientes tratados el que obtiene más beneficio de la repetición de la prueba en cada uno de los índices analizados. No existen, por el contrario, diferencias en Fluidez Fonética.

En las funciones mnésicas los pacientes tratados son los que experimentan mejoría en todos los casos, excepto en el recuerdo a CP con ayudas categoriales del CVLT, en el que ambos grupos obtienen mejores resultados en la segunda evaluación. En concreto, los pacientes tratados mejoran en el recuerdo inmediato y tras demora de los diseños del Subtest de Reproducción Visual (WMS), en los aciertos en el Test de Retención Visual (TRV), en el recuerdo tras demora de las historias del Test de Memoria Lógica, en algunos índices del Test de Aprendizaje Verbal de California (Recuerdo de la lista en el ensayo 5; recuerdo tras intervalo largo con y sin administración de ayudas categoriales).

Finalmente, por lo que se refiere a la prueba visoperceptiva de Hooper, los cambios se producen también en pacientes tratados y no tratados.

Tabla 78. Variables neuropsicológicas. Cambios después de un año en grupo tratado y no tratado con interferones.

		GRUPO NO TRATADO (N= 8)				GRUPO TRATADO INTERFERONES (N= 42)			
		LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
WCST errores		35,13 (26,19)	27,38 (22,47)	1,122	N.S.	38,17 (25,93)	23,43 (18,92)	5,256	0,000
WCST respuestas perseverativas		20,88 (16,07)	12,50 (7,31)	1,806	N.S.	23,90 (22,77)	12,86 (11,56)	3,704	0,001
WCST errores perseverativos		17,13 (12,45)	11,75 (7,26)	1,634	N.S.	20,95 (17,77)	11,74 (9,91)	4,116	0,000
WCST errores no perseverativos		18,25 (14,09)	15,63 (15,37)	0,692	N.S.	17,21 (12,75)	11,69 (10,29)	3,991	0,000
WCST Índice perseveración		14,92 (8,28)	11,53 (4,73)	1,615	N.S.	18,10 (12,82)	11,47 (7,04)	3,942	0,000
WCST N° categorías		4,63 (1,99)	5,25 (2,12)	-1,174	N.S.	4,57 (2,10)	5,50 (1,27)	-3,271	0,002
Memoria Lógica	Recuerdo tras Demora	37,13 (4,45)	37,25 (5,44)	-0,054	N.S.	34,93 (7,37)	36,56 (6,20)	-2,361	0,023
CVLT (lista A)	Ensayo 4	14,25 (2,25)	15,00 (1,60)	-0,942	N.S.	14,27 (1,64)	14,98 (1,80)	-2,567	0,014
	Ensayo 5	15,25 (1,16)	15,50 (1,07)	-0,798	N.S.	15,07 (1,38)	15,49 (0,95)	-2,169	0,036
	Recuerdo con demora CP	14,13 (1,81)	15,38 (1,41)	-2,758	0,028	14,02 (2,21)	14,49 (1,72)	-1,531	N.S.
	Recuerdo con demora LP	15,00 (1,31)	14,88 (1,73)	0,314	N.S.	14,27 (2,27)	14,88 (1,52)	-2,074	0,045
	CP con ayudas categoriales	15,00 (1,07)	15,50 (1,07)	-2,646	0,033	14,61 (1,55)	15,15 (1,15)	-2,594	0,013
	LP con ayudas categoriales	15,25 (1,39)	15,25 (1,16)	0,000	N.S.	14,66 (1,81)	15,20 (1,12)	-2,109	0,041
TRV Número de aciertos		13,63 (1,51)	14,50 (0,53)	-1,507	N.S.	13,10 (1,60)	13,64 (1,53)	-2,106	0,041
RV (4 diseños) Recuerdo inmediato		36,88 (2,95)	35,88 (3,14)	0,764	N.S.	34,14 (4,10)	36,45 (3,99)	-3,657	0,001
RV (4 diseños) Recuerdo tras demora		35,13 (4,61)	35,75 (2,87)	-0,499	N.S.	31,29 (5,85)	33,90 (5,58)	-3,508	0,001
Test de Organización Visual Puntuación		12,81 (0,59)	13,62 (0,58)	-2,876	0,024	12,88 (1,15)	13,14 (1,02)	-2,107	0,041

3.6. RESULTADOS LONGITUDINALES. VARIABLES CLÍNICAS

Después de un año la totalidad de la muestra de pacientes que fueron evaluados continuaba presentando un curso remitente-recurrente.

Para estudiar los posibles cambios en la escala de disfunción administrada (EEDA), comparamos las medias obtenidas en la línea base y las del seguimiento en el grupo de pacientes. Expondremos los resultados de estos análisis para la muestra total de pacientes así como para las submuestras de pacientes tratados con interferones y aquellos que no recibieron tratamiento (Tabla 88). La puntuación en la escala de disfunción se mantuvo estable después de un año en el grupo total de pacientes [$t(44) = -0,315$; $p = 0,754$], así como en el grupo de pacientes tratados con interferones [$t(37) = 0,473$; $p = 0,639$], mientras que aumentó una media de 0,5 puntos en el grupo de pacientes no tratados. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística [$t(6) = -1,871$; $p = 0,111$].

Tabla 79. Evolución en la escala de disfunción neurológica (EEDA).

EM (N= 45)		<i>GRUPO TRATADO</i> <i>IFN (N= 38)</i>		GRUPO NO TRATADO (N= 7)	
LB	Seguimiento	LB	Seguimiento	LB	Seguimiento
2,10 (0,70)	2,13 (1,01)	2,21 (0,66)	2,16 (1,01)	1,50 (0,64)	2,00 (1,12)

Nota. En las casillas de datos se indica la puntuación y desviación típica.

Comprobamos si existían diferencias significativas entre las dos exploraciones para las puntuaciones obtenidas en el inventario administrado para valorar el estado de ánimo (BDI) en los grupos de pacientes y controles normales (ver Tabla 89). Únicamente se encontraron diferencias significativas en el subgrupo que fue tratado con interferones, y una significación marginal en el grupo total de pacientes. En ambos casos, las puntuaciones en el seguimiento disminuyeron, indicando una mejoría en el estado de

ánimo. No se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes no tratados y en el grupo de controles normales después de un año.

Tabla 80. Evolución en las puntuaciones en el Inventario del estado de ánimo (BDI).

		M (DT)	t	p
EM (N= 47)	LB	10,83 (6,95)	1,964	0,056
	Seguimiento	9,06 (7,31)		
GRUPO TRATADO IFN (N= 40)	LB	11,95 (6,99)	2,176	0,036
	Seguimiento	9,40 (7,55)		
GRUPO NO TRATADO (N= 7)	LB	6,14 (4,71)	-1,528	N.S.
	Seguimiento	7,14 (5,81)		
CONTROLES NORMALES (N=14)	LB	5,64 (5,65)	1,104	N.S.
	Seguimiento	4,79 (5,06)		

Por otra parte, quisimos analizar la relación entre los cambios observados en las variables cognitivas y el cambio objetivado en el estado de ánimo valorado con el BDI en el grupo tratado. No encontramos correlaciones significativas entre el cambio en el BDI y cambios en rendimiento cognitivo.

3.7. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE RM

Con objeto de estudiar los posibles cambios en las variables de RM incluidas en este estudio, contrastamos las medias obtenidas en la línea base y las del seguimiento para cada una de las medidas obtenidas. Expondremos los resultados de estos análisis para la muestra de pacientes, tanto para las variables de atrofia como para las variables de volumen lesional.

3.7.1. MEDIDAS DE ATROFIA

En el grupo total de pacientes se produjo una reducción del tamaño del cuerpo calloso, de 34,54 mm² de media. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos evaluaciones para este parámetro de atrofia. Para el resto de las medidas de atrofia, se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Esto es, después de un año se objetivaron cambios estadísticamente significativos en la medida de dilatación ventricular (media de la superficie ventricular con respecto al intracráneo en 3 cortes), en la ratio bicaudado, así como en el ancho del tercer ventrículo, con cambios medios de 0,51, 0,01 y 0,63 mm², respectivamente.

Tabla 81. Evolución en los parámetros de atrofia. Muestra total de pacientes.

	<i>GRUPO EM</i>			
	(N=34)			
	LB	Seguimiento	t	P
Cuerpo Calloso	575,19 (127,60)	540,65 (144,72)	1,747	N.S.
Superficie Ventriculos (media 3cortes)	5,12 (2,27)	5,63 (2,37)	-3,400	0,002
Ratio Bicaudado	0,12 (0,03)	0,13 (0,04)	-4,071	0,000
Ancho tercer ventrículo	4,00 (1,62)	4,63 (1,93)	-4,061	0,000

También analizamos la evolución de estos parámetros de atrofia para diferentes grupos de pacientes en función de si recibían o no tratamiento, aunque el grupo de no tratados es de reducido tamaño (Tabla 91). En el grupo que fue tratado con interferones durante el año de seguimiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la medida ventricular, en la ratio bicaudado, así como en el ancho del tercer ventrículo, con cambios medios de 0,58, 0,02 y 0,78 mm², respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la medida del tamaño del cuerpo calloso después de un año este grupo. Por su parte, en el grupo que no recibió tratamiento no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las medidas de atrofia tenidas en cuenta.

Tabla 82. Evolución en los parámetros de atrofia. Pacientes tratados y no tratados con interferones.

	GRUPO TRATADO IFN (N= 28)				GRUPO NO TRATADO (N= 6)			
	LB	Seguimiento	t	P	LB	Seguimiento	t	P
Cuerpo Caloso	568,45 (115,23)	534,98 (138,13)	1,498	N.S.	606,63 (185,22)	567,11 (184,87)	0,876	N.S.
Superficie Ventriculos (media 3cortes)	5,33 (2,31)	5,91 (2,40)	-3,413	0,002	3,71 (1,51)	3,81 (1,16)	-0,508	N.S.
Ratio Bicaudado	0,12 (0,03)	0,14 (0,04)	-3,924	0,001	0,10 (0,015)	0,10 (0,019)	-1,577	N.S.
Ancho tercer ventrículo	4,14 (1,70)	4,92 (1,94)	-4,625	0,000	3,18 (0,66)	3,02 (0,72)	0,942	N.S.

Analizamos las correlaciones entre los diversos parámetros de atrofia, observando que el cambio en la medida de dilatación ventricular correlaciona positiva y significativamente con el cambio en la ratio bicaudado ($r= 0,487$; $p=0,014$).

3.7.2. MEDIDAS DE VOLUMEN LESIONAL

3.7.2.1. VOLUMEN LESIONAL DP

En general, en el grupo total de pacientes se produjo una reducción en el volumen lesional total y por regiones de la primera a la segunda exploración (ANEXO 10). Sin embargo, únicamente alcanzó significación estadística el volumen de lesión en lóbulos temporales (Tabla 92).

Tabla 83. Evolución en el volumen lesional temporal en DP.

	GRUPO EM (N=19)			
	LB	Seguimiento	t	P
Temporal	0,38 (0,41)	0,28 (0,33)	2,916	0,009
Temporal HD	0,19 (0,21)	0,13 (0,16)	2,724	0,014
Temporal HI	0,19 (0,21)	0,15 (0,18)	2,757	0,013

De los 19 pacientes en los que se pudo valorar el volumen lesional en DP, 17 fueron tratados con interferones y 2 no recibieron (en ANEXO 10 se presentan medias y desviaciones típicas de volúmenes lesionales para estos dos grupos). En estos 17 pacientes encontramos los mismos resultados que en la muestra total, esto es, una reducción significativa en el volumen lesional en lóbulos temporales (total y por hemisferios) (temporal total DP: $t(16)= 3,116$; $p= 0,007$; temporal HD: $t(16)= 2,884$; $p= 0,011$; temporal HI: $t(16)= 2,954$; $p= 0,009$).

3.7.2.2. VOLUMEN LESIONAL T1

En el grupo total de pacientes se produjo un incremento en el volumen lesional total y en algunas regiones (temporal, occipital y cerebelo), de la primera a la segunda exploración, mientras que en el resto de las regiones evaluadas (frontal, parietal, tronco cerebral y núcleos grises subcorticales), se observó una reducción del volumen (ANEXO 11). Sin embargo, únicamente alcanzó significación estadística el incremento en el volumen de lesión total en los lóbulos occipitales (LB: 0,02 [0,04] Vs. Seguimiento: 0,05 [0,07]) [$t(17)= -2,165$; $p= 0,045$].

De los 18 pacientes en los que se pudo valorar el volumen lesional en T1, 16 fueron tratados con interferones, encontrándose en estos pacientes un incremento significativo del volumen lesional en T1 en los lóbulos occipitales totales, aunque no por hemisferios [$t(15)= -2,151$; $p= 0,048$]. En el Anexo 11 se presentan medias y desviaciones típicas de volúmenes lesionales para los pacientes que recibieron tratamiento con interferones y para los que no.

3.7.3. RELACIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROS DE RM

Analizamos las correlaciones existentes entre el cambio en los parámetros de volumen lesional para el grupo de pacientes tratados. No se obtienen correlaciones significativas entre el cambio en volumen lesional en DP y en T1. Por otro lado, ninguna de estas medidas estuvo asociada a los cambios en atrofia.

Por lo que respecta a las medidas regionales que se vieron modificadas en el seguimiento, observamos una correlación negativa y significativa entre el cambio en el volumen lesional en regiones temporales y el cambio en regiones occipitales ($r = -0.648$; $p = 0.007$), es decir la disminución del volumen lesional temporal medido en DP estuvo asociada con aumentos de lesión occipital en T1.

3.8. RELACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y LA DE LOS PARÁMETROS DE RM

En este último apartado se presentan los análisis realizados para determinar las correlaciones existentes entre los cambios en las variables neuropsicológicas y en las variables de RM. Para cada variable se calculó la diferencia (el cambio) entre la exploración de seguimiento y la inicial de cada paciente. Las variables que se incluyen en este apartado son aquellas en las que se observó un cambio estadísticamente significativo después de un año. Se analizaron las relaciones existentes entre dichas variables para el grupo de pacientes con EM que pudieron ser reevaluados, así como para un subgrupo de pacientes que recibieron interferón durante el año de seguimiento. Dado el reducido tamaño del grupo que no recibió tratamiento, no se realizaron análisis similares para este grupo. Únicamente consideramos significativas las correlaciones con una probabilidad asociada menor a 0,025.

Tanto en el grupo total de pacientes que fueron reevaluados como en el grupo que fue tratado con interferones durante el año de estudio, no encontramos correlaciones significativas entre cambios en parámetros de RM y cambios en puntuaciones neuropsicológicas.

4. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudia el perfil de afectación neuropsicológica de pacientes con EM con curso remitente recidivante y leve nivel de afectación neurológica (puntuaciones en la escala de disfunción EEDA ≤ 3), a partir de un amplio protocolo de examen, así como la relación de dicho rendimiento con variables clínicas y de RM. En segundo lugar, se ha estudiado la evolución de pacientes y controles después de un año de seguimiento en los resultados neuropsicológicos, y su relación con la evolución en las variables clínicas y de RM. Asimismo, se ha estudiado la evolución en las variables estudiadas en un subgrupo de pacientes tratados con diferentes fármacos inmunomoduladores. A continuación, se comentan los resultados obtenidos, discutiendo su interpretación y relacionándolos con los obtenidos por otros autores.

4.1. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

Todos los pacientes del estudio, en una evaluación de screening inicial mostraban un estado cognitivo general normal, sin indicios de demencia, ni de dificultades de comprensión y denominación lingüística. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en el Subtest de Vocabulario del WAIS, administrado para estimar la capacidad intelectual, congruentemente con los resultados de otros autores (Grant et al., 1984; DeLuca et al., 1994; Gaudino et al., 2001).

Las funciones atencionales y de velocidad de procesamiento, han sido estudiadas mediante varias tareas. En las tareas de tiempos de reacción, que se valoraron mediante el PC-Vienna System, encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles tanto en el componente mental como en el motor. Las diferencias fueron encontradas tanto en la tarea de TR simple como en la de interferencia. El incremento en TR en la tarea con interferencia con respecto a la simple, debido a la mayor demanda cognitiva y de control ejecutivo, no fue diferente para pacientes y controles.

Por otro lado, nuestros resultados han puesto de manifiesto que en nuestros pacientes estaba preservada la focalización de la atención (Test de Dígitos y de Span

Visual Directos), el mantenimiento de la atención en tareas simples (Test de la A), la capacidad para realizar seguimientos y alternancias (Prueba de Tracking Verbal) y la atención selectiva, inhibición de respuestas y resistencia a la distractibilidad (índice de Interferencia del Test de Stroop).

Sin embargo, aparecen déficit en las tareas en las que, además de mantener la atención durante un cierto tiempo, deben realizarse activamente determinados procesos y/o implican una cierta velocidad de procesamiento. En el caso del SDMT, una prueba que valora mantenimiento atencional, aunque con un mayor nivel de complejidad que el Test de la A, los pacientes tuvieron un rendimiento significativamente inferior. En el SDMT el sujeto debe ir contrastando los símbolos a lo largo de toda la prueba, e implica, además, un importante componente de velocidad de procesamiento. Por lo que respecta a este componente, el hecho de que los pacientes rindieran peor tanto en la versión escrita como en la oral, nos indica que este déficit no puede atribuirse al enlentecimiento motor. La presencia de alteraciones en el SDMT es consistente con los hallazgos obtenidos por la mayoría de los estudios (Beatty et al., 1988; Beatty et al., 1995a; D'Esposito et al., 1996; Paul et al., 1998; Sperling et al., 2001; Camp et al., 2001; Landró et al., 2004).

En el caso del PASAT, los pacientes realizan también un número significativamente inferior de respuestas correctas, un resultado coincidente con el informado por otros autores (Litvan et al., 1988a; Rao et al., 1991a; Kujala et al., 1995; Diamond et al., 1997; Demaree et al., 1999; Camp et al., 1999; Fisk y Archibald, 2001). Esta prueba demanda además de concentración, una cierta velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. En un estudio previo de nuestro grupo de investigación (Olivares et al., 2005), no encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles en la versión de 3 segundos del PASAT. Al finalizar el análisis del perfil obtenido en la presente investigación, realizaremos una comparación más global de los resultados de ambos estudios.

En el Test de Stroop, una tarea que requiere flexibilidad y capacidad de inhibición, los pacientes rindieron significativamente peor que los controles en las 3

láminas que componen el test, mostrando menor número de aciertos. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en el índice de interferencia calculado a partir de los aciertos en las 3 láminas, lo que apoya que los pacientes no tienen más dificultad que los controles para la inhibición, y que las diferencias observadas en las 3 láminas pueden explicarse por un déficit generalizado en la velocidad de procesamiento. Además, el número de errores cometidos en esta tarea fue mínimo en pacientes y controles no siendo significativamente diferentes. Este enlentecimiento mostrado en las 3 condiciones de este test está descrito en diferentes estudios consultados (Van den Burg et al., 1987; Jennekens-Schinkel et al., 1990b; 1990c; Friend et al., 1999; Vitkovitch et al., 2002). De igual forma, cuando se obtiene algún tipo de indicador de la interferencia, no se encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles (Van den Burg et al., 1987; Jennekens-Schinkel et al., 1990b; 1990c; Vitkovitch et al., 2002), con la excepción de un estudio (Rao et al., 1991a).

A pesar de que la tarea de dígitos directos e inversos (Span Verbal directo e inverso) tiene diferentes demandas, muchos estudios que usan estas tareas para evaluar la atención en EM no informan de los resultados para las dos medidas de forma separada, sino que se informa de la puntuación total en el Test de Dígitos (suma de directos e inversos). En nuestro estudio hemos diferenciado los resultados para cada tipo de tarea.

La puntuación en el Test de Span Verbal en orden directo no resultó significativamente inferior en el grupo de pacientes, congruentemente con lo encontrado por la mayoría de los autores revisados (Minden et al., 1990; Rao et al., 1989b; Anzola et al., 1990; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Rao et al., 1991a; Maurelli et al., 1992; Amato et al., 1995; DeLuca et al., 1998; Olivares et al., 2005). En esta prueba algunos autores encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles (Grigsby et al., 1994; Beatty et al., 1996; Paul et al., 1998), aunque estos resultados han sido encontrados con muestras de crónicos progresivos o muestras que incluyen diferentes cursos de la enfermedad.

Sin embargo, la puntuación en el Test de Span Verbal en orden inverso fue inferior para el grupo de pacientes con EM comparados con el grupo control, siendo estos datos congruentes con los publicados por algunos autores (Rao et al., 1991a; Grigsby et al., 1994; Beatty et al., 1996; Paul et al., 1998). En estos estudios se incluyeron pacientes con distintos cursos. Sólo en uno de ellos se analiza de forma diferenciada el rendimiento del grupo de pacientes RR, informando que el rendimiento es inferior en este grupo al igual que en el de CP (Paul et al., 1998). En otros estudios con muestras heterogéneas no se informan de puntuaciones inferiores en el grupo de pacientes (Rao et al., 1989b; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Minden et al., 1990; Maurelli et al., 1992; DeLuca et al., 1998). En nuestro caso, este déficit específico para mantener activa una secuencia e invertirla puede estar relacionado con una limitada capacidad en la memoria operativa, lo que estaría relacionado con las dificultades encontradas en nuestra muestra en otras tareas que demandan memoria de trabajo (PASAT), así como las dificultades que se describirán posteriormente en las funciones mnésicas. Obsérvese que no hay diferencias en el span Visual Inverso, por lo que parece que la afectación de la memoria de trabajo no alcanza al material visoespacial.

En resumen, con respecto a las funciones atencionales y la velocidad de procesamiento, tomando los datos en conjunto, podemos concluir que los pacientes presentan una buena amplitud atencional y capacidad para mantener la atención, para realizar seguimientos, alternancias e inversión de secuencias simples, y para atender selectivamente a los estímulos relevantes e inhibir las respuestas automáticas. Sin embargo, presentan cierta limitación en el mantenimiento de la atención en tareas de mayor complejidad cognitiva y en la memoria operativa. Además, presentan entecimiento generalizado, tanto mental como motor.

Estudiamos las funciones ejecutivas y conceptualización mediante pruebas como el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) y el Test de Fluidez Verbal ante consignas. Pacientes y controles tuvieron un rendimiento equivalente en ambos casos. La mayor parte de los estudios que han incluido estas pruebas describen una ejecución inferior en los pacientes de EM (p.ej. Rao et al., 1987; Beatty y Monson, 1994; Grigsby et al., 1994; Foong et al., 1997; DeLuca et al., 1998; Camp et al., 1999;

Friend et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Sperling et al., 2001). Algunos autores han comparado el rendimiento de pacientes con diferente curso, observando que aquellos de curso crónico progresivo rinden peor que los pacientes con curso RR (Rao et al., 1987; Friend et al., 1999, Zakzanis, 2000). Por tanto, las discrepancias comentadas pueden deberse al hecho de incluir pacientes con curso CP y/o mayor afectación neurológica. De hecho, con muestras de RR con leve discapacidad están apareciendo datos acordes con los nuestros (Landr  et al., 2004; Olivares et al., 2005), aunque no todos los estudios lo confirman (Beatty et al., 1989b; Klonoff et al., 1991). En resumen, los pacientes de nuestra muestra, presentan una capacidad normal para formar conceptos/categorías con material visual, no presentan una mayor tendencia a la perseveración y además, presentan una capacidad preservada para llevar a cabo una búsqueda activa de información, siguiendo unas estrategias fonológicas o semánticas.

Las funciones mnésicas se valoraron mediante diversos instrumentos que permitieron el estudio de diferentes componentes de la memoria (memoria de trabajo, curvas de aprendizaje, recuerdo tras demora corta y larga), y los efectos de interferencia, tanto para material verbal como visoespacial.

En el test de Memoria Lógica observamos como los pacientes presentaron un peor rendimiento en el recuerdo tras demora, pero un rendimiento normal en el recuerdo inmediato o inmediato dirigido. Sin embargo, análisis secundarios nos hacen pensar que una parte del déficit puede estar en la adquisición inicial. Concretamente, el efecto significativo de la diferencia en el recuerdo con demora desaparece al introducir en el análisis el recuerdo inmediato como covariable, lo que indica que la peor ejecución de los pacientes tras el intervalo de demora se explica en parte por el nivel de adquisición inicial (menor en pacientes, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa).

No disponemos de datos específicos sobre la ejecución de EM-RR en el Subtest de Memoria Lógica, ya que los estudios consultados emplean muestras de crónicos progresivos o muestras heterogéneas (Grant et al., 1984; Rao et al., 1984; Heaton et al., 1985; Litvan et al., 1988a; Rao et al., 1989b; Minden et al., 1990; Maurelli et al., 1992; Goldstein et al., 1992; Grisbsby et al., 1994; Kujala et al., 1996b). Una excepción es el

estudio de nuestro propio grupo al que nos referiremos posteriormente, para realizar una comparación general del perfil obtenido en ambos trabajos (Olivares et al. 2005).

Los resultados obtenidos estudiando la curva de aprendizaje de la lista de palabras del California Verbal Learning Test, apuntaron un rendimiento inferior de los pacientes a lo largo de los 5 ensayos, sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en el ensayo 4 de la curva, siendo normal la puntuación total obtenida. Los pacientes no se diferenciaron de los controles en el ensayo de interferencia (lista B) ni en el recuerdo demorado espontáneo (corto y largo plazo). Los efectos de interferencia proactiva y retroactiva no fueron significativos. Por otra parte, en el recuerdo demorado se facilitaron consignas categoriales y se aplicó una tarea de reconocimiento. Los pacientes se beneficiaron significativamente más que los controles únicamente en el caso de las ayudas categoriales tras un período largo de demora. Sin embargo, esta diferencia puede deberse, al menos parcialmente, al efecto techo en el grupo de controles. En resumen, el grupo de pacientes no presenta dificultades en los diferentes componentes del aprendizaje verbal.

Cuando contrastamos nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, encontramos que se ha informado de un menor rendimiento de los pacientes en la curva, que suele quedar reflejado, principalmente, en la puntuación total de los 5 ensayos (Rao et al., 1984; Van den Burg et al., 1987; Beatty et al., 1988; Rao et al., 1989b; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Rao et al., 1991a; Maurelli et al., 1992; DeLuca et al., 1994; Beatty et al., 1995a; Kujala et al., 1996b; Camp et al., 1999; Friend et al., 1999; Scarrabelotti et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Sperling et al., 2001). Al igual que en el caso anterior, este deterioro está descrito para pacientes progresivos o no se ha diferenciado entre los tipos de pacientes. Sí contamos con datos más específicos sobre los pacientes EM-RR, en los estudios de Friend et al. (1999) y Pozzili et al. (1991a), aunque sólo referidos a déficit en el primer ensayo de aprendizaje.

Con respecto a la ausencia de diferencias en el recuerdo tras demora de listas de aprendizaje, nuestros resultados son similares a los obtenidos por algunos autores (Minden et al., 1990; Maurelli et al., 1992; DeLuca et al., 1994; Olivares et al., 2005)

pero discrepantes de los obtenidos por los estudios que postulan que las dificultades de estos pacientes se encuentran en la fase de consolidación/recuperación, estando preservada, o casi preservada, la adquisición (p. ej.: Litvan et al., 1988a; Jennekens-Schinkel et al., 1990a; Pozzilli et al., 1991a; Beatty et al., 1995a; Friend et al., 1999; Nocentini et al., 2001; Sperling et al., 2001).

Los resultados comentados hasta el momento nos indican que los pacientes presentan dificultades en la memoria operativa verbal y, aunque se aprecia tan sólo de forma indirecta, dificultades en la memoria inmediata que se manifiestan en una reproducción demorada alterada.

En cuanto al rendimiento en las pruebas de memoria visoespacial, en el Test de Retención Visual de Benton, que evalúa el recuerdo de forma inmediata, encontramos que el grupo de pacientes obtiene un rendimiento inferior, aunque únicamente alcanza una significación marginal.

En la curva de aprendizaje espacial, valorada a través del 7/24 SRT, los pacientes obtienen un rendimiento similar al grupo control. Por otra parte, no hubo ninguna diferencia entre pacientes y controles en la cantidad de información que se pierde tras diferentes intervalos de demora. Sí se observa un déficit en el recuerdo inmediato de la lista B, no atribuible, al menos totalmente, a la interferencia proactiva, dado que el índice de interferencia no resultó significativo. Algunos autores han encontrado una peor ejecución en los pacientes EM durante el aprendizaje y/o en el recuerdo demorado (Rao et al., 1984; Kujala et al., 1996b). De nuevo estos resultados no podemos generalizarlos directamente a los pacientes EM-RR, dadas las muestras en las que se han obtenido.

Otro instrumento utilizado para la valoración de la memoria espacial es el subtest de Reproducción Visual de la WMS. El rendimiento de los pacientes fue inferior en el recuerdo inmediato y tras demora. Por otra parte, las diferencias entre pacientes y controles se mantienen significativas cuando introducimos en el análisis el recuerdo inmediato como covariable. Este resultado indica que la peor ejecución de los pacientes

tras un intervalo de demora se explica, sólo en parte por el bajo nivel de adquisición inicial, existiendo también un déficit intrínseco en la reproducción demorada. Nuestros hallazgos son similares a los descritos anteriormente (Rao et al., 1984; Grant et al., 1984; Minden et al., 1990). Esto implica que la alteración en memoria visoespacial está presente también en pacientes EM-RR y de leve afectación. Es importante señalar la influencia parcial de la capacidad visoperceptiva (FRT) y visoconstructiva (Cubos) en el recuerdo inmediato y demorado de los dibujos).

Los resultados obtenidos en las pruebas de memoria espacial, podrían resumirse de la siguiente forma; la curva de aprendizaje espacial está, en términos generales, preservada, el recuerdo inmediato se halla relativamente preservado en tareas de elección múltiple (evocación por reconocimiento). En tareas de mayor demanda (reproducción por evocación espontánea) encontramos dificultades en la reproducción inmediata y tras demora, indicando dificultades de adquisición y de consolidación/recuperación de información.

Tomados en conjunto los datos de las funciones mnésicas, el aprendizaje y recuerdo de material visual parece seguir un patrón diferente al observado con material verbal. Los datos apuntan a ligeros déficit de memoria operativa y adquisición cuando el material es verbal, mientras que con material visual los déficit parecen existir tanto en una fase de adquisición como de reproducción. Similares resultados fueron encontrados por el grupo de DeLuca (DeLuca et al., 1998) con una muestra heterogénea en cuanto al curso de la enfermedad.

En cuanto al rendimiento en las pruebas visoperceptivas y visoespaciales, obtuvimos diferencias significativas entre pacientes y controles en el Test de Reconocimiento de Caras (FRT), y un rendimiento normal en el Test de Orientación de Líneas (JLOT) o el Test de Organización Visual (HVOT), reflejando dificultades en las funciones visoperceptivas complejas. Aunque los pocos datos disponibles sobre el estado de estas funciones en los pacientes EM-RR apoyan la conservación de las mismas (Rao et al., 1991a; Gaudino et al., 2001; Olivares et al., 2005), existe un antecedente del hallazgo de déficit en el FRT (Beatty et al., 1989b). En los cursos

progresivos o en muestras heterogéneas se ha informado también de déficit en esta prueba (Rao et al., 1991a; Beatty et al., 1989a), o en el JLOT (Rao et al., 1991a). Los resultados en el HVOT, dada el componente de integración y estructuración de esta prueba, apoyan, además, la preservación encontrada en otras pruebas vinculadas al lóbulo frontal (WCST y fluidez verbal).

Los resultados obtenidos en el Test de Construcción de Cubos (WAIS-R), mostraron un rendimiento inferior en los pacientes, tanto en el tiempo límite estándar como en el tiempo extenso, que afecta especialmente a los diseños de 9 cubos. Los resultados del análisis de covarianza nos indican que a la alteración visoconstructiva contribuyen las dificultades visoperceptivas que presentan los pacientes.

El déficit visoconstructivo-visoperceptivo no se puede explicar por enlentecimiento o torpeza motora, ya que pacientes y controles no difieren en los tiempos en este test. Además, al valorar la ejecución no se tuvieron en cuenta las bonificaciones temporales de la prueba, y cuando se extendió el tiempo permitido para terminar los diseños, no se mejoró la ejecución de los pacientes hasta el nivel al que llegaron los controles.

En la literatura hay pocos datos sobre la ejecución de los pacientes con EM en el Test de Construcción de Cubos y los existentes son contradictorios. Por un lado, Andrade et al. (1999) no observan déficit en pacientes EM-RR, mientras que Lyon-Caen et al. (1986) describen un rendimiento alterado en una muestra con un tiempo de evolución bajo y EM-probable. En este estudio se objetivó un rendimiento inferior en el grupo de pacientes en la puntuación global de este test, aunque la interpretación de este resultado es dudosa puesto que no utilizaron procedimientos de control del enlentecimiento motor.

Con respecto al rendimiento en las pruebas de Programación y Coordinación motoras encontramos que los pacientes emplean un tiempo significativamente mayor que los controles en tareas de coordinación visomotora fina (tarea de insertar clavijas del PC-Vienna System), en tareas que exigen movimientos rápidos y repetitivos simples

o alternantes (tarea de tapping del PC-Vienna System), y en realización de secuencias manuales alternantes (Test de alternancias motoras de Luria). La existencia de alteraciones en pruebas que evalúan estas funciones es un resultado encontrado por otros autores, tanto con muestras heterogéneas (Minden et al., 1990; Beatty y Monson, 1994), como con muestras con curso RR (Clark et al., 1992).

En relación a la medida administrada para valorar el estado de ánimo, los pacientes con EM mostraron una puntuación más elevada en el BDI comparados con el grupo control. A pesar de ello, un análisis individualizado puso de manifiesto que el 46% no presentaba signos de depresión y tan sólo el 8% presentaba depresión moderada-severa. No hay acuerdo en la literatura de la EM respecto de la influencia de la sintomatología depresiva sobre el rendimiento cognitivo, con estudios que apoyan tal relación (por ejemplo: Rao et al., 1984; Beatty et al., 1988; Gilchrist y Creed, 1994; Filippi et al., 1994) y otros que no la encuentran (por ejemplo: Minden et al., 1990; Millefiorini et al., 1992; Provinciali et al., 1999; Sperling et al., 2001; Archibald et al., 2004). En este trabajo se incluyó la puntuación en el BDI en los análisis del rendimiento en las distintas funciones neuropsicológicas estudiadas. En concreto, consistente con hallazgos previos, el rendimiento en tareas atencionales cognitivamente complejas que demandan velocidad de procesamiento de la información, como el SDMT (versión escrita), PASAT, Stroop y componentes de decisión en tareas de tiempos de reacción se ve influido por el estado de ánimo (Beatty et al., 1988; Gilchrist y Creed, 1994; Thornton y Raz, 1997; Arnett et al., 1999a; 1999b; Arnett et al., 2001; Landró et al., 2004). De igual forma, las diferencias en la tarea de Tapping simple y alternante, una de las que evalúan la programación y coordinación motora, se deben también, en parte, a las diferencias en estado de ánimo entre pacientes y controles. Además, encontramos que el rendimiento en el recuerdo tras demora de historias cortas (Subtest de Memoria Lógica de WMS), se ve influido por las puntuaciones en el BDI. Otros autores han encontrado asociaciones significativas entre alteración de memoria y puntuaciones en escalas de depresión o en entrevistas clínicas (Rao et al., 1984; Beatty et al., 1988; Gilchrist y Creed, 1994). En nuestro estudio, se trata de la única prueba sin un importante componente de velocidad de procesamiento que se ve afectada por el estado de ánimo. En general, podemos concluir que el principal efecto del estado de ánimo se

produce sobre tareas en las que la velocidad de procesamiento es un componente fundamental.

Tomando el conjunto de datos obtenidos, podemos caracterizar el perfil neuropsicológico de nuestra muestra de pacientes por un enlentecimiento generalizado, alteraciones en mantenimiento de la atención en tareas relativamente complejas y en algunos aspectos de memoria. Además, se observan alteraciones en el procesamiento visoperceptivo y en las habilidades visoconstructivas, así como en la programación y coordinación motoras. Por lo que respecta a las funciones mnésicas, las dificultades se observan de forma ligeramente asimétrica: en la memoria verbal hay afectación de la adquisición inicial, mientras que en el caso de la memoria visual parecen afectada tanto la adquisición como la reproducción tras demora. Por otro lado, las alteraciones visoperceptivas influyen en las visoconstructivas y ambas contribuyen a la alteración en memoria inmediata visual. Como se espera de la afectación cognitiva en la EM, ésta es leve y compatible con una afectación cerebral difusa.

Tal como señalamos anteriormente, contamos con datos obtenidos por nuestro propio grupo en una investigación previa con EM-RR, utilizando un procedimiento de examen prácticamente igual. Los resultados de ambos estudios son muy similares en cuanto a la afectación de la velocidad de procesamiento y mantenimiento de la atención y la preservación de las funciones ejecutivas. En el trabajo actual se aprecian algunos nuevos déficit en memoria operativa y funciones visoperceptivas-visoconstructivas. Por lo que se refiere a las funciones mnésicas, los resultados anteriores apuntaban una afectación centrada en la fase de adquisición, mientras que nuestros pacientes tienen también alterados los procesos de consolidación/recuperación de material visual. La mayor afectación neurológica y duración de la enfermedad en nuestra muestra pueden ser los factores que expliquen el relativamente mayor deterioro de la misma. Los resultados obtenidos indican que pequeños cambios en el grado de afectación y/o duración de la enfermedad, pueden suponer la incorporación de nuevos déficit al perfil de afectación cognitiva, incluso en fases relativamente tempranas.

4.2. HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN

Antes de discutir los resultados de la relación entre las alteraciones neuropsicológicas y la valoración cuantitativa de la atrofia y las lesiones en la RM, analizaremos el patrón de afectación cerebral estructural en RM, tanto para los parámetros de lesión como para los de atrofia, en relación a sujetos sanos en el caso de éstos últimos.

4.2.1. PARÁMETROS DE ATROFIA Y DE LESIÓN

El análisis de los parámetros de atrofia en RM, reflejó diferencias significativas con respecto al grupo de control en las medidas de superficie del cuerpo calloso, así como en las medidas lineales ventriculares (ratio bicaudado y ancho del tercer ventrículo). Cuando analizamos el porcentaje de pacientes con atrofia en estas medidas, tomando como criterio de alteración el valor que se alejaba en dos desviaciones estándar o más de la media del grupo control, observamos que un 37%, 33% y 40% de los pacientes, respectivamente, mostraron atrofia en estos parámetros. La medida de dilatación ventricular, que estimamos a partir de 3 cortes consecutivos de los ventrículos laterales relativizada por el tamaño del intracráneo en los mismos cortes, también mostró diferencias estadísticamente significativas. En particular, 9 pacientes de los 38 en los que se valoró la dilatación ventricular (25%) presentaba atrofia en esta medida en relación al grupo control. Sin embargo, aunque los pacientes presentaron un tamaño de parénquima menor en cada uno de los tres cortes analizados, únicamente fueron significativas las diferencias entre pacientes y controles en uno de los cortes.

Nuestros hallazgos demuestran que en pacientes con curso RR aunque tengan una leve discapacidad y corta evolución de la enfermedad aparecen ya signos de atrofia cerebral. El hallazgo de la disminución de la superficie del cuerpo calloso es congruente con los resultados de las publicaciones revisadas, tanto con muestras heterogéneas en cuanto al curso de la enfermedad (Simon et al., 1987; Pelletier et al., 1993; Liu et al., 1999; Edwards et al., 2001), como con muestras de RR (Barkhof et al., 1998; Paolillo et

al., 2000; Pelletier et al., 2001). La dilatación ventricular también ha sido encontrada en numerosos estudios con pacientes con EM, valorada de forma cualitativa y cuantitativa, y a través de diferentes medidas (volumen, de superficie y medidas lineales), aunque se trata en todos los casos de muestras de curso heterogéneo (Lycklama à Nijeholt et al., 1998; Phillips et al., 1998; Simon et al., 1999; Berg et al., 2000b; Fox et al., 2000; Bermel et al., 2002; Edwards et al., 2001; Turner et al., 2001).

El indicador menos sensible de atrofia cerebral ha sido la medida directa del área de parénquima, un resultado que ha sido observado por otros autores (Liu et al., 1999; Edwards et al., 2001). Es posible que la utilización de un sistema semiautomático de segmentación tejido-líquido en las imágenes en T1 no haya sido suficientemente sensible como para eliminar todas las lesiones, lo cual podría requerir acudir a un sistema manual de eliminación.

Realizamos un estudio correlacional con objeto de establecer posibles relaciones entre las diferentes medidas de atrofia. En este sentido, observamos que las tres medidas obtenidas a partir del sistema ventricular (Dilatación ventricular obtenida a partir de 3 cortes, ratio bicaudado y ancho del III ventrículo) correlacionaron positiva y significativamente. Sin embargo, la atrofia del cuerpo calloso correlacionó únicamente, de forma negativa y significativa, con la dilatación ventricular y la ratio bicaudado, pero la magnitud de la relación fue considerablemente menor. Por tanto, parece que la atrofia del cuerpo calloso por un lado y las 3 medidas de atrofia del sistema ventricular por otro, representan en alguna medida fenómenos relativamente independientes.

Todos los pacientes de nuestra muestra presentaban lesiones en la RM. Como se esperaba, la mayoría de las lesiones se localizaron en áreas periventriculares. Nuestra muestra presentó menor cantidad de lesión cerebral en DP y T1 en comparación con los datos publicados por otros autores; tanto con muestras heterogéneas en cuanto al curso (Rovaris et al., 1998; Sperling et al., 2001), como en subgrupos de RR (Hohol et al., 1997; Zivadinov et al., 2001a; 2001b; Archibald et al., 2004). Estas discrepancias pueden ser explicadas por diferencias en cuanto a las variables clínicas de las muestras seleccionadas. Así, por ejemplo, la muestra de RR de Hohol et al. (1997) presentaba

mayor edad y mayor puntuación en la EEDA que la nuestra. En los estudios de Zivadinov et al. (2001a; 2001b), se incluyó a pacientes de edades comprendidas entre los 21 y 58 años y con puntuaciones en la EEDA indicativas de disfunción moderada (0-5,0). Por su parte, la submuestra de RR que estudian Archibald et al. (2004) presentan mayor edad y mayor puntuación en la EEDA (1,5 – 6,5).

Atendiendo a la localización de las lesiones, el mayor porcentaje de lesiones con respecto al total fue obtenido para las regiones frontales, siendo un 32% con la técnica DP y 34% con T1. Estos porcentajes son inferiores a los encontrados por otros autores (Foong et al., 1997; Sperling et al., 2001; Archibald et al., 2004), con la excepción del estudio de Swirsky-Sacchetti et al. (1992b) quienes encuentran que solo un 26% de las lesiones eran frontales. En cuanto a otras regiones cerebrales, los datos son escasos ya que no se han realizado prácticamente estudios al respecto. Sperling et al. (2001), utilizando imágenes en DP encuentran que las lesiones parietales significan un 30% del total de las lesiones, las lesiones temporales sólo un 3% y las lesiones posterior (tronco, cerebelo y occipital) un 15%. Nuestros resultados fueron 24%, 25% y 18% para las mismas regiones, siendo discrepantes, por tanto, para las regiones temporales. Varios factores pueden contribuir a las diferencias observadas. En primer lugar, los procedimientos utilizados para la división anatómica y la técnica de cuantificación de lesiones. Por otro lado, la inclusión en los estudios citados de pacientes de mayor grado de afectación.

Realizamos también análisis correlacionales para poder determinar la existencia de una relación lineal entre los parámetros de volumen de lesión obtenidos con la técnica de potenciación de la imagen DP y los obtenidos con T1, observando que el volumen lesional medido con ambas técnicas correlacionaba positivamente y significativamente en regiones temporales, parietales y, en menor medida, en regiones frontales y en cerebelo. Por otro lado, el volumen lesional total en DP correlacionaba fuerte, positiva y significativamente con los volúmenes de lesiones en regiones frontales, temporales, parietales y occipitales y, en menor medida, con el volumen lesional en núcleos grises subcorticales. Con los volúmenes lesionales obtenidos con T1 obtuvimos correlaciones positivas y significativas entre el volumen lesional total y el

volumen lesional en regiones frontales, temporales, parietales y occipitales. Estos resultados son congruentes con el carácter distribuido de las lesiones cerebrales.

Realizamos análisis correlacionales con objeto de establecer posibles relaciones entre las medidas de atrofia estudiadas y las medidas de volumen lesional. Observamos que existe una correlación moderada, positiva y significativa, entre el volumen de lesión obtenido en DP y dos parámetros de atrofia del sistema ventricular (dilatación ventricular y radio bicaudado). Similares resultados fueron encontrados en un estudio previo (Paolillo et al., 2000). Sin embargo no se observaron correlaciones significativas entre las medidas de atrofia y el volumen lesional medido en T1. Estos resultados no eran los esperados dado que el volumen lesional medido en T1 presenta mayor especificidad patológica, reflejando la muerte axonal. Esto ha llevado a que esta técnica haya sido propuesta como una técnica más precisa para valorar la gravedad de la patología cerebral en la EM. Sin embargo, nuestros resultados indicarían que la pérdida de tejido cerebral puesta de manifiesto por las medidas de atrofia central está más asociada a los procesos patológicos captados por las imágenes hiperintensas en DP que a los black-holes observados en T1. En pacientes de mayor afectación y duración de la enfermedad, Benedict y colaboradores observaron una relación positiva entre medidas de atrofia central y carga lesional en T1 (Benedict et al., 2004). Estos resultados sugieren que la asociación entre la atrofia y las lesiones hipointensas observadas en T1 podrían producirse cuando haya un mayor grado de afectación. Sin embargo, la atrofia central presente en pacientes con poca carga lesional, reflejaría más los procesos de desmielinización y la correspondiente reducción del diámetro axonal, que la destrucción axonal en sí misma. Recuérdese, además, que diversos estudios han demostrado que la atrofia puede estar presente en las primeras etapas de la enfermedad, en ausencia de gran cantidad de lesión (De Stefano et al., 2003).

En resumen, nuestros resultados muestran que no hay grandes diferencias regionales supratentoriales en volumen lesional y que el volumen total es un buen indicador de la afectación regional. Por otro lado, hay una relación positiva entre la carga lesional en DP y las medidas de atrofia.

4.2.2. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN Y LAS VARIABLES CLÍNICAS

De todos los parámetros de atrofia analizados, encontramos que únicamente el ancho del III ventrículo correlacionaba con la puntuación en la EEDA. La edad no estuvo relacionada de forma significativa con ninguna de las variables de atrofia incluidas en este estudio, lo que nos indica que la atrofia en nuestros pacientes esta relacionada con los procesos propios de la enfermedad y no con cambios patológicos asociados a la edad. Tampoco la duración de la enfermedad ni el número de brotes se relacionaron significativamente con los parámetros de atrofia. Esto es congruente con el hecho de que la atrofia esté presente desde las fases tempranas de la enfermedad (Simon et al., 1999; Liu et al., 1999; Rudick et al., 1999a; Ge et al., 2000a; Fox et al., 2000; Chard et al., 2004). Asimismo, los parámetros de atrofia no estuvieron relacionados con el estado de ánimo (BDI). Este resultado indicaría que las posibles alteraciones en el estado de ánimo son independientes de la mayor o menor afectación cerebral.

El volumen lesional medido en DP no se relaciona con la discapacidad medida por la EEDA. Sin embargo, encontramos que el volumen lesional en T1, total y en regiones temporales y occipitales, correlacionaba positiva y significativamente con la EEDA. Como puede observarse, las medidas de atrofia y la carga lesional en DP, medidas que están vinculadas entre sí, se comportan de forma similar respecto a la discapacidad física, es decir, no están asociadas. Por su parte, la carga lesional en T1, que recordemos que es independiente de la atrofia, sí es un buen indicador de la discapacidad física. Estos resultados, apoyarían la propuesta de que la mayor especificidad patológica de las lesiones observadas en T1, aconsejan utilizar esta técnica como un indicador más sensible de la afectación funcional de los pacientes, al menos por lo que se refiere a la afectación física (Van Walderveen et al., 1995).

La duración de la enfermedad se asoció de forma significativa y positiva con el volumen lesional en núcleos de sustancia gris y cerebelo. La acumulación de lesiones en estas regiones parece estar asociada, por tanto, con la progresión de la enfermedad. El

volumen lesional total o regional en DP o T1 no se asoció de forma significativa con la puntuación en el BDI, un resultado que confirma lo observado en el caso de la atrofia.

4.3. RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN Y LOS RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS

Tomando como referencia la ejecución general, un 40,38% de los pacientes presentan alteración cognitiva. La proporción de pacientes con deterioro cognitivo que aparece en la literatura presenta una gran variabilidad, oscilando entre un 26% y un 65% (ver, por ejemplo, Comi et al., 1993; Filippi et al., 1994; Comi et al., 1995; Kujala et al., 1995; Kujala et al., 1996a; 1996b; Kujala et al., 1997; Rovaris et al., 1998; Comi et al., 1999b, Camp et al., 1999; Amato et al., 2001). Estos datos se han obtenido a partir de muestras con diferentes cursos y variadas características clínicas. El hecho de que estas variables son relevantes para determinar la afectación cognitiva ha quedado demostrado en varios estudios. Así, por ejemplo, Comi y colaboradores, compararon las tres formas clínicas de la EM, encontrando resultados considerablemente diferentes según el curso de la enfermedad: el curso RR presentaba un menor porcentaje de alteración, 28,6%, seguida del 33% para la forma PP y 57% para la forma SP (Comi et al., 1993). Son escasos los resultados referidos específicamente a pacientes RR de poca afectación. El grupo de Zivadinov informó que aproximadamente un 26% de los pacientes de curso RR estudiados presentaban afectación cognitiva (Zivadinov et al., 2001a; 2001b). La obtención de un mayor porcentaje de pacientes alterados en nuestro estudio está probablemente relacionado con el procedimiento seguido. En los estudios de Zivadinov et al. (2001a; 2001b), por ejemplo, se clasificaron a los sujetos como pacientes con alteración cognitiva cuando obtenían puntuaciones inferiores al cut-off normativo en dos o más de los test administrados. No informan de los resultados del examen cognitivo, por lo que no es posible evaluar hasta que punto la batería utilizada fue capaz de detectar las posibles alteraciones de los pacientes. En cualquier caso, incluyen tareas como el subtest de Semejanzas del WAIS, o pruebas de comprensión semántica, o registros del número de parafasias verbales, neologismos, etc., que son pruebas insensibles al tipo de lesión característico de la EM-RR. En nuestro caso, partimos de

una selección de pruebas que habían mostrado su capacidad para diferenciar entre controles y pacientes. Además, se contrasta su ejecución con la de un grupo control de las mismas características. Con este procedimiento es más probable captar la presencia de los ligeros déficit que caracterizan a estos pacientes.

Antes de comentar las diferencias en atrofia y carga lesional entre pacientes alterados y conservados, analizamos las características demográficas y clínicas de ambos grupos. Se observaron diferencias en cuanto a la edad y años de estudio, siendo los pacientes clasificados como cognitivamente preservados ligeramente más jóvenes y con más años de escolarización. Con respecto a las variables clínicas, los dos grupos de pacientes no se diferenciaron en el número de brotes sufridos ni en la duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, los pacientes con alteración cognitiva presentaron una puntuación significativamente mayor en la EEDA, así como en el BDI.

Dadas las diferencias descritas, incluimos la afectación neurológica y el estado de ánimo como covariables para el estudio de los parámetros de imagen. La edad no se incluyó como covariable dado que la diferencia entre los dos grupos es de escasa magnitud (5 años) y, además, se ha demostrado con los análisis previos que la edad no estaba relacionada con ninguno de los parámetros de RM analizados. Por razones similares no hemos considerado los años de estudio como posible covariable. Señalar, en cualquier caso, que el hecho de que los pacientes preservados cognitivamente tengan más años de estudio, podría ser un indicador del efecto protector del nivel educativo frente a los efectos cognitivos negativos de la enfermedad.

Los pacientes con alteración en el índice cognitivo global presentaron dilatación del III ventrículo. Esta diferencia se mantiene cuando se considera el posible efecto del ánimo y de la disfunción física, aunque en este caso la significación es marginal. Con respecto al volumen lesional, no encontramos diferencias entre pacientes alterados y no alterados en este índice en las diferentes medidas de lesión calculadas. El hecho de que la atrofia cerebral discrimine entre pacientes con o sin deterioro global es coincidente con los datos aportados por otros autores (Camp et al., 1999, Edwards et al., 2001,

Zivadinov et al., 2001b; Amato et al., 2004). Hay que señalar que de los estudios relacionados, sólo el grupo de Zivadinov y el de Amato estudian pacientes RR con poca o moderada discapacidad.

Por lo que respecta al volumen lesional, nuestros resultados señalan que este parámetro no es discriminativo del estado cognitivo global. Esto contrasta con los informes de varios autores (Rao et al., 1989c; Swirsky-Sacchetti et al., 1992b; Rovaris et al., 1998; Camp et al., 1999; Blinkenberg et al., 2000; Nocentini et al., 2001; Benedict et al., 2002). Sin embargo, todos estos estudios incluían pacientes con curso SP y/o PP y, en su mayoría con mayor carga lesional. La no diferenciación en volumen lesional entre pacientes cognitivamente alterados y conservados ha sido también obtenida por el grupo de Zivadinov con pacientes de características similares a los incluidos en nuestro estudio (Zivadinov et al., 2001b). Por otro lado, Rovaris y colaboradores no observaron diferencias en carga lesional utilizando imágenes potenciadas en T1, a pesar de que se trataba de una muestra que incluía pacientes progresivos (Rovaris et al., 1998).

Comentaremos a continuación las diferencias observadas en los parámetros de RM de los pacientes agrupados según el estado de las diferentes funciones cognitivas, señalando tras ello si se produjo algún efecto de las variables demográficas o clínicas.

Un 36,5% de los pacientes presentaron alteración en Atención y VP. El grupo de pacientes clasificados como alterados presentó mayor dilatación ventricular, mayor ratio bicaudado, así como mayor ancho del III ventrículo. La única medida de volumen de lesión que diferenció a los dos grupos fue el volumen de lesión en temporal izquierdo medido en DP, siendo significativamente mayor en el grupo de alterados.

Respecto al índice de Memoria y Aprendizaje, un 28,8% de pacientes fueron clasificados como alterados. Este grupo presentó mayor volumen de lesión en regiones temporales, así como en temporales de HI, medido en DP. Teniendo en cuenta la naturaleza de las pruebas incluidas en el índice general de memoria y aprendizaje, obtuvimos otros subíndices según el material fuera verbal o visual, y según el recuerdo se pidiera de forma inmediata o demorada. Obtuvimos así cuatro índices; memoria

verbal/visual, memoria inmediata/demorada. Estos no son independientes, ya que una misma prueba se considera para el cómputo de más de uno. Esto ocurre especialmente en el caso de la memoria visual y la memoria inmediata, lo que explica que los resultados encontrados para cada índice sean muy similares. A continuación, discutiremos los resultados obtenidos para cada uno de estos subíndices de memoria.

La memoria de tipo visual, estuvo alterada en un 15,38% de la muestra. Cuando comparamos los parámetros de imagen encontramos que los pacientes con alteración se diferenciaban en un gran número de ellos, incluyendo el volumen de lesión total, temporal, parietal (HD, HI y total), así como el volumen total de lesión frontal y occipital (HI y Total), todos ellos medidos en DP. Además, los grupos se diferenciaron en el área del cuerpo calloso. El porcentaje de pacientes con alteración en pruebas de memoria verbal fue similar: un 17,31%. Este grupo presentó mayor volumen de lesión en regiones temporales izquierdas, valoradas en imágenes potenciadas en DP, así como mayor ancho del tercer ventrículo.

En cuanto a la memoria inmediata, que estuvo alterada en un 11,54% de la muestra, sus resultados se solapan en gran parte con los obtenidos con la memoria espacial ya que las pruebas incluidas en estos índices son prácticamente las mismas. En el caso de la memoria inmediata, los grupos se diferencian en el volumen lesional total, temporal y parietal (HD, HI y total), todos medidos en DP. En este caso, el volumen frontal y occipital en DP no diferenciaron a estos pacientes. Por otra parte, el grupo con alteración en la memoria inmediata se diferenciaba del grupo preservado en el área del cuerpo calloso, presentando un área menor.

La memoria tras demora, estuvo alterada en un 19,23% de la muestra. Cuando comparamos a los dos grupos en las variables de imagen, observamos que los pacientes con alteración en memoria tras demora presentan mayor volumen de lesión total, en regiones parietales (HI, y total), en regiones temporales (HD, HI, y total) y en regiones occipitales del HI.

El índice calculado con las pruebas que valoran Funciones visoperceptivas y Visoconstructivas, clasificó a un 21,15% de los pacientes como alterados. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en las variables de imagen.

Por último, calculamos un índice para valorar la Programación y Coordinación motoras. El 32,7% de la muestra presentaba alteración en este índice. En este grupo se obtuvo mayor volumen lesional temporal (total y por hemisferios) tanto medido en DP como en T1. Además, los parámetros de atrofia central (Dilatación ventricular, ratio bicaudado y ancho del III ventrículo) resultaron significativos, estando más afectados en el grupo con alteración.

Por lo que respecta a las variables demográficas y clínicas, la edad del grupo alterado fue ligeramente superior en dos casos: en el grupo de pacientes con déficit en Atención y VP y en el de pacientes con alteración en Coordinación y Programación Motora. Sin embargo, recuérdese que no resultó ser una variable relevante para explicar las posibles diferencias de atrofia o volumen lesional. Por otro lado, se observaron diferencias significativas en todos los casos entre los grupos con y sin alteración en años de estudio, siendo los pacientes clasificados como cognitivamente alterados los de menos años de estudio. No se produjeron diferencias en ningún caso en la duración de la enfermedad ni en el número de brotes. Tan sólo la discapacidad física, valorada con la EEDA, tuvo un efecto reseñable en el índice de Coordinación y Programación motora. En este caso, la puntuación en la EEDA explicaba las diferencias en el volumen lesional temporal en T1, desapareciendo las diferencias entre los grupos. Se mantuvieron, en cambio, las diferencias en los parámetros de atrofia central. En determinados índices se observó que el grupo deteriorado presentaba una mayor puntuación en el BDI. Tras realizar los correspondientes ANCOVAS, se concluyó que las diferencias en estado de ánimo, no explicaban los hallazgos de imagen.

Tomados en su conjunto, nuestros resultados indican que la atrofia central es un parámetro relevante para el estado de las funciones atencionales y el enlentecimiento cognitivo, así como para la coordinación y programación motora. Por lo que respecta a las funciones atencionales y velocidad de procesamiento, nuestros resultados van en la

línea de los obtenidos por otros autores (Berg et al., 2000b; Benedict et al., 2002; Bermel et al., 2002; Christodoulou et al., 2003; Benedict et al., 2004), que informan de una relación entre este dominio cognitivo y medidas de atrofia central. Por lo que respecta a la coordinación y programación motora, no conocemos estudios previos en EM que hayan abordado su relación con indicadores de atrofia central. Nuestros resultados muestran que la atrofia presente en el grupo alterado no puede reducirse al componente sensorio-motor, ya que las diferencias se mantienen al incluir la afectación en la EEDA como covariante.

Por otro lado, una de las medidas de atrofia central, el ancho del III ventrículo, discriminó entre pacientes con alteración de memoria verbal y pacientes preservados. Este resultado es congruente con el hecho de que la dilatación del III ventrículo sea una de las medidas de atrofia central más asociadas a la alteración en memoria (Rao et al., 1985; Clark et al., 1992; Tsolaki et al., 1994; Berg et al., 2000b; Benedict et al., 2004).

La atrofia de cuerpo calloso está asociada a los déficit en memoria inmediata y en memoria visual. El único antecedente al respecto es el resultado obtenido por Swirsky-Sacchetti (1992b) que encontró que el área del cuerpo calloso predecía el rendimiento en memoria visual inmediata. La atrofia callosa, sin embargo, no parece relevante para las funciones atencionales y la VP. Este último resultado contrasta con informes previos de una correlación entre velocidad de procesamiento y atrofia del calloso (Rao et al., 1989c; Huber et al., 1992). Es posible que esto se deba a la ausencia de tareas específicas de transferencia interhemisférica, del tipo de las incluidas en el estudio de Huber y colaboradores, junto al hecho de que la atrofia callosa sólo sea relevante en fases más avanzadas de afectación.

La carga lesional está especialmente vinculada a las alteraciones en memoria. Se han observado diferencias en las imágenes potenciadas en DP, tanto en el volumen total, como en el volumen de lesión en diferentes regiones lobares, entre pacientes deteriorados y pacientes preservados en memoria espacial, en memoria inmediata y en memoria demorada. No aparece un patrón anatómico distintivo para los diferentes componentes mnésicos, exceptuando el hecho de que la alteración en memoria verbal se

asocia tan solo a diferencias lesionales en el lóbulo temporal izquierdo. En conjunto, las diferencias más consistentes se observan en el lóbulo temporal y, en segundo lugar, el parietal.

En la literatura existen algunos antecedentes de la relación entre volumen de lesión total y alteración de la memoria (Rao et al., 1989c; Huber et al., 1992; Swirsky-Sacchetti et al., 1992b; Rovaris et al., 1998), aunque todos estos informes hacen referencia a pacientes más afectados, incluso en fase de brote, y con cursos variados. Con respecto a la distribución lesional, dos de los mencionados estudios realizan un análisis regional de lesiones en RM. Huber et al (1992) no observó ninguna relación con lesiones en áreas específicas. Por su parte, Swirsky-Sacchetti et al. (1992b), informa que el área parieto-occipital derecha predecía el rendimiento en memoria visual, mientras que el área parieto-occipital izquierda y derecha, así como temporal derecha, predecían el rendimiento en aprendizaje y reconocimiento verbal. Por otro lado, en un estudio del grupo de Sperling se informa que la afectación de la memoria verbal estaba relacionada con lesiones en regiones parietales y frontales (Sperling et al., 2001). Nuestros resultados van en línea de los comentados por lo que respecta a que indican una contribución de las áreas parietales y temporales a las alteraciones mnésicas, aunque en nuestro caso parece más relevante la contribución de las lesiones temporales. Hay que señalar que en prácticamente todos los casos el volumen lesional total resultó también discriminativo, por lo que no podemos concluir que las diferencias en áreas temporo-parietales tengan una contribución exclusiva al deterioro mnésico. De alguna forma, la distribución de la carga lesional frontal y occipital contribuye también a la aparición de estos déficit y a la significación del volumen total.

El volumen lesional ha resultado también relevante para diferenciar entre pacientes con y sin alteración en coordinación y programación motora. En este caso se observa un importante efecto regional, siendo el volumen temporal el que diferencia a ambos grupos. Entre las escasas investigaciones que han realizado análisis regional, tan sólo la de Huber y colaboradores (Huber et al., 1992) incluye una medida de coordinación visomotora (Grooved Pegboard) similar a una de las utilizadas en nuestro estudio, pero no observaron ninguna relación entre la ejecución y la distribución de las

lesiones. Además, en este dominio es en el único en el que resulta significativa la carga lesional temporal en imágenes potenciada en T1. Este resultado nos indica que la especificidad de las imágenes en T1 hace que esta técnica sea un buen indicador de la afectación funcional de los pacientes en las funciones con mayor componente motor. En el resto de las funciones esta técnica no aporta información relacionada con la presencia o ausencia de afectación cognitiva. Este resultado contrasta con las expectativas generadas inicialmente (Truyen et al., 1997; van Walderveen et al., 1995) pero confirma los resultados de varios estudios en los que no se obtiene relación entre parámetros cognitivos y carga lesional en T1 (Rovaris et al., 1998; Zivadinov et al., 2001b; Archibald et al., 2004). El hecho de que la patología neuronal que reflejan las imágenes en T1 está asociada mayoritariamente al componente motor, lo confirma la asociación entre volumen lesional en T1 y la discapacidad física medida con la EEDA, escala en la que la afectación motora tiene un importante peso. Esta asociación conlleva que, tal como comentábamos anteriormente, la utilización de la puntuación en la EEDA como covariante hace desaparecer la significación de las lesiones en T1, mientras que permanece la significación de las imágenes en DP.

En resumen, al poner en relación los parámetros de imagen con los índices cognitivos observamos que la atrofia central, así como algunos indicadores de volumen lesional son marcadores sensibles al estado de las funciones cognitivas en la EM-RR de leve afectación. Las medidas de atrofia están especialmente relacionadas con el estado de la atención, la velocidad de procesamiento y la coordinación y programación motora. La carga lesional observada en las imágenes en DP está especialmente vinculada con las alteraciones mnésicas, siendo las lesiones temporo-parietales las que parecen tener un mayor papel. Tomando el conjunto de las funciones, el volumen lesional temporal se ha mostrado como el indicador más consistente, ya que diferencia entre pacientes alterados y conservados en la mayoría de los dominios cognitivos (atención, velocidad de procesamiento, coordinación y programación motora y memoria). Parece ser, por tanto, que la cantidad de lesión temporal es el mejor indicador lesional de la repercusión cognitiva de los problemas de desconexión propios de esta patología. Esto podría deberse a que las lesiones de la sustancia blanca temporal suponen la afectación de los

circuitos córtico-corticales, que conectan el córtex posterior con el córtex frontal, así como la afectación de circuitos córtico-subcorticales.

Por otra parte, el volumen lesional medido en T1, tanto de forma global como regional, no resultó significativo en la discriminación de los grupos según su afectación cognitiva, siendo sin embargo relevante para la afectación de los componentes motores. Esta falta de sensibilidad de las medidas en T1 puede deberse al menor volumen de lesión en T1 que presenta nuestra muestra, tanto en comparación con el volumen en DP obtenido, como por el volumen de lesión en T1 medido por otros autores.

4.4. EVOLUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y CLÍNICA

Otro de los objetivos de este estudio era analizar los cambios en el perfil neuropsicológico en pacientes con EM. Para conseguir este objetivo los pacientes y controles fueron reevaluados después de un año. Estudiamos las diferencias entre la primera y la segunda exploración para cada grupo de estudio.

El grupo de pacientes mejoró de forma significativa su rendimiento en la segunda exploración en algunas medidas cognitivas. Con respecto a las funciones atencionales y V.P. los pacientes rindieron mejor en el test de Dígitos (Puntuación en Dígitos Directos). Con respecto a las funciones ejecutivas, los pacientes mejoraron su rendimiento en algunos indicadores del WCST (errores, errores no perseverativos y número de categorías). De las pruebas administradas para valorar la memoria, los pacientes obtuvieron mejorías después de un año en el recuerdo tras demora del Subtest de Memoria Lógica y en algunos indicadores de la lista de aprendizaje verbal (CVLT), como son el ensayo 5 de la curva y el recuerdo tras corto y largo plazo con ayudas categoriales. Además, mejoraron en el Subtest de Reproducción Visual (recuerdo inmediato y tras demora). De las pruebas que valoran las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, los pacientes con EM obtuvieron un rendimiento significativamente mejor en la segunda exploración en la puntuación en el Test de Organización Visual (HVOT). En todas estas pruebas el rendimiento en el grupo de

controles normales no varió de forma significativamente de la primera a la segunda evaluación, lo que nos hace descartar, en alguna medida, que se trate de un efecto de la práctica. En otros casos encontramos un mejor rendimiento en la segunda evaluación tanto en el grupo de pacientes como en el de controles. Estos cambios están, por tanto, reflejando un efecto de aprendizaje o práctica, y no serán considerados.

Por otra parte, en algunos tests obtuvimos una mejoría significativa en la segunda evaluación únicamente en los controles, no así en el grupo de pacientes. Concretamente, no se observó la mejoría esperable en el tiempo para completar alternancias en orden directo (Tracking verbal), los tiempos de decisión y totales en la tarea de reacción con interferencia así como en la prueba de fluidez verbal con claves fonéticas (puntuación en el FAS). Como puede observarse, se trata de pruebas en las que hay un importante componente de velocidad.

La mayoría de nuestros pacientes recibe tratamiento con inmunomoduladores. En concreto, 42 pacientes de los 50 evaluados en el seguimiento fueron tratados con estos fármacos (15 con interferón beta 1b (Betaferón) y 27 con interferón beta 1a (Rebif). A continuación discutiremos los resultados de la evolución del perfil cognitivo en pacientes tratados y no tratados. Hay que señalar que únicamente contamos con la evaluación de seguimiento de 8 pacientes no tratados.

No encontramos cambios en el seguimiento en medidas de atención y VP, fluidez verbal fonética, programación y coordinación motora, en pacientes tratados ni en no tratados con IFN. Con respecto a las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, ambos grupos de pacientes mejoraron su rendimiento en el test de Organización Visual, es decir, no hubo un efecto específico del tratamiento.

El grupo de pacientes tratados con IFN mejoró en todos los índices evaluados en el WCST así como en algunas tareas de memoria: en el recuerdo inmediato y tras demora de Reproducción Visual (WMS), en el Test de Retención Visual (TRV), en el recuerdo tras demora de las historias del test de Memoria Lógica, en algunos índices del Test de aprendizaje Verbal de California. Algunas de estas mejorías se produjeron

también en los controles neurológicamente normales, por lo que pueden ser explicadas por efectos de práctica. Sin embargo, la mejoría en las categorías conseguidas en el WCST y en el número de errores (totales y no perseverativos) fue específica del grupo de pacientes tratados. De igual forma, el rendimiento en el recuerdo tras demora en la Memoria Lógica, en el recuerdo inmediato y tras demora en Reproducción Visual, así como en algunos índices del CVLT (aciertos en el ensayo 5, recuerdo con demora LP espontáneo y con ayudas categoriales), mejoró únicamente en el grupo de pacientes tratados con IFN. Estas mejorías no parecen estar explicadas, por tanto, por efectos de práctica. Además, estas mejorías no se encontraron en el grupo de pacientes no tratados con IFN.

El tratamiento con IFN está relacionado, por tanto, con un mejor rendimiento en memoria verbal y visual. Otros estudios han encontrado efectos beneficiosos de este tipo de tratamiento sobre la memoria. Fischer et al. (2000) encontraron que al grupo de pacientes tratado con IFN Beta 1a (Avonex) rindió significativamente mejor que el placebo en un set de medidas de procesamiento de la información y de aprendizaje/memoria reciente. En otro estudio se demostró que el tratamiento durante 1 año con IFN Beta 1b ejerció un efecto aprendizaje y memoria visoespaciales (Barak y Achiron, 2002). Aunque no son directamente comparables, pues no parte de una línea bases sin tratamiento, los resultados de Pliskin et al. (1996) van en la misma línea. Este grupo observó un efecto beneficioso del tratamiento con IFN Beta 1b sobre la memoria visual entre los años 2 y 4 de tratamiento.

Por otro lado, parece existir una mejoría del grupo de tratados en la ejecución en el WCST (errores, errores no perseverativos y categorías), no explicada sólo por la repetición de la tarea, ya que no se produce en el grupo control ni en el grupo de pacientes no tratados. En cualquier caso, la propia naturaleza de la prueba y el hecho de que no se parten de diferencias en la línea base, hace difícil la interpretación de estos resultados.

Por lo que se refiere al resto de las funciones, es de resaltar que no se produce ningún deterioro significativo. Tan solo podríamos interpretar como una evolución

negativa el hecho ya comentado de que no se produzca en los pacientes el efecto beneficioso de la repetición de algunas tareas que implican velocidad de respuesta.

El efecto del IFN sobre la cognición en EM se ha propuesto que está relacionado con sus propiedades anti-inflamatorias (Stone et al., 1995). Los mecanismos de acción del interferón Beta en la EM no están aún bien establecidos. Se han descrito algunos efectos sobre el sistema inmune. Estos mecanismos incluyen reducción en el transporte de células T desde la circulación periférica hacia el SNC, por efectos sobre la adhesión de moléculas, quimiocinas y metaloproteasas, inhibición de la activación de células T tipo I y aumento de la función de células T supresoras, así como alteración de la producción de citocinas, favoreciendo todo ello un estado anti-inflamatorio (Yong et al., 1998).

A continuación discutiremos los cambios objetivados en las variables clínicas de la enfermedad, así como en el estado de ánimo en pacientes y controles. Estudiamos las diferencias entre la primera y la segunda exploración para cada grupo de estudio. En la evaluación de seguimiento la totalidad de los pacientes continuaba presentando un curso remitente-recurrente, demostrando estabilidad en esta variable de la enfermedad. La puntuación media en la EEDA se mantuvo estable después de un año en el grupo de pacientes tratados con interferones (2,21-2,16). En el grupo de pacientes no tratados, aunque no encontramos diferencias significativas entre las dos evaluaciones, la puntuación aumentó una media de 0,5 puntos (1,50-2,00). La ausencia de empeoramiento en la puntuación en la EEDA en el grupo de pacientes tratados con interferón podría guardar relación con los efectos del tratamiento sobre los síntomas clínicos de la enfermedad, resultado encontrado en algunos ensayos clínicos con estos fármacos, que muestran estabilidad en las puntuaciones en las evaluaciones de seguimiento (por ejemplo, Knobler et al., 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995; PRISMS Study Group, 1998). Algunos autores discuten que la ausencia de mejorías en las puntuaciones en la EEDA sea debido a la falta de sensibilidad de la EEDA a los cambios y no a que no existan los mismos (Cohen et al., 2002). En cualquier caso, nuestros datos no nos permiten concluir que

exista un efecto beneficioso sobre el nivel de disfunción dado que el empeoramiento del grupo no tratado no resultó significativo.

En el BDI, inventario administrado para valorar el estado de ánimo en pacientes y controles, únicamente encontramos mejorías en el estado de ánimo en el subgrupo que fue tratado con interferones. El grupo de pacientes no tratados, así como el grupo de controles neurológicamente normales mostró estabilidad en las puntuaciones en este inventario. En la mayoría de los estudios de historia natural en los que se incluyó una medida del estado de ánimo se ha encontrado estabilidad en las puntuaciones encontradas (Mariani et al., 1991; Mattioli et al., 1993; Zivadinov et al., 2001a; Piras et al., 2003), aunque en algunos se ha observado un empeoramiento o un incremento en el número de pacientes con sintomatología depresiva (Amato et al., 1995; Amato et al., 2001). Por lo que respecta al efecto del tratamiento con interferón, en los primeros ensayos clínicos se planteó la relación entre la administración de este fármaco y el inicio o empeoramiento en el estado de ánimo (IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995; Neilley et al., 1996; Jacobs et al., 2000). Otros estudios han demostrado que el tratamiento no supone un empeoramiento en el estado de ánimo (Jacobs et al., 1996; Borrás et al., 1999; Dilitz et al., 1998; European Study Group on IFN- β 1b in Secondary Progressive MS, 1998; Patten y Metz, 2001; Patten y Metz, 2002; Sánchez et al., 2004). Nuestros actuales resultados amplían estas evidencias, señalando que puede producirse incluso una mejoría, al menos en el primer año de tratamiento. Por otro lado, esta mejoría no está asociada a los cambios cognitivos experimentados por los pacientes. Por tanto, la positiva evolución encontrada en algunas variables cognitivas y en el estado de ánimo no parecen ser procesos relacionados.

En resumen, tras un año de evolución observamos un rendimiento estable en pacientes en tratamiento inmunomodulador y en pacientes no tratados en atención y VP, así como en programación y coordinación motora. Se mantuvo también estable la disfunción neurológica. Se obtienen evidencias a favor de un efecto específico del tratamiento en varios indicadores del estado de la memoria, en algunos índices del funcionamiento prefrontal, y en el estado de ánimo. No hay deterioro en ningún área

cognitiva, exceptuando la ausencia de efecto beneficioso de la práctica en algunas de las pruebas con componente de velocidad de procesamiento.

4.5. EVOLUCIÓN EN LOS PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN Y RELACIÓN CON LOS CAMBIOS NEUROPSICOLÓGICOS

En este estudio también analizamos los cambios en los parámetros de RM estudiados, incluyendo en los análisis sólo aquellos estudios que contaban con un buen reposicionamiento. En este caso únicamente contamos con los datos de seguimiento del grupo de pacientes.

Las medidas de atrofia central, esto es, dilatación ventricular, ratio bicaudado y ancho del tercer ventrículo, mostraron un incremento significativo después de un año, tanto en el grupo total de pacientes como en el subgrupo de pacientes tratados con IFN. La medida del cuerpo calloso no mostró cambios significativos en ninguno de los grupos de pacientes. En el subgrupo de pacientes no tratados los cambios producidos no resultaron significativos.

Los resultados del grupo de no tratados irían en la línea de los obtenidos por el grupo de Ge y colaboradores (2000a), que no encuentran cambios significativos en un seguimiento de un año en diferentes medidas de atrofia, incluyendo una de atrofia central. Sin embargo, la mayoría de los escasos estudios de historia natural que han incluido alguna medida de atrofia central, han encontrado alguna evidencia de progresión. La progresión se ha descrito a través de la medida del cambio en volumen ventricular anual (Fox et al., 2000), después de 18 meses (Luks et al., 2000) y a los dos años (Kalkers et al., 2002). Los cambios se han encontrado en muestras mixtas, así como en muestras de RR. Por su parte, Simon et al. (1999) valoraron la atrofia cerebral, con medidas como el ancho del ventrículo lateral y del tercer ventrículo, ancho del cerebro y área del cuerpo calloso, en el grupo de pacientes no tratados en el ensayo clínico con el IFN β -1a (Avonex[®]), e informaron de un aumento significativo en el ancho del ventrículo lateral y del tercer ventrículo, mientras que el área del cuerpo

calloso y el ancho cerebral mostraron una reducción significativa. Estos antecedentes y nuestros propios resultados para el grupo de pacientes tratados, nos llevan a considerar que el hecho de que los cambios en atrofia central no sean estadísticamente significativos puede deberse, el menos en parte, al escaso número de pacientes de este grupo. Con respecto a la medida del cuerpo calloso, sólo conocemos un estudio longitudinal de historia natural en el que se incluye esta medida y el periodo evaluado es considerablemente mayor al nuestro (5 años). La progresión de la atrofia del cuerpo calloso observada en dicho estudio no es comparable, por tanto, con nuestros resultados (Pelletier et al., 2001).

En nuestro estudio no contamos con los datos de seguimiento en los parámetros de RM en los controles neurológicamente normales, lo que hace difícil valorar directamente la significación clínica de la tasa de cambio encontrada en nuestros pacientes tratados. Los cambios oscilan entre un 8% y 19%, en función de la medida. Como referencia, podemos comparar nuestros resultados con los informados en estudios que valoran los cambios relacionados con la edad en muestras sanas de mediana-avanzada edad. En estas investigaciones se informa de aumentos en volumen ventricular de 2% a 3% por año, hasta los 50-55 años, aproximadamente, con un aumento progresivamente mayor a partir de dicha edad (Coffey et al., 1992; Kaye et al., 1992; Blatter et al., 1995). Por lo tanto, el cambio observado en nuestra muestra, con una edad media de 31 años, es proporcionalmente importante.

Nuestros resultados coinciden con lo informado por algunos autores en pacientes de EM-RR. Así, el estudio de Rudick et al. (1999a), que incluyó pacientes tratados y placebos, encuentra un aumento de la atrofia, tanto el grupo tratado como en el placebo, durante el primer año de tratamiento. Los cambios en atrofia se produjeron aunque no hubo cambios en la discapacidad neurológica evaluada con la EEDA, un resultado que también se produce en nuestro estudio. La progresión de la atrofia en el primer año ha sido también informada por los recientes estudios de Frank et al. (2004) y Hardmeier et al. (2005). Hay que señalar que en estos tres estudios se observó que el interferón enlentece la progresión de la atrofia a partir del segundo año de tratamiento, aunque también se han encontrado resultados en contra de este beneficio del interferón sobre la

atrofia en períodos similares (Gasperini et al., 2002) o incluso superiores (Paolillo et al., 2002; Turner et al., 2003).

Con otro tipo de pacientes, los resultados señalan un aumento de la atrofia sin que el tratamiento beneficie al grupo correspondiente. Así, en pacientes con EM secundariamente progresiva (SP), en el estudio europeo con IFN β -1b en EM-SP (EUSPMS) no se demostró beneficio significativo en una medida de atrofia (el volumen de tejido cerebral), produciéndose en tratados y no tratados (placebo) un aumento de la misma (Molyneux et al., 2000). Leary et al. (2003) informaron también de un aumento de la atrofia (el volumen cerebral global) en 50 pacientes con EM con curso primariamente progresivo (PP), que recibieron diferentes dosis de IFN β -1a (Avonex), sin beneficio significativo del tratamiento.

Dado que para el estudio de las lesiones sólo contábamos con imágenes de dos pacientes no tratados, nuestros resultados se limitan al grupo de pacientes tratados. En este grupo no se producen cambios significativos en el volumen lesional total medido en DP y en T1 transcurrido un año. Estos resultados contrastan con los encontrados en estudios sobre la historia natural de la EM mediante RM, en los que aparece progresión, tanto en el volumen lesional en T2 (Isaacs et al., 1988; Willoughby et al., 1989; Paty et al., 1994), como en el volumen de lesiones en T1 (Van Walderveen et al., 1995; Truyen et al., 1996; Weiner et al., 2000).

La estabilidad en el volumen lesional total en nuestra muestra es una evidencia a favor de un efecto beneficioso del tratamiento con IFN e iría en la línea de lo obtenido en los ensayos clínicos con IFN β en pacientes con EM-RR. Concretamente, se ha observado un enlentecimiento en la progresión de las lesiones hipointensas en T1 después de dos años de tratamiento (Simon et al., 2000), así como una estabilización de las mismas en un año de tratamiento (Gasperini et al., 1999) e, incluso, una mejoría significativa en el volumen lesional en DP o T2 (IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995; PRISMS Study Group, 1998; Li y Paty, 1999; Simon et al., 2000; The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI analysis group, 2001).

Cuando analizamos la evolución en las medidas de volumen lesional valorado en diferentes regiones cerebrales, encontramos que se produce una disminución significativa en regiones temporales, en el total y por hemisferios, en imágenes en DP. Por el contrario, en el volumen lesional regional medido en imágenes potenciadas en T1, encontramos un aumento significativo para regiones occipitales en volumen total. Los análisis correlacionales indican que ambos cambios están relacionados. No conocemos estudios que hayan valorado los cambios lesionales en diferentes regiones cerebrales para valorar la eficacia de fármacos inmunomoduladores. En un estudio en el que no se diferencian pacientes tratados y no tratados, y en el que se incluyó el volumen lesional regional medido en DP no se observaron cambios significativos (Sperling et al., 2001).

Finalmente, estudiamos la relación entre aquellas variables neuropsicológicas que habían experimentado algún cambio en el seguimiento, no atribuible a efectos de práctica, y las variables de RM en las que se había producido alguna modificación. El escaso número de pacientes no tratados no nos permitió realizar análisis específicos para este grupo. Por lo que respecta a los pacientes que recibieron tratamiento inmunomodulador, no encontramos correlaciones significativas entre cambios cognitivos y cambios en parámetros de atrofia o en volumen lesional, tanto en carga lesional total como regional.

La mayoría de estudios con pacientes no tratados en los que se relaciona la evolución cognitiva con la de los parámetros de RM, no encuentran evidencias de tales relaciones (Mariani et al., 1991; Feinstein et al., 1993; Mattioli et al., 1993; Patti et al., 1998; Piras et al., 2003). Cuando se han obtenido, los resultados son inconsistentes. Así, algunos autores observan relaciones con la atrofia y no con la carga lesional (Zivadinov et al., 2001a), mientras que otros hallan el resultado inverso (Hohol et al., 1997; Camp et al., 2005). Cuando se ha diferenciado entre grupos de pacientes, las relaciones aparecen especialmente en el grupo de pacientes crónicos progresivos (Hohol et al., 1997). Respecto a pacientes en tratamiento inmunomodulador, no conocemos ningún estudio que realice un seguimiento de aspectos cognitivos y de RM en la fase inicial de tratamiento. Los únicos datos disponibles son los aportados por Pliskin et al (1996), que

estudian la evolución entre el segundo y cuarto año observando una correlación negativa entre el cambio en el área de lesión y el cambio en memoria visual en el grupo tratado con IFN-beta1b.

El análisis regional podría contribuir a esclarecer el panorama, pero tan sólo conocemos el estudio del grupo de Sperling. En este caso se observó una ligera relación entre el empeoramiento en memoria verbal y el cambio en volumen de lesión frontal y total (Sperling et al., 2001). Nuestros resultados no apoyan tal relación. Esta diferencia de resultados puede deberse a varios factores. Por un lado, en el trabajo de Sperling el periodo de evolución es mucho más largo (4 años) y la muestra está formada por pacientes RR y CP y por pacientes con y sin terapia inmunomoduladora. Por otro lado, y posiblemente en relación con lo comentado, los pacientes estudiados por el grupo de Sperling experimentan un empeoramiento en memoria verbal, mientras que nuestros pacientes mejoran en diversos indicadores de la misma.

En resumen, tras un año de tratamiento inmunomodulador hemos observado un aumento en la atrofia central y estabilidad en la carga lesional global. El tratamiento ha tenido, por tanto, un efecto beneficioso sobre la actividad inflamatoria y el consiguiente daño axonal irreversible. Sin embargo no se ha producido tal efecto sobre la atrofia cerebral. Esto puede deberse al hecho de que el periodo de seguimiento es muy corto, dado que algunos autores informan de efectos sobre la atrofia a más largo plazo. Pero, el hecho de que la atrofia aumente a pesar de la estabilidad en la carga lesional, puede interpretarse como un indicador de que la atrofia es, al menos parcialmente, el resultado de procesos microscópicos que no pueden ser reducidos a la patología captada por las hiper o hipointensidades en la RM. Esto es, procesos que implicarían una afectación difusa en sustancia blanca y gris de apariencia normal.

El análisis regional nos ha permitido concretar la evolución en las diferentes regiones cerebrales, observando que, aunque exista una estabilidad general, se han producido ciertos cambios locales. Concretamente, obtuvimos evidencias de una disminución de las lesiones hiperintensas temporales (imágenes en DP) y un aumento de las lesiones hipointensas occipitales (imágenes potenciadas en T1). Dado que hay

estabilidad en las imágenes en DP, el aumento en T1 podría ser debido a la evolución experimentada por las lesiones captadas en DP en la línea base, lesiones crónicas o que se han cronificado produciendo pérdida axonal. Sobre estas lesiones no actuaría el efecto antiinflamatorio del interferón.

Los cambios observados en la neuroimagen no están asociados a la evolución de las funciones cognitivas. A pesar de ello, es interesante señalar que, según nuestros propios resultados en la línea base, la carga lesional en las regiones temporales esta asociada al deterioro mnésico. Esto es, la afectación temporal era mayor en aquellos pacientes con alteraciones en memoria. Es precisamente la memoria el área cognitiva en la que se producen las mejorías más consistentes, y es en las áreas temporales dónde se observa también una mejoría en la carga lesional. Esto sugiere que es probable que ambos procesos estén vinculados, aunque los datos actuales no nos permitan apoyarlo estadísticamente. Es probable que sean necesarios periodos más largos de seguimiento para poder demostrar la relación entre la evolución de ambas variables.

III. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan del presente estudio son las siguientes:

1. Los pacientes con EM con curso remitente recidivante y leve nivel de afectación neurológica (puntuaciones en la escala de disfunción EEDA ≤ 3), presentan un enlentecimiento generalizado, alteraciones en mantenimiento de la atención en tareas relativamente complejas, así como en la programación y coordinación motoras. Además, se observan alteraciones en el procesamiento visoperceptivo y en las habilidades visoconstructivas, así como en algunos aspectos de memoria. En la memoria verbal hay déficit de memoria operativa y afectación de la adquisición inicial, mientras que en el caso de la memoria visual parecen afectadas tanto la adquisición como la reproducción tras demora. La afectación cognitiva es leve y compatible con una afectación cerebral difusa.
2. Están preservados otros componentes atencionales, la memoria de trabajo visoespacial, las funciones ejecutivas y la conceptualización. No presentan dificultades de comprensión y denominación lingüística y su capacidad intelectual es normal.
3. La valoración cuantitativa de las imágenes de RM muestran la presencia de atrofia central, valorada mediante la dilatación de los ventrículos laterales, dilatación del III ventrículo, ratio bicaudado, y atrofia del cuerpo caloso. Aproximadamente un 33% de los pacientes presentan atrofia central y un 37% atrofia del cuerpo caloso. Las tres medidas de atrofia central están fuertemente relacionadas entre sí, mientras que sólo se asocian ligeramente con la afectación del cuerpo caloso. Representan, por tanto, fenómenos relativamente independientes.
4. Todos los pacientes de nuestra muestra presentaban lesiones en la RM localizadas, mayoritariamente, en áreas periventriculares. Atendiendo a la localización, el mayor porcentaje de lesiones con respecto al total se observa en las regiones frontales y el menor porcentaje corresponde a las regiones occipitales. La carga lesional total correlaciona con las cargas regionales, lo que es congruente con el carácter

distribuido de las lesiones de la EM. Además, se obtiene una relación positiva entre la carga lesional en DP y las medidas de atrofia central.

5. La relación más consistente entre las variables clínicas y los parámetros lesionales se produce entre la disfunción neurológica y el volumen lesional en T1.
6. Las medidas de atrofia están especialmente relacionadas con el estado de la atención, la velocidad de procesamiento y la coordinación y programación motora.
7. La carga lesional observada en las imágenes en DP está especialmente vinculada con las alteraciones mnésicas, siendo las lesiones temporo-parietales las que parecen tener un mayor papel.
8. Tomando el conjunto de las funciones, el volumen lesional temporal diferencia entre pacientes alterados y conservados en la mayoría de los dominios cognitivos: atención, velocidad de procesamiento, coordinación y programación motora y memoria. Por tanto, la cantidad de lesión temporal es el mejor indicador lesional de la repercusión cognitiva de los problemas de desconexión propios de la EM. Esto podría deberse a que las lesiones de la sustancia blanca temporal suponen la afectación de los circuitos córtico-corticales, que conectan el córtex posterior con el córtex frontal, así como la afectación de circuitos córtico-subcorticales.
9. El volumen lesional medido en T1, tanto de forma global como regional, no resultó significativo en la discriminación de los grupos según su afectación cognitiva, siendo sin embargo relevante para la afectación de los componentes motores.
10. Tras un año de tratamiento inmunomodulador los pacientes incrementaron su rendimiento en tareas de memoria verbal y visual, así como en algunos índices del WCST. Estas mejoras no están explicadas por efectos de práctica. Se mantuvieron estables las variables clínicas y mejoró el estado de ánimo.

11. Las medidas de atrofia central (dilatación ventricular, ratio bicaudado y ancho del tercer ventrículo), mostraron un incremento significativo. El volumen lesional total, medido en DP y en T1, se mantuvo sin cambios.
12. La estabilidad en el volumen lesional total es una evidencia a favor de un efecto beneficioso del tratamiento con IFN e iría en la línea de lo obtenido en los ensayos clínicos en pacientes con EM-RR. El hecho de que la atrofia aumente a pesar de la estabilidad en la carga lesional, puede interpretarse como un indicador de que la atrofia es, al menos parcialmente, el resultado de procesos microscópicos que implicarían una afectación difusa en sustancia blanca y gris de apariencia normal.
13. El análisis regional demostró una disminución de las lesiones hiperintensas temporales (imágenes en DP) y un aumento de las lesiones hipointensas occipitales (imágenes potenciadas en T1). El aumento en lesiones occipitales en T1, dado que hay estabilidad en las imágenes en DP, puede deberse a la evolución experimentada por las lesiones captadas en DP en la línea base, lesiones crónicas o que se han cronificado produciendo pérdida axonal.
14. No obtuvimos relaciones significativas entre los cambios observados en los parámetros lesionales y los cambios en las funciones cognitivas. Sin embargo, dado que hemos demostrado que la afectación de memoria está relacionada con la carga lesional temporal, y dado que las mejorías observadas se producen en la afectación mnésica y en las lesiones temporales, es probable que ambos procesos estén vinculados. Aprender esta relación puede requerir periodos más largos de seguimiento, así como la inclusión de pacientes con mayor disfunción neurológica y la utilización de técnicas de análisis de imagen más precisas.

IV.BIBLIOGRAFÍA

- Absher JR. Clinico-analysis of patients with multiple sclerosis and depression. *Neurology* 1990; 49: 305-81.
- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50(2): 398-402.
- Achiron A, Pras E, Gilad R, Ziv I, Mandel M, Gordon CR, et al. Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992a; 49(12): 1233-6.
- Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Goldberg H, Kuritzky A y Melamed E. Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. *Neurology* 1992b; 42: 2195-7.
- Adams CW, Poston RN, Buk SJ. Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1989; 92(2-3): 291-306.
- Allen M, Sandberg-Wollheim M, Sjogren K, Erlich HA, Petterson U, Gyllensten U. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB1 and DQB1 alleles. *Hum Immunol* 1994; 39(1):41-8.
- Alter M, Okihiro M, Rowley W, Morris T. Multiple sclerosis among Orientals and Caucasians in Hawaii. *Neurology* 1971; 21(2):122-30.
- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89-93.
- Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, Predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168-72.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive Dysfunction in early-onset Multiple Sclerosis. A Reappraisal After 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-6.
- Amato MP. Neuropsychology. En M. Filippi y G. Comi (Eds.). *Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Milan: Springer; 2002.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV TR. Barcelona: Masson, 2001.
- Anderson SW, Damasio H, Jones RD and Tranel D. Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 909-22.

- Andrade VM, Bueno OF, Oliveira MG, Oliveira AS, Oliveira EM, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arg Neuro-Psiquiatr* 1999; 57(3B): 775-83.
- Anzola GP, Bevilacqua L, Cappa SF, Capra R, Faglia L, Farina E et al. Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 142-590.
- Archibald CJ and Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22 (5): 686-701.
- Archibald CJ, Wei X, Scott JN, Wallace CJ, Zhang Y, Metz LM, et al. Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127 (Pt 7):1526-34.
- Arnett PA, Higginson CI y Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7 (6): 665-74.
- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999a; 13(4):546-56.
- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Randolph JJ, Grandey AA. Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2002; 16(3):341-55.
- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM et al. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999b; 13(3):434-46.
- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ y Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and WCST performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 420-5.
- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive Functions in Multiple Sclerosis: An Analysis of Temporal Ordering, Semantic Encoding, and Planning Abilities. *Neuropsychology* 1997; 11(4): 535-44.
- Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996; 47 (2): 576-8.
- Arnett PA. Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS Spectr* 2005; 10(5): 372-82.

- Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, O'Connor J, Antel JP. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. *Ann Neurol* 1992; 31 (3): 235-41.
- Axelrod BN, Goldam RS, Heaton RK, Curtiss G, Thompson LL, Chelume GJ et al. Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996 ; 18: 338-42.
- Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000; 11(6): 1153-8.
- Barak Y y Achiron A. Effect of Interferon- β -1b on Cognitive Functions in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11-4.
- Barbizet J and Cany E. Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *Int J Neurol* 1968; 7: 44-54.
- Barkhof F, Elton M, Lindeboom J, Tas MW, Schmidt WF, Hommes OR et al. Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. *J Neurol* 1998; 245: 153-8.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (Pt 11): 2059-69.
- Barnes D, Munro PM, Youl BD, Prineas JW, McDonald WI. The longstanding MS lesion. A quantitative MRI and electron microscopic study. *Brain* 1991; 114 (Pt 3): 1271-80.
- Barnwell AM, Kavanagh DJ. Prediction of psychological adjustment to multiple sclerosis. *Soc Sci Med* 1997; 45(3): 411-8.
- Barrios MT. *Aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras en pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple*. [Tesis Doctoral]. Universidad de Barcelona, 2002.
- Baum HM, Rothschild BB. The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1981; 10(5): 420-8.
- Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K, Waluch V, Ellison GW, Meyers LW, et al. Quantitative multiple sclerosis plaque assessment with magnetic resonance imaging. Its correlation with clinical parameters, evoked potentials, and intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Arch Neurol* 1990; 47(1):19-26.
- Beatty WW y Monson N. Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16 (2): 165-72.

- Beatty WW, Goodkin DE, Beatty PA, and Monson N. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain Cognition* 1989a; 11 (1): 73-86.
- Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration and disability matter?. *Arch Neurol* 1990; 47 (3): 305-8.
- Beatty WW, Goodkin DE, Monson N y Beatty PA. Cognitive Disturbances in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1989b; 46: 1113-9.
- Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA y Hertsgaard D. Anterograde and Retrograde Amnesia in Patients with Chronic Progressive Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 611-9.
- Beatty WW, Goodkin DE. Screening for Cognitive Impairment in MS. An evaluation of the Mini-Mental State Examinations. *Arch Neurol* 1990; 47: 297-301.
- Beatty WW, Hames KA, Blanco CR, Paul RH, Wilbanks SL. Verbal abstraction deficit in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* 1995b; 9 (2): 198-205.
- Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2(2): 134-40.
- Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR y Goodkin DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology* 1995a; 45: 718-23.
- Beatty WW, Wilbanks SL, Blanco CR, Hames KA, Tivis R, and Paul RH. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the Selective Reminding Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18 (1): 56-62.
- Beatty WW. Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1993a; 11(1):189-204.
- Beatty WW. Memory and "frontal lobe" dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1993b; 115 Suppl: S38-41.
- Beck A. *Beck Depression Inventory*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1978.
- Bekkelund SI, Pierre-Jerome C and Mellgren SI. Quantitative cerebral MRI in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996 ; 94: 378-82.

- Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003; 9(1): 95-101.
- Benedict RH, Zivadinov R, Carone DA, Weinstock-Guttman B, Gaines J, Maggiore C, et al. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(7): 1824-31.
- Benedict RHB, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F. Frontal Cortex Atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsych Clin N* 2002; 14(1): 44-51.
- Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61 (2): 226-30.
- Benton AL y Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination*, 2^a ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa, 1989.
- Benton AL, Hamsher KdeS, Varney NR and Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. Nueva York: Oxford University Press, 1983.
- Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G. The correlation between Ventricular Diameter Measured by Transcranial Sonography and Clinical Disability and Cognitive Dysfunction in patients with Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2000b; 57: 1289-92.
- Berg D, Supprian T, Thomae J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zeiler B et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000a; 6(3):156-62.
- Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR y Jacobs L. Bicaudate Ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 275-80.
- Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 208: 57-65.
- Bever CT Jr, Grattan L, Panitch HS, Johnson KP. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler* 1995; 1(3): 165-9.
- Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 241-51.

- Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbæk S, Holm S, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2000; 54: 558-64.
- Borrás C, Río J, Porcel J, Barrios M, Tintoré M y Montalbán X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. *Neurology* 1999; 52: 1636-9.
- Botez-Marquard TH and Botez MI. Cognitive behavior in heredodegenerative ataxias. *Eur Neurol* 1993 ; 33:351-7.
- Brassington JC and Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998; 8(2): 43-77.
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-64.
- Brieva L, Pericot I, Rovira A, Galán I, Nos C y Montalban X. Validation of primary progressive multiple sclerosis criteria in a sample of patients included in a phase II placebo controlled trial. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156 (Suppl. 3), 35.
- Bruce JM and Arnett PA. Self-reported everyday memory and depression in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26 (2): 200-14.
- Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42 (5): 783-93.
- Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2):93-7.
- Burguera-Hernández JA. Alteraciones urinarias en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30 (10): 989-992.
- Buschke H y Fuld PA. Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 1974; 24: 1019-25.
- Cabrera-Gómez JA, Echazábal-Santana N, Porrero-Martín P, Valenzuela-Silva C, Rodríguez CA, Fuentes-Suárez I et al. El interferón- α 2b recombinante mejora la disfunción cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 37(3): 214-20.
- Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43(3): 249-54.

- Caminero AB, Hernandez MA. Genetic factors predisposing to multiple sclerosis: association with HLA system. *Rev Neurol* 1995; 23(120): 326-33.
- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2891-8.
- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-8.
- Camp SJ, Thompson AJ, Langdon DW. A new test of memory for multiple sclerosis I: format development and stimuli design. *Mult Scler* 2001; 7(4): 255-62.
- Canter AH. MMPI profiles in multiple sclerosis. *J Consult Psychol* 1951; 15(3): 253-6.
- Caon C, Zvartan-Hind M, Ching W, Lisak RP, Tselis AC, Khan OA. Intercaudate nucleus ratio as a linear measure of brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60 (2): 323-5.
- Carroll M, Gates R y Roldan F. Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 1984; 22: 297-302.
- Catalaa I, Fulton JC, Zhang X, Udupa JK, Kolson D, Grossman M, et al. MR Imaging Quantitation of Gray Matter Involvement in Multiple Sclerosis and Its Correlation with Disability Measures and Neurocognitive Testing. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1613-8.
- Charcot JM. *Lectures of the diseases of the nervous system*. London: New Sydenham Society, 1877.
- Chard DT, Griffin CM, Parker GJM, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain Atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 327-37.
- Chard DT, Griffin CM, Rashid W, Davies GR, Altmann DR, Kapoor R et al. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(4):387-91.
- Chase TN, Fedio P, Foster NL, Brooks R, Di Chiro G and Mansi L. Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F18-positron emission tomography. *Arch Neurol* 1984;41:1244-7.
- Christensen AL. *Luria's Neuropsychological investigation*. Nueva York: Spectrum, 1975.

- Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793-8.
- Clanet M, Radne EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M et al. A randomised, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon Beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507-17.
- Clark CM, James G, Li D, Oger J, Paty D y Klonoff H. Ventricular Size, Cognitive function and Depression in Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 352-6.
- Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983; 13(6): 669-71.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SAR, Sullivan RJ, Patterson LJ et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42: 527-36.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, The IMPACT Study Group, et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-87.
- Cohen RA y Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46(6): 676-80.
- Cole S, Beck R, Moke P, Kaufman D, Tourtellotte W. The predictive value of CSF oligoclonal banding for Multiple Sclerosis 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1998; 51: 885-7.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001a; 357(9268):1576-82.
- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-7.
- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Sirabian G, Visciani A, Campi A, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in MS. *J Neurol Sci* 1993; 115 (Suppl): S66-S73.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001b; 49: 290-7.

- Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G et al. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999a; 5(4): 263-7.
- Comi G, Rovaris M, Falautano M, Santuccio G, Martinelli V, Rocca MA et al. A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 1999b; 171(2): 135-44.
- Comi G, Rovaris M, Leocani L, Martinelli V y Filippi M. Assessment of the damage of the cerebral hemispheres in MS using neuroimaging techniques. *J Neurol Sci* 2000; 172 (Suppl 1): S63-6.
- Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients?. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3):235-40.
- Compston A y Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
- Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998.
- Conde V y Franch JI. *Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos*. Madrid: Upjohn, 1984.
- Consroe P. Brain cannabinoid system as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998; 5 (6 Pt B): 534-51.
- Coraddu F, Reyes-Yanez MP, Parra A, Gray J, Smith SI, Taylor CJ et al. HLA associations with multiple sclerosis in the Canary Islands. *J Neuroimmunol* 1998; 87(1-2):130-5.
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999b; 122 (Pt 4): 641-7.
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999a; 122 (Pt 4): 625-39.
- Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH and Le Bihan D. Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology* 1995; 45:1821-7.

- D'Esposito M, Onishi K, Thompson H, Robinson K, Armstrong C y Grossman M. Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology* 1996; 10 (1): 51-56.
- Damasio H. *Human Brain Anatomy in Computerized Images*. New York: Oxford University Press, 1995.
- Damian MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stöppler S, Dorndorf W. White Matter Lesions and Cognitive Deficits: Relevance of lesion pattern?. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 430-6.
- De Renzi E and Vignolo LA. The Token Test: A sensitive test to detect disturbances in aphasics. *Brain* 1962; 85: 665-78.
- De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-65.
- De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS. Relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60: 1157-62.
- De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998; 121 (Pt 8): 1469-77.
- Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63(5): 565-8.
- Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH and Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: A comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980; 16: 103-17.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E and Ober BA. *California Verbal Learning Test. Research Edition Manual*. Nueva York: Psychological Corporation, 1987.
- DeLuca J, Barbieri-Berger S y Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16 (2): 183-9.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26(4): 550-62.

- DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C and Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20 (3): 376-90.
- DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50 (3): 301-4.
- Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA & Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67 (5): 661-3.
- Demaree HA, Gaudino EA, DeLuca J, & Richer JH. Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22 (6): 865-73.
- Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(7): 948-56.
- Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20 (8): 967-81.
- Devere TR, Trotter JL, Cross AH. Acute aphasia in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57 (8): 1207-9.
- Dhib-Jalbut S, Chen M, Henschel K, Ford D, Costello K, Panitch H. Effect of combined IFNbeta-1a and glatiramer acetate therapy on GA-specific T-cell responses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(6): 485-91.
- Di Legge S, Piattella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza F, et al. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(3): 302-6.
- Diamond BJ, DeLuca J, Kim H and Kelley SM. The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19 (1): 34-42.
- Dilitz E, et al. Is depression really a side effect of interferon-b therapy in multiple sclerosis?. ECTRIMS 1998; (abstract P3058), p 389.
- Dogulu CF, Kansu T, Karabudak R. Alexia without agraphia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 61 (5): 528.
- Drake MA, Allegri RF y Carrá A. Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología* 2002; 17(1): 12-6.

- Dricker J, Butters N, Berman G, Samuels I and Carey S. The recognition and encoding of faces by alcoholic Korsakoff and right hemisphere patients. *Neuropsychologia* 1978;16: 683-95.
- Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5: 61-6.
- Dujmovic I, Mesaros S, Pekmezovic T, Levic Z, Drulovic J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 2004; 11(7): 439-44.
- Durelli L, Verdum E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-60.
- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 315(26):1638-42.
- Edwards SGM, Gong QY, Liu C, Zvartau ME, Jaspan T, Roberts N et al. Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 291-301.
- Edwards SGM, Liu C y Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 214-23.
- European Study Group in Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
- Färkkilä M and the EVIDENCE Study Group. The evidence study-direct comparative study of IFN BETA-1a three times weekly (Rebif[®]) and once weekly (Avonex[®]) in RRMS. *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S94. Abstract P305.
- Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Kischka U, Kuhnen J, Schwartz A et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch Neurol* 1998; 55(1): 66-72.
- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DKB, McDonald WI et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448-56.
- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analyses of the Austrian Immunoglobulin in MS study. *Mult Scler* 1997; 3(2): 137-41.

- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-5.
- Feinstein A, du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Brit J Psychiat* 1992b; 161: 680-5.
- Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992a; 55 (10): 869-76.
- Feinstein A, O'Connor P, Gray T y Feinstein K. Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. *Mult Scler* 1999b; 5: 69-73.
- Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999a; 5: 323-6.
- Feinstein A, Ron M y Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 569-602.
- Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in MS patients with major depression. *Neurology* 2004; 62 (4): 586-90.
- Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler* 2000; 6 (5): 343-8.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120 (Pt 3): 393-9.
- Fernandez O, Antiquedad A, Arbizu T, Capdevila A, de Castro P, Correa de Sa JC, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with natural interferon beta: a multicenter, randomized clinical trial. *Mult Scler* 1995; 1 Suppl 1:S67-9.
- Fernández O, Arbizu T, Izquierdo G, Martínez-Yélamos A, Gota JM, Luque G et al. Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-remiting Multiple Sclerosis: a phase IV study. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 7-11.
- Fernández O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Lean A, Luque G, et al. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J Neurol* 2002; 249(8): 1058-62.
- Fernández O. Factores genéticos y ambientales en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 964-7.

- Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, Sirabian G, Bressi S, Canal N et al. Influence of Clinical Variables on Neuropsychological Performance in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 1994; 34: 324-8.
- Filippi M, Campi A, Colombo B, Pereira C, Martinelli V, Baratti C et al. A spinal cord MRI study of benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1996; 243(7): 502-5.
- Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45(3 Pt 1): 478-82.
- Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, Pereira C, Comi G. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 158(2): 148-53.
- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15(3): 559-67.
- Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Colombo B, Scotti G et al. A functional MRI study of cortical activations associated with object manipulation in patients with MS. *Neuroimage* 2004b; 21 : 1147-1154.
- Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004a; 364 (9444): 1489-96.
- Filippi M. Metodología de la EM estudiada in-vivo mediante el uso de imágenes metabólicas y funcionales por Resonancia Magnética. *Cuadernos de EM* 2001; 10: 6-19.
- Fink SL, Houser HB. An investigation of physical and intellectual changes in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1966; 47(2): 56-61.
- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM. Neuropsychological Effects of Interferon β -1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 885-92.
- Fischer JS. Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 1988; 2: 149-72.
- Fisher GH, Petrucelli L, Gardner C, Emory C, Frey WH 2nd, Amaducci L et al. Free D-amino acids in human cerebrospinal fluid of Alzheimer disease, multiple sclerosis, and healthy control subjects. *Mol Chem Neuropathol* 1994; 23(2-3): 115-24.

- Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7(3): 363-72.
- Fisk JD, Morehouse SA, Brown MG, Skedgel C, Murray TJ. Hospital-based psychiatric service utilization and morbidity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1998; 25(3): 230-5.
- Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon Beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow up. *J Neurol Sci* 2002; 197: 51-5.
- Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7(6):417-21.
- Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, Smith CR, Perlman KR, Caruso LS et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49(3): 238-44.
- Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;49: 189-98.
- Foong J, Phil M, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH et al. Correlates of Executive Function in Multiple Sclerosis: the use of Magnetic Resonance Spectroscopy as an Index of focal Pathology. *J Neuropsych Clin N* 1999; 11: 45-50.
- Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH y Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 97-101.
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ et al. Executive functions in MS. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15-26.
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH y Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64: 529-32.
- Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR et al. Progressive cerebral atrophy in MS. A serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000; 54: 807-12.
- Frank JA, Richert N, Bash C, Stone L, Calabresi PA, Lewis B et al. Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: three-year follow-up in NAb- and NAb+ patients. *Neurology* 2004; 62(5): 719-25.

- Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38 (12): 1826-9.
- Fraser C, Stark S. Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2003; 35(6):314-20.
- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65(3):135-8.
- Freedman MS, Once-weekly Interferon for MS (OWIMS) study group. Dose-dependent clinical and magnetic resonance imaging efficacy of Interferon beta-1a (Rebif®). *Ann Neurol* 1998; 44: 992.
- Friend KB, Rabin BM, Groninger L, Deluty RH, Bever C and Grattan L. Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 1999; 13 (1): 78-94.
- Frith C, KJ, Liddle PF and Frackowiak RSJ. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991; 29:1137-48.
- Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121 (Pt 1): 103-13.
- Gadea M, Espert R, Martí-Bonmatí L, Arana E, Casanova V, Pascual A. Dichotic listening and corpus callosum magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis with emphasis on sex differences. *Neuropsychology* 2002; 16(2): 275-81.
- Gadea M, Martínez-Bisbal MC, Martí-Bonmatí L, Espert R, Casanova B, Coret F et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89-98.
- García-Moreno JM, Duque P e Izquierdo G. Trastornos neuropsiquiátricos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001; 33: 560-7.
- Garfield DA. Multiple sclerosis and affective disorder: 2 case reports of mania with psychosis. *Psychother Psychosom* 1985; 44(1): 25-33.
- Gasperini C, Paolillo A, Giugni E, Galgani S, Bagnato F, Mainero C et al. MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Mult Scler* 2002; 8(2): 119-23.

- Gasparini C, Pozzilli C, Bastianello S, Giugui E, Horsfield MA y Koudriavtseva T et al. Interferon β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on hypointense lesion volume on T1 weighted images. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67: 579-84.
- Gass A, Barker GJ, Kidd D, Thorpe JW, MacManus D, Brennan A et al. Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36(1): 62-7.
- Gass A, Steinke W, Schwartz A, Hennerici MG. High resolution magnetic resonance imaging in peripheral vestibular dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 65(6): 945.
- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J y Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14(1): 32-44.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, Constantinescu CS, Gonzales-Scarano F et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS. Quantitative MR assessment. *Neurology* 2000b; 54: 813-17.
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M et al. Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Longitudinal Quantitative Analysis. *Radiology* 2000a; 214: 665-70.
- Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 1991; 180: 215-221.
- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53 (2): 185-8.
- George MS, Kellner CH, Bernstein H and Goust JM. A magnetic resonance imaging investigation in to mood disorders in Multiple Sclerosis: a pilot study. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182(7): 410-412.
- Gerschlagel W, Beisteiner R, Deecke L, Dirnberger G, Endl W, Kollegger H et al. Electrophysiological, neuropsychological and clinical findings in multiple sclerosis patients receiving interferon Beta-1b: A 1-year follow-up. *Eur Neurol* 2000; 44: 205-9.
- Gilchrist AC and Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1994; 38 (3): 193-201.
- Golden CJ. Stroop Color and Word Test. *A manual for clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Company, 1978.

- Goldstein FC, McKendall RR, Haut MW. Gist recall in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49(10): 1060-4.
- Gontkovsky ST, Vickery CD and Beatty WW. Construct Validity of the 7/24 Spatial Recall Test. *Appl Neuropsychol* 2004; 11 (2): 75-84.
- Goodkin DE, North American Study Group on interferon beta-1b in Secondary Prevention Multiple Sclerosis. Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: clinical and MRI results of a 3-year randomised controlled trial. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 2352): Abstract.
- Grafman J, Rao SM y Litvan I. Disorders of memory. En *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press, 1990; 103-17.
- Grafman J, Rao SM, Bernardin L y Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991; 48: 1072-5.
- Granieri E, Casetta I, Tola MR, Ferrante P. Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurol Sci* 2001; 22(2): 179-85.
- Granieri E, Malagu S, Casetta I, Tola MR, Govoni V, Paolino E, et al. Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 1996; 53(8):793-8.
- Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47(3): 250-5.
- Greenberg HS, Werness SA, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(3):324-8.
- Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Schwid S et al. A 12-week, open trial of Donepezil Hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3): 350-6.
- Grigsby J, Ayarbe SD, Kravcisin N y Busenbark D. Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1994; 241: 125-31.
- Gronwall D. Paced auditory serial addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Motor Skill* 1977; 44: 367-73.
- Grossman M, Robinson KM, Onishi K, Thompson H, Cohen J, D'Esposito M. Sentence comprehension in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 324-31.

- Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, Galetta S, Silberberg DH. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 1986; 161(3): 721-5.
- Grossman RI. Magnetization transfer in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S97-9.
- Haas J, Firzloff M, Schmidt M. Comparison of new immunomodulatory treatments in the early stages of MS. *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S15: Abstract 028.
- Haegert DG, Muntoni F, Murru MR, Costa G, Francis GS, Marrosu MG. HLA-DQA1 and -DQB1 associations with multiple sclerosis in Sardinia and French Canada: evidence for immunogenetically distinct patient groups. *Neurology* 1993; 43(3 Pt 1): 548-52.
- Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum Mol Genet* 1998; 7(8):1229-34.
- Hannay HJ, Falgout JC, Leli DA, Katholi CR, Halsey JH and Wills EL. Focal right temporo-occipital blood flow changes associated with Judgement of Line Orientation. *Neuropsychologia* 1987; 25: 755-63.
- Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans M et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005; 64(2): 236-40.
- Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans-Coutinho M, et al. Atrophy is detectable within a 3-month period in untreated patients with active relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2003; 60(12): 1736-9.
- Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350):2018-25.
- Hauser SL, Fleischnick E, Weiner HL, Marcus D, Awdeh Z, Yunis EJ et al. Extended major histocompatibility complex haplotypes in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39(2 Pt 1): 275-7.
- Hawkins SA, Cullen C, Middleton D, Morrow JI. HLA antigens and multiple sclerosis in Northern Ireland. *Ir J Med Sci* 1990; 159(3): 68-70.
- Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS y Franklin GM. Neuropsychological Findings in Relapsing-Remitting and Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53(1): 103-10.

- Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
- Hermann BP, Wyler AR, Richey ET and Rea JM. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1987;28: 547-54.
- Higginson CI, Arnett PA, Voss WD. The ecological validity of clinical test of memory and attention in Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2000: 15(3) : 185-204.
- Hillary FG, Chiaravalloti ND, Ricker JH, Steffener J, Bly BM, Lange G, et al. An investigation of working memory rehearsal in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25 (7): 965-78.
- Hohol MJ, Guttmann CRG, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1018-25.
- Holst P and Vilkki J. Effect of frontomedial lesions on performance on the Stroop Test and word fluency tasks [resumen]. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 79.
- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Koelmel HW, Fernandez O, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1149-56.
- Honer WG, Hurwitz T, Li DKB, Palmer M y Paty DW. Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol* 1987; 44: 187-90.
- Hooper HE. *Hooper Visual Organization Test (VOT)*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1983.
- Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10(2): 303-5.
- Huber SJ, Bornstein RA, Rammohan KW, Christy JA, Chakeres DW y McGhee RB. Magnetic Resonance Imaging Correlates of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. *J Neuropsych Clin N* 1992; 4: 152-8.
- Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC, Chakeres DW, Clapp LE, Pakalnis A et al. Magnetic Resonance Imaging Correlates of Dementia in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 732-6.
- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, De Sonnevile LMJ, de Groot V, Reuling IEW y Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-9.

- IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277-85.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon Beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- Inglese M, Rovaris M, Giacomotti L, Mastronardo G, Comi G y Filippi M. Quantitative brain volumetric analysis from patients with multiple sclerosis: a follow-up study. *J Neurol Sci* 1999; 171: 8-10.
- Isaacs C, Li DBK, Genton M, Jardine C, Grochowski E, Palmer M, et al. Multiple Sclerosis: A serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 1988; 38: 1511-15.
- Ivnik RJ. Neuropsychological Stability in MS. *J Consult Clin Psychol* 1978b; 46(5): 913-923.
- Ivnik RJ. Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *J Clin Psychiatry* 1978a; 39 (4): 304-7; 311-2.
- Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, and Takamiya K. Cognitive function in MS and its relation to functional abilities. *Int J Neurosci* 1989 ; 48 (3-4): 219-223.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
- Jambor KL. Cognitive functioning in Multiple Sclerosis. *Br J Psychiatry* 1969; 115 (524): 765-775.
- Janculjak D, Mubrin Z, Brzovic Z, Brinar V, Barac B, Palic J. et al. Changes in short-term memory processis in patients with MS. *Eur J Neurol* 1999; 6(6) : 663-668.
- Janculjak D, Mubzin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with MS. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 221-7.
- Jennekens-Schinkel A, Laboyrie PM, Lanser JBK y van der Velde EA. Cognition in patients with multiple sclerosis. After four years. *J Neurol Sci* 1990c; 99: 229-47.

- Jennekens-Schinkel A, Lanser JBK, van der Velde EA y Sanders EACM. Performances of multiple sclerosis patients in tasks requiring language and visuoconstruction. Assessment of outpatients in quiescent disease stages. *J Neurol Sci* 1990b; 95: 89-103.
- Jennekens-Schinkel A, Sanders EACM y Lanser JBK y van der Velde EA. Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients Part II. Influence of task complexity. *J Neurol Sci* 1988; 85: 187-96.
- Jennekens-Schinkel A, van der Velde EA, Sanders EACM y Lanser JBK. Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1990a; 95: 311-25.
- Jernigan TL, Press GA and Hesselink JR. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. *Arch Neurol* 1990; 47: 27-32.
- Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 376-8.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50(3):701-8.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6(4):255-66.
- Jónsdóttir MK, Magnússon T y Kjartansson O. Pure alexia and word-meaning deafness in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 1473-4.
- Junqué C y Barroso J. *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis Psicología, 1994.
- Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20 (1): 98-106.
- Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol* 2002; 59(10): 1572-6.
- Kaplan EF, Goodglass H y Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea y Febiger, 1983.

- Kappos L, Polman CH, Pozzilli C, Thompson AJ, Beckmann K, the European Sstudy Group in interferon β -1b in secondary progressive Multiple Sclerosis, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFN β -1b in secondary-progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 1969-75.
- Kassubek J, Tumani H, Ecker D, Kurt A, Ludolph AC, Juengling FD. Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. *Neuroreport* 2003; 14 (32): 427-30.
- Kaye JA, DeCarli C, Luxenberg JS, Rapoport SI. The significance of age-related enlargement of the cerebral ventricles in healthy men and women measured by quantitative computed X-ray tomography. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(3): 225-31.
- Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002; 53: 285-302.
- Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yaldoo DT. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996; 47 (6): 1396-402.
- Kellner CH, Davenport Y, Post RM, Ross RJ. Rapidly cycling bipolar disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatr* 1984; 141(1): 112-3.
- Kesselring J y Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 180-3.
- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV y Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999, 122 (1): 17-26.
- Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43(12): 2632-7.
- Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG et al. Safety, tolerability and efficacy of orally administered Cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58(9): 1404-7.
- Killestein J, Uitdehaag BM, Polman CH. Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role?. *Drugs* 2004; 64 (1): 1-11.
- Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D y Li D. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 127-31.
- Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, Lublin FD, Panitch HS, Conway K, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13(5): 333-40.

- Knox HA. A scale based on the work at Ellis Island for estimating mental defect. *J Am Med Assoc* 1914; 62: 741-7.
- Korczyn AD, Nisipeanu P. Safety profile of copolymer 1: analysis of cumulative experience in the United States and Israel. *J Neurol* 1996; 243 (4 Suppl 1): S23-6.
- Kraus JA, Schutze C, Brokate B, Kroger B, Schwendemann G, Hildebrandt H. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol* 2005; 252(7): 808-13.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4):435-7.
- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63(9):1579-85.
- Krupp LB, Sliwinski M, Masur DM, Friedberg F & Coyle PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51 (7): 705-10.
- Kujala P, Portin R y Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-97.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 59: 77-82.
- Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117 (Pt 5): 1115-26.
- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996a; 141:79-86.
- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol Scand* 1996b; 93: 329-35.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1972; 48(1): 19-46.
- Kurtzke JF, Dean G, Botha DP. A method for estimating the age at immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970; 44(23): 663-9.
- Kurtzke JF, Hyllested K. Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology* 1988; 7(4): 190-227.

- Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51(2):110-57.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-52.
- Laatu S, Revonsuo A, Hämäläinen P, Ojanen V y Ruutiainen J. Visual object recognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 185: 77-88.
- Laissy JP, Patrux B, Duchateau C, Hannequin D, Hugonet P, Ait-Yahia H et al. Midsagittal MR Measurements of the Corpus Callosum in Healthy Subjects and Diseased Patients: A Prospective Survey. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 145-54.
- Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a induced depression and suicidal ideation in Multiple Sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2002; 60 (3-B): 721-4.
- Landró NI, Celins EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 217: 211-6.
- Langdon DW, Warrington EK. *Verbal and spatial reasoning test (VESPAR)*. East Sussex, UK: Lawrence Erlbaum, 1995.
- Lazeron RH, Rombouts SA, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(5): 549-55.
- Lazeron RM, Langdon DW, Filippi M, Van Waesberghe JH, Stevenson VL, Boringa JB et al. Neuropsychological impairment in Multiple Sclerosis patients: the role of (juxta) cortical lesion on FLAIR. *Mult Scler* 2000; 6(4) : 280-5.
- Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT and Thompson AJ. Interferon Beta-1a in primary progressive MS. An exploratory randomised, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44-51.
- Leo GJ y Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithin on memory loss in MS: report of a pilot study. *J Neuro Rehab* 1988; 2: 123-9.
- Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9: 565-72.
- Lewinson PM, Hoberman H, Teri L, Hautzinger M. An integrative theory of depression. En: Reiss S, Bootzin RR, eds. *Theoretical issues in behavior therapy*. San Diego, CA: Academic Press; 1985, p. 331-59.

- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, 3^a ed. Nueva York: Oxford University Press, 1995.
- Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46(2): 197-206.
- Li DKB, Zhao GJ, Paty DW and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group and the SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. MRI results. *Neurology* 2001; 56: 1505-13.
- Litvan I, Grafman J, Vendrell P y Martínez JM. Slowed Information Processing in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1988a; 45: 281-5.
- Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martínez JM, Junqué C, Vendrell JM et al. Multiple Memory Deficits in Patients with Multiple Sclerosis. Exploring the Working Memory System. *Arch Neurol* 1988b; 45: 607-10.
- Liu C, Edwards S, Gong Q, Roberts N y Blumhardt LD. Three dimensional MRI estimates of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 66: 323-30.
- Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI et al. Progressive cerebral atrophy in Multiple Sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996b; 119: 2009-19.
- Losseff NA, Webb SL, O’Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996a; 119: 701-8.
- Lublin F, Baier M, Cutter G, Bever C, Elfont R, Khan O et al. Results of the extension of a trial to assess longer term safety of combining interferon beta-1a and glatiramer acetate. *Neurology* 2002; 58 (suppl 3): A85.
- Lublin FD y Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
- Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW y Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: Report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-8.
- Lucchinetti CF, Bruck W, and Noseworthy J. Multiple Sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001 ; 14(3) : 259-269.

- Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6(3): 259-74.
- Luks TL, Goodkin DE, Nelson SJ, Majumdar S, Bacchetti P, Portnoy D et al. A longitudinal study of ventricular volume in early relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6(5): 332-7.
- Lutton JD, Winston R, Rodman TC. Multiple Sclerosis: Etiological mechanisms and future directions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229 (1): 12-20.
- Lycklama à Nijeholt GJ, van Walderveen MAA, Castelijns JA, van Waesberghe JHTM, Polman C, Scheltens P et al. Brain and spinal cord abnormalities in Multiple Sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687-97.
- Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, Chaunu MP, Benoit N, Widlöcher D et al. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Arch Neurol* 1986; 43: 1138-41.
- Madigand M, Oger JJ, Fauchet R, Sabouraud O, Genetet B. HLA profiles in multiple sclerosis suggest two forms of disease and the existence of protective haplotypes. *J Neurol Sci* 1982; 53(3): 519-29.
- Mallada J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Rev Neurol* 1999; 29 (9): 864-7.
- Maor Y, Olmer L y Mozes B. The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients. The role of depression. *Mult Scler* 2001; 7: 131-5.
- Mapelli G, Ramelli E. Manic syndrome associated with multiple sclerosis: secondary mania?. *Acta Psychiatr Belg* 1981; 81(4): 337-49.
- Mariani C, Farina E, Cappa SF, Anzola GP, Faglia L, Bevilacqua L et al. Neuropsychological assessment in Multiple Sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1991; 238: 395-400.
- Marié RM, Defer GL. Memory and executive functions in multiple sclerosis: preliminary findings with a cognitive battery. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157(4): 402-8.
- Matthews CG, Cleeland CS, Hopper CL. Neuropsychological patterns in multiple sclerosis. *Dis Nerv Syst* 1970; 31(3): 161-70.
- Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41(8): 1251-6.

- Mattioli F, Cappa SF, Cominelli C, Capra R, Marcianoc N, Gasparotti R. Serial study of neuropsychological performance and gadolinium-enhanced MRI in MS. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 465-8.
- Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A et al. Neuropsychological assessment in Multiple Sclerosis: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 124-8.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- McDonald WI, Miller DH, Barnes D. The pathological evolution of multiple sclerosis. *Neuropath Appl Neuro* 1992; 18(4): 319-34.
- McDonald WI, Ron MA. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philos T Roy Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354(1390):1615-22.
- McDonald WI. The mystery of the origin of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 113-23.
- McDonald WI. The pathological and clinical dynamics of multiple sclerosis. *J Neuropath Exp Neur* 1994; 53(4): 338-43.
- McFarland HF, Frank JA, Albert PS, Smith ME, Martin R, Harris JO et al. Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992; 32(6): 758-66.
- McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol* 1991; 30: 333-48.
- McIvor GP, Riklan M, Reznikoff M. Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions, and perceived social support. *J Clin Psychol* 1984; 40(4): 1028-33.
- Medaer R, De Smedt L, Swerts M, Geutjens J. Use of rating scales to reflect cognitive and mental functioning in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984;101 (Suppl): 65-7.
- Meyer-Rienecker HJ, Wegener S, Hitzschke B, Richter KV. Multiple sclerosis--relation between HLA haplotype A25, B18 and disease progression. *Acta Neurol Scand* 1982; 66(6):709-12.

- Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(3): 848-53.
- Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Kolson DL, Mannon LJ et al. Isolated U-fiber involvement in MS. Preliminary observations. *Neurology* 1998; 50: 1301-6.
- Millefiorini E, Padovani A, Pozzilli C, Loredi C, Bastianello S, Buttinelli C, et al. Depression in the early phase of MS: influence of functional disability, cognitive impairment and brain abnormalities. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 354-8.
- Miller AE. Clinical features. En: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker, 1990, 169-186.
- Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988; 111 (Pt 4): 927-39.
- Miller DH. Multiple sclerosis: use of MRI in evaluating new therapies. *Semin Neurol* 1998; 18(3): 317-25.
- Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963;9:90-100.
- Minden SL y Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990;47(1): 98-104.
- Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E y Reich P. Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12 (4): 566-86.
- Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiat* 1987; 9(6): 426-34.
- Minden SL, Orav J, Schildkraut JJ. Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38(10): 1631-4.
- Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): S160-7.
- Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N y Van Der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997c; 3: 254-8.
- Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1081-6.
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *J Behav Med* 1997a; 20(4): 407-14.

- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA y Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon Beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997b; 54: 531-3.
- Mohr DC, Likosky W, Boudewyn AC, Marietta P, Dwyer P, Van Der Wende J et al. Side effect profile and adherence to in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a. *Mult Scler* 1998; 4: 487-9.
- Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, Van Der Wende J, Boudewyn AC, Goodkin DE. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999; 56 (10): 1263-5.
- Möller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H y Sonntag A. Correlates of Cognitive impairment and depressive mood disorder in Multiple Sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 117-21.
- Molyneux PD, Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Barkhof F, Filippi M et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2256-63.
- Moreau T, Blanc S, Riche G, Nony P, Confavreux C. A pilot safety and tolerability study of interferon beta 1a in combination with azathioprine in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56 (suppl 3): A353.
- Moriarty DM, Blackshaw AJ, Talbot PR, Griffiths HL, Snowden JS, Hillier VF, et al. Memory dysfunction in Multiple Sclerosis Corresponds to Juxtacortical Lesion Load on Fast Fluid-Attenuated Inversion-Recovery MR Images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1956-62.
- Mountain MA and Snow WG. Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal pathology: A review. *Clin Neuropsychol* 1993; 7(1): 108-18.
- Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 1996; 46 (2): 552-4.
- Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, Patel HA, Woodroffe MN, Hayes GM, et al. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain* 1991; 114 (Pt 2): 1013-23.
- Nocentini U, Rossini PM, Carlesimo GA, Graceffa A, Grasso MG, Lupoi D et al. Patterns of Cognitive Impairment in Secondary Progressive Stable Phase of Multiple Sclerosis: Correlations with MRI findings. *Eur Neurol* 2001; 45: 11-18.
- Noseworthy JH, Gold R y Hartung HP. Treatment of multiple sclerosis: recent trials and future perspectives. *Curr Opin Neurol* 1999; 12 (3): 279-93.

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, and Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000 ; 343(13): 938-52.
- Noy S, Achiron A, Gabbay U, Barak Y, Rotstein Z, Laor N et al. A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Compr Psychiat* 1995; 36(5): 390-5.
- Nyenhuis DL, Luchetta T, Yamamoto C, Terrien A, Bernardin L, Rao SM, et al. The development, standardisation and initial validation of the Chicago Multiscale Depression Inventory. *J Pers Assess* 1998; 70: 386-401.
- Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, Luchetta T, Bernardin L y Garron DC. Mood disturbance versus others symptoms of depression in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1 (3): 291-6.
- O'Riordan JI, Gawne Cain M, Coles A, Wang L, Compston DAS, Tofts P et al. T1 hypointense lesion load in secondary progressive multiple sclerosis: a comparison of pre versus post contrast loads and of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation. *Mult Scler* 1998; 4: 408-12.
- Oksenberg JR, Hauser SL. New insights into the immunogenetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1997; 10(3):181-5.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 19: 97-113.
- Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S, Moller E, et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(18): 7113-7.
- Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(2): 191-7.
- Olivares T. *Neuropsicología de la esclerosis múltiple. Estudio del patrón de afectación en fases tempranas*. [Tesis Doctoral]. Universidad de La Laguna, 1996.
- Oliveri RL, Sibilía G, Valentino P, Russo C, Romeo N, Quattrone A. Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(6): 366-9.
- Öztekín N y Öztekín MF. An open-label trial comparing the effects of IFN-beta 1a (Rebif), (Avonex), and IFN-beta 1b (Betaferon) on the relapse rate, lesion load on MRI and disease progression in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Results of 24 months of therapy. *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S96: Abstract P312.

- Paivio A, Yuille JC y Madigan SA. Concreteness, imagery and meaningfulness values for 925 nouns. *J Exp Psychol Monographs*, 1968; 76 (1, Pt.2): 1-25.
- Pakdaman H. Response to beta-interferon in Iranian Multiple Sclerosis patients. *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S54: Abstract P146.
- Pakenham KI. Adjustment to multiple sclerosis: application of a stress and coping model. *Health Psychol* 1999; 18(4): 383-92.
- Pan JW, Krupp LB, Elkins LE, Coyle PK. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 2001; 8(3): 155-60.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P et al. Randomized, comparative study of interferon β -1a treatment regimens in Multiple Sclerosis. The evidence trial. *Neurology* 2002; 59: 1496-506.
- Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with "black holes", disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci* 2000; 174: 85-91.
- Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, Tomassini V, Gasperini C, Fiorelli M et al. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 645-55.
- Parks RW, Loewenstein DA, Dodrill KL, Barker B, Yoshii F, Chang JY et al. Cerebral metabolic effects of a verbal fluency test: a PET scan study. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10:565-75.
- Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003; 126(Pt 12): 2750-60.
- Patten SB y Metz LM. Depression in Multiple Sclerosis. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 286-92.
- Patten SB y Metz LM. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7 (4): 243-8.
- Patten SB y Metz LM. Interferon Beta-1a and depression in secondary progressive MS: Data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002; 59: 744-6.
- Patten SB. Psychopharmacology for the Clinician. *Psychopharmacologie pratique. J Psychiatr Neurosci* 2001; 26(1): 66.
- Patti F, Di Stefano M, De Pascalis D, Ciancio MR, De Bernardis E, Nicoletti F, et al. May there exist specific MRI findings predictive of dementia in multiple sclerosis patients?. *Funct Neurol* 1995; 10(2): 83-90.

- Patti F, Failla G, Ciancio MR, L'Episcopo MR y Reggio A. Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *Eur J Neurol* 1998; 5: 288-6.
- Paty DW, Li DK, Oger JJ, Kastrukoff L, Koopmans R, Tanton E, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S95-6.
- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38 (2): 180-5.
- Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C y Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 433-9.
- Paulesu E, Perani D, Fazio F, Comi G, Pozzilli C, Martinelli V et al. Functional basis of memory impairments in multiple sclerosis: A [¹⁸F]FDG PET study. *Neuroimage* 1996; 4: 87-96.
- Pelletier J, Habib M, Brouchon M, Poncet M, Lyon-Caen O, Salamon G et al. Interhemispheric transfer in multiple sclerosis. Morphofunctional correlations. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148(11): 672-9.
- Pelletier J, Habib M, Lyon-Caen O, Salamon G, Poncet M, Khalil R. Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(10): 1077-82.
- Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttman CRG, Salamon G et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 105-11.
- Pepper CM, Krupp LB, Friedberg F, Doscher C, Coyle PK. A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and major depression. *J Neuropsych Clin N* 1993; 5(2): 200-5.
- Perret E. The left frontal lobe of man and the supresión of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 1974; 12: 323-30.
- Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2002; 95(2):165-74.
- Peselow ED, Fieve RR, Deutsch SI, Kaufman M. Coexistent manic symptoms and multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1981; 22(9): 824-5.
- Petrides ME, Alivisatos B, Meyer E and Evans AC. Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 878-82.

- Petro DJ, Ellenberger Jr C. Treatment of human spasticity with delta 9-Tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21 (8-9 suppl): 4135-65.
- Peysen JM y Poser CM. Neuropsychological correlates of Multiple Sclerosis. En Filskov SB y Boll TJ (eds). *Handbook of Clinical Neuropsychology*. Vol 2. John Wiley & Sons, 1986.
- Peysen JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980; 37(9): 577-9.
- Peysen JM, Rao SM, LaRocca NG y Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 94-7.
- Phillips MD, Grossman RI, Miki Y, Wei L, Kolson DL, van Buchem MA et al. Comparison of T2 Lesion Volume and Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis and of Atrophy and Measures of Lesion Burden in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1055-60.
- Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; 74(7): 878-85.
- Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon β -1b. *Neurology* 1996; 47: 1463-8.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840-6.
- Porcel J, Barrios M, Borràs C y Guàrdia J. La memoria en Esclerosis Múltiple: revisión sobre aspectos de rendimiento y relación con variables clínicas y de neuroimagen. *Rev Neurol* 1998; 27(160): 1034-42.
- Poser CM y Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103: 1-11.
- Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106(3): 147-58.
- Poser CM, Brinar VV. The symptomatic treatment of MS. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 231-5.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3): 227-31.

- Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl 2:S180-93.
- Pozzilli C, Bastianello S, Padovani A, et al. Anterior corpus callosum atrophy and verbal fluency in multiple sclerosis. *Cortex* 1991b; 27: 441-5.
- Pozzilli C, Fieschi C, Perani D, Paulesu E, Comi G, Bastianello S et al. Relationship between corpus callosum atrophy and cerebral metabolic asymmetries in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1992; 112: 51-7.
- Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, Pantano P, Incoccia C, Bastianello S, et al. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991a; 54: 110-5.
- Prieto JM y Lema M. Interferón Beta en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 36(10): 980-90.
- Prineas J. Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. *Hum Pathol* 1975; 6(5):531-54.
- Prineas JW y Connell F. The fine structure of chronically active multiple sclerosis plaques. *Neurology* 1978; 28(9 Pt 2): 68-75.
- Prineas JW, Raine CS. Electron microscopy and immunoperoxidase studies of early multiple sclerosis lesions. *Neurology* 1976; 26 (6): 29-32.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon- β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of interferon- β -1a in relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Clinical results. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
- Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F y Danni M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 156-62.
- Pugliatti M, Sotgin S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182-91.
- Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49(4): 1105-10.
- Purba JS, Raadsheer FC, Hofman MA, Ravid R, Polman CH, Kamphorst W et al. Increased number of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with multiple sclerosis. *Neuroendocrinology* 1995; 62(1): 62-70.

- Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986; 109 (Pt 4): 585-97.
- Rabins PV. Euphoria in Multiple Sclerosis. En Rao SM (ed). *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis*. New York: Oxford University Press, 1990.
- Randolph JJ, Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Schuschu KR, MacDonald JW et al. FLAIR lesion volume in multiple sclerosis: relation to processing speed and verbal memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11(2): 205-9.
- Rao SM, Bernardin L, Leo GJ, Ellington L, Ryan SB, Burg LS. Cerebral Disconnection in Multiple Sclerosis. Relationship to Atrophy of the Corpus Callosum. *Arch Neurol* 1989d; 46: 918-20.
- Rao SM, Glatt S, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Rhodes AM, et al. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol* 1985; 42(7): 678-82.
- Rao SM, Hammeke TA and Speech TJ. Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55 (2): 263-5.
- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO and Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625-31.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991a; 41: 685-91.
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991b; 41(5):692-6.
- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St.Aubin-Faubert P y Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989c; 39: 161-6.
- Rao SM, Leo GJ, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989b; 11 (5): 699-712.
- Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch Neurol* 1993; 50(6): 658-62.
- Rao SM, St Aubin-Faubert P y Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989a; 11 (4): 471-7.

- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-20.
- Rao SM. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: a Critical Review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8 (5): 503-42.
- Raven JC. *Advanced Progressive Matrices, Set 1. Manual*. London: H.K. Lewis, 1958.
- Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, Mitsumori T, Lapiere Y, Arnold DL, et al. Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002; 125(Pt 12): 2646-57.
- Reder AT, Lowy MT, Meltzer HY, Antel JP. Dexamethasone suppression test abnormalities in multiple sclerosis: relation to ACTH therapy. *Neurology* 1987; 37(5): 849-53.
- Reder AT, Makowiec RL, Lowy MT. Adrenal size is increased in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51(2): 151-4.
- Reischies FM, Baum K, Brau H, Hedde JP, Schwindt G. Cerebral magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. Relation to disturbance of affect, drive, and cognition. *Arch Neurol* 1988; 45(10): 1114-6.
- Reitan RM y Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press, 1985.
- Reitan RM, Reed JC, Dyken ML. Cognitive, psychomotor, and motor correlates of multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1971; 153(3): 218-24.
- Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117 (Pt 4): 759-65.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- Rice G, Kremenutzky M, Cottrell D, Baskerville J y Ebers G. Observations from the natural history cohort of London, Ontario. En: Filippi M y Comi G, eds. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Milano: Springer, 2002.
- Ritvo PG, Fisk JD, Archibald CJ, Murray TJ, Field C. Psychosocial and neurological predictors of mental health in multiple sclerosis patients. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 467-72.
- Rivera VM. Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001; 32: 285-8.

- Rocca MA, Falini A, Colombo B, Scotti G, Comi G, Filippi M. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002; 51(3): 330-9.
- Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapesa DM, Falini A, Colombo B, Mascalchi M, et al. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 19(4): 1770-7.
- Ron MA y Feinstein A. Multiple sclerosis and the mind. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 1-3.
- Ron MA y Logsdail SJ. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychol Med* 1989; 19(4): 887-95.
- Ron MA, Callanan MM y Warrington EK. Cognitive abnormalities in MS: a psychometric and MRI study. *Psychol Med* 1991; 21: 59-68.
- Rovaris M, Comi G, Ladkani D, Wolinsky JS, Filippi M, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 75-81.
- Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis. Effect of Glatiramer acetate and implications. *Brain* 2001; 124: 1803-1812.
- Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-8.
- Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F et al. Cortical/Subcortical Disease Burden and Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-8.
- Rovira A, Alonso J, Cucurella G, Nos C, Tintoré M, Pedraza S et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T₁-weighted and magnetization-transfer MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1939-45.
- Rovira A. Resonancia Magnética en el diagnóstico y manejo de la esclerosis múltiple. *Neurología* 2000; 15(7): 288-302.
- Rudick R y Cohen J. Multiple Sclerosis or masquerade: accurate diagnosis for early treatment. *AAN Direct* 1999; 8-12.

- Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42(3): 379-82.
- Rudick RA, Fisher E, Lee J-C, Simon J, Jacobs L, y el Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Neurology* 1999a; 53: 1698-704.
- Rudick RA. Disease-Modifying Drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Arch Neurol* 1999b; 56: 1079-84.
- Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settipani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003; 108(5): 323-6.
- Runge VM, Price AC, Kirshner HS, Allen JH, Partain CL, James AE Jr. The evaluation of multiple sclerosis by magnetic resonance imaging. *Radiographics* 1986; 6(2): 203-12.
- Ryan L, Clark CM, Klonoff H, Li D y Paty D. Patterns of Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and their Relationship to Neuropathology on Magnetic Resonance Images. *Neuropsychology* 1996; 10 (2): 176-93.
- Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, Koudriavtseva T, Padovani A, Millefiorini E et al. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39(11): 970-5.
- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993a; 33(3):281-5.
- Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29(3): 533-41.
- Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993b; 20(1):17-29.
- Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41(8):1193-6.
- Sadovnick AD. The genetics of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104 (3): 199-202.

- Sailer M, Heinze HJ, Schoenfeld MA, Hauser U, Smid HG. Amantadine influences Cognitive Processing in patients with Multiple Sclerosis. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 28-37.
- Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ y Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol* 2001; 8:37-42.
- Sala JB, Rämä P, Courtney SM. Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia* 2003; 41: 341-56.
- Salama HH, Kolar OJ, Zang YC, Zhang J. Effects of combination therapy of beta-interferon 1a and prednisone on serum immunologic markers in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(1): 28-31.
- Sánchez MP, Olivares T, Nieto A, Hernández MA, Barroso J. Esclerosis Múltiple y Depresión. *Rev Neurol* 2004; 38(6): 524-9.
- Sanfilipo MP, Benedict RH, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage* 2005; 26(4):1068-77.
- Sass KJ, Sass A, Westerveld M, Lencz T, Novelly Ra, Kim JH et al. Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: Dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 662-72.
- Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(10): 1208-14.
- Scarrabeloti M, Carroll M. Memory dissociation and metamemory in Multiple Sclerosis. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1335-50.
- Schiffer RB, Babigian HM. Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. *Arch Neurol* 1984; 41(10): 1067-9.
- Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatr* 1986; 143(1): 94-5.
- Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64: 492-8.

- Schreiber K, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Wagner A, Blinkenberg M, Svarer C et al. Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 24-30.
- Schuhfried G. *Vienna Reaction Unit* (manual). Austria: Schuhfried Ges.m.b.H., 1992.
- Schuller E, Govaerts A. First results of immunotherapy with immunoglobulin G in multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 1983; 22(3): 205-12.
- Schultheis MT, Garay E y DeLuca J. The influence of cognitive impairments on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 1089-94.
- Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F et al. Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis: report by the panel of the evaluation of experimental trials of therapy in MS. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 552-68.
- Schwid SR y Bever CT. The cost of delaying treatment in multiple sclerosis. What is lost is not regained. *Neurology* 2001; 56:1620.
- Seijo-Martínez M, Amigo MC, Arias M, et al. Experience of interferon beta (IFN- β) treatment in relapsing-remitting (RR) and secondary progressive (SP) Multiple Sclerosis in Galicia (Spain). *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S54: Abstract P144.
- Selby MJ, Ling N, Williams JM y Dawson A. Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple esclerosis. *Percept Motor Skill* 1998; 86: 1099-106.
- Simon JH, Holtas SL, Schiffer RB, Rudick RA, Herndon RM, Kido DK, et al. Corpus callosum and subcallosal-periventricular lesions in multiple sclerosis: detection with MR. *Radiology* 1986; 160(2): 363-7.
- Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43(1): 79-87.
- Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53:139-48.
- Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. MSGRG trial of interferon B-1a. *Neurology* 2000; 55:185-92.
- Simon JH, Schiffer RB, Rudick RA y Herndon RM. Quantitative Determination of MS induced corpus callosum atrophy in vivo using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 8: 599-604.

- Smith A. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (Revised)*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1982.
- Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW, Kulig BM, van Loenen AC & Polman CH. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology* 1994; 44: 1701-1705.
- Söderström M. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3):223-7.
- Sohlberg MM and Mateer M. *Introduction to cognitive rehabilitation*. Nueva York: Guilford Press, 1989; 90.
- Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50(5): 1273-81.
- Sorensen PS. Intravenous immunoglobulin G therapy: effects of acute and chronic treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1(6): 349-52.
- SPECTRIMS Study Group: Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon- β -1a in MS. Randomized controlled trial of interferon β -1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-504.
- Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M et al. Regional Magnetic Resonance Imaging Lesion Burden and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. A longitudinal Study. *Arch Neurol* 2001; 58:115-21.
- Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, et al. Cognitive function and Fmri in patients with Multiple Sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 125 (Pt6): 1275-82.
- Steiner I, Nisipianu P, Wirguin I. Infection and the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1(3): 271-6.
- Stenager E, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of psychiatric admissions to onset of initial symptoms. *Acta Neurol Scand* 1988; 77(5): 414-7.
- Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci* 1994; 15(2): 97-101.
- Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55(7): 542-5.
- Sternberg S. High speed scanning in human memory. *Science* 1966; 153: 652-4.

- Stone LA, Smith ME, Albert PS, Bash CN, Maloni H, Frank JA et al. Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship to course, gender, and age. *Neurology* 1995; 45(6): 1122-6.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18:643-62.
- Surridge D. An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Brit J Psychiat* 1969; 115(524):749-64.
- Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Infectious agents and Multiple Sclerosis- are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved?. *J Neuroimmunol* 2003; 136: 1-8.
- Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Mayer AR, Cohen RA. Functional Magnetic Resonance Imaging of Working Memory among multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging* 2004; 14: 150-7.
- Swirsky-Sacchetti T, Field HL, Mitchell DR, Seward J, Lublin FD, Knobler RL, et al. The sensitivity of the Mini-Mental State Exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. *J Clin Psychol* 1992a; 48(6): 779-86.
- Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R et al. Neuropsychological and structural brain lesions in MS: a regional analysis. *Neurology* 1992b; 42: 1291-5.
- The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon- β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group; and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47(6):831-5.
- Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M et al. Primary Progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-96.
- Thornton AE, Raz N. Memory Impairment in Multiple Sclerosis: A Quantitative Review. *Neuropsychology* 1997; 11(3): 357-66.
- Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DA et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996; 119 (Pt 3): 709-14.

- Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(4): 702-6.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S and Bo L. Axonal transection in the lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 (5) : 278-285.
- Trojano M, Paolicelli D, Signori M, et al. Predictors of efficacy of interferon beta treatment in relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS): results from a post-marketing surveillance study. *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S55. Abstract P149.
- Tröster AI, Fields JA, Testa JA, Paul RH, Blanco CR, Hames KA et al. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia* 1998; 36 (4): 295-304.
- Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP and Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* 1998; 36: 499-504.
- Truyen L, Barkhof F, Tas M, Van Walderveen MA, Frequin ST, Hommes OR, et al. Specific power calculations for magnetic resonance imaging (MRI) in monitoring active relapsing-remitting multiple sclerosis (MS): implications for phase II therapeutic trials. *Mult Scler* 1997; 2(6): 283-90.
- Truyen L, van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T₁ spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-76.
- Tsolaki M, Drevelegas A, Karachristianou S, Kapinas K, Divanoglou D and Routsonis K. Correlation of dementia, neuropsychological and MRI findings in multiple sclerosis. *Dementia* 1994; 5 (1): 48-52.
- Turner B, Lin X, Calmon G, Roberts N, Blumhardt LD. Cerebral atrophy and disability in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis over four years. *Mult Scler* 2003; 9(1): 21-7.
- Turner B, Ramli N, Blumhardt LD y Jaspan T. Ventricular enlargement in multiple sclerosis: a comparison of three-dimensional and linear MRI estimates. *Neuroradiology* 2001; 43: 608-14.
- Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987; 7(1):39-50.

- Uría DF. HLA y esclerosis múltiple. Estudios en la población española. *Rev Neurol* 2000; 31: 1066-70.
- Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, Polansky M, Miki Y, Heyning FH et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998; 50: 1609-17.
- Van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Doooms G, Lissoir F, Carton H, et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2001; 101(4):210-6.
- Van den Burg W, Van Zomeren AH, Minderhoud JM, Prange AJA y Meijer NSA. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987; 44: 494-501.
- Van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA, Castelijns JA, Scheltens P, Lycklama à Nijeholt GJ, Polman CH et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 675-83.
- Van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH, Tobi H, Frequin ST, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45(9): 1684-90.
- Van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50(5): 1282-8.
- Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon Beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2003; 25: 105-18.
- Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J y Grafman J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* 1995; 33:341-52.
- Verger C. *Consecuencias neuropsicológicas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos infantiles y su relación con las lesiones cerebrales en Resonancia Magnética* [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona, 1998.
- Vitkovitch M, Bishop S, Dancey C, Richards A. Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1570-6.
- Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Nachtergaele S, Ketelaer P, Charlier M et al. Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler* 2000;6:241-54.

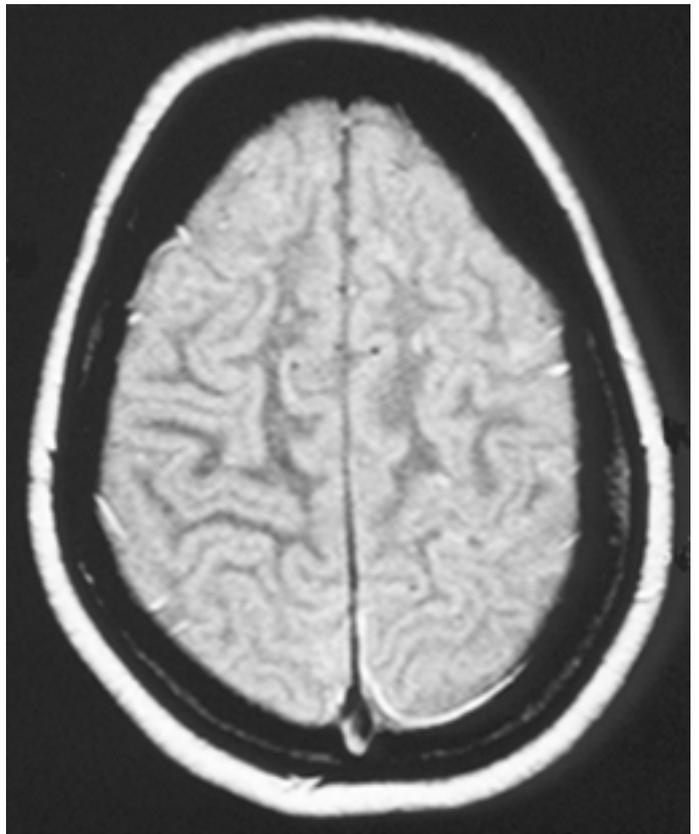
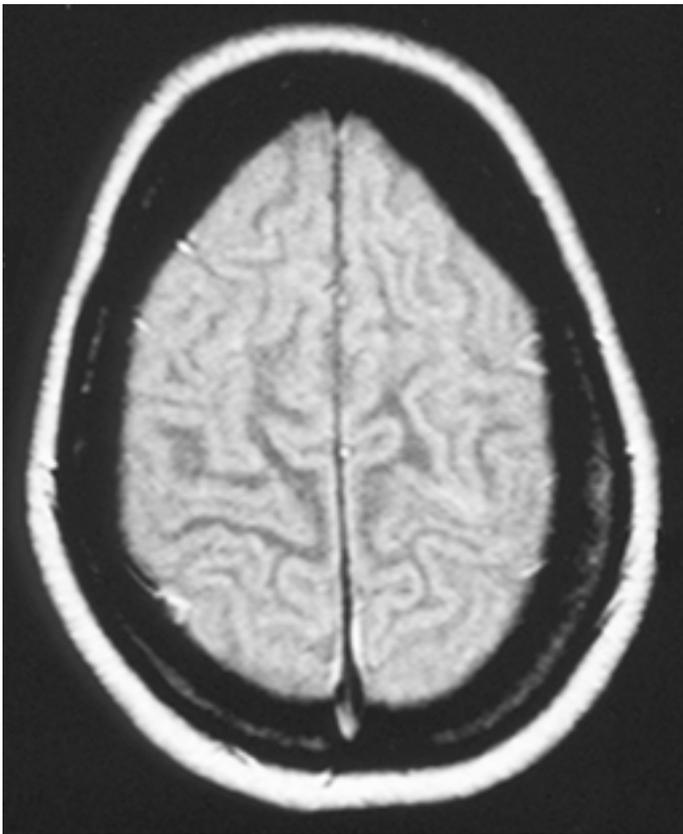
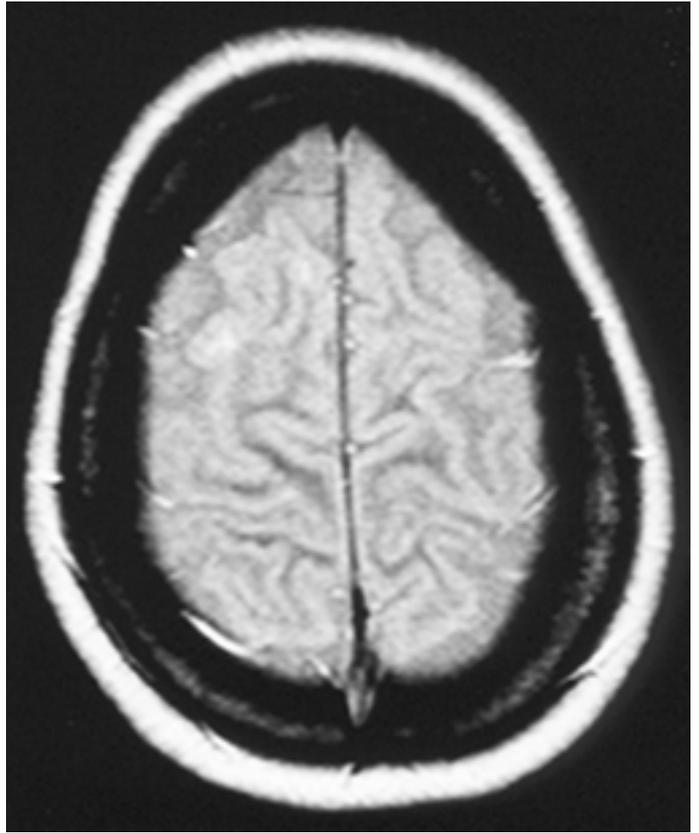
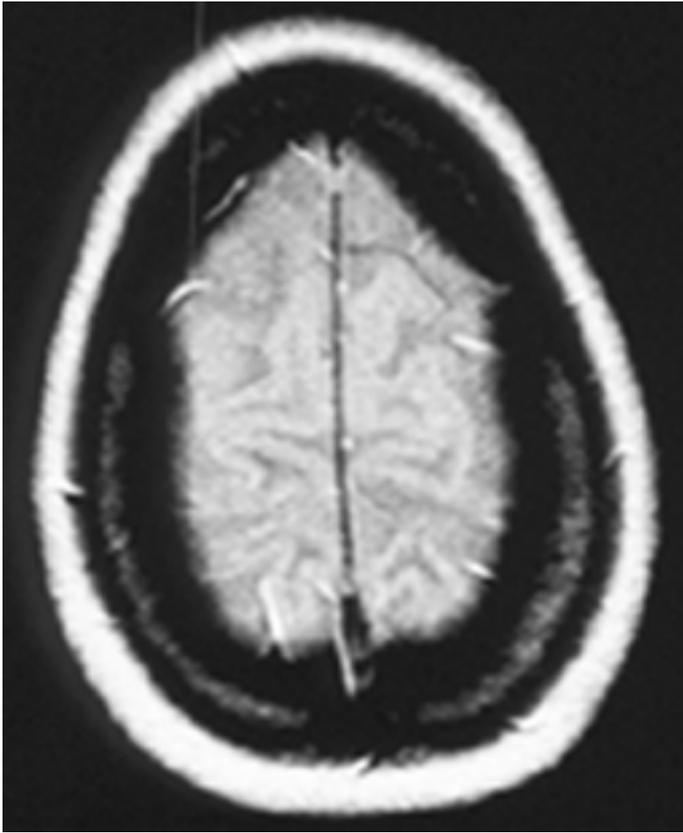
- Voss WD, Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ, Campos MD, Dyck DG. Contributing factors to depressed mood in MS. *Arch Clin Neuropsych* 2002; 17: 103-15.
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17(1): 21-9.
- Warrington EK, James M and Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument. *Neuropsychologia* 1986; 24: 223-39.
- Wechsler D. *WAIS-R manual*. Nueva York: The Psychological Corporation, 1981.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale Revise-manual*. Nueva York: Psychological Corporation, 1987.
- Weiner HL, Guttmann CRG, Khoury SJ, Orav EJ, Hohol MJ, Kikinis R et al. Serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: correlation with attacks, disability and disease stage. *J Neuroimmunol* 2000; 104: 164-73.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989b; 112 (Pt 6):1419-28.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989a; 112 (Pt 1):133-46.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991b; 114 (Pt 2):1057-67.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991a; 114 (Pt 2):1045-56.
- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13(1):119-46.
- Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW y Goodman AD. Neuropsychological status in Multiple Sclerosis after treatment with Glatiramer. *Arch Neurol* 1999; 56: 319-24.
- Wiendl H y Kieseier BC. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: an update on recent and ongoing trials and future strategies. *Expert Opin Inv Drug* 2003; 12(4): 689-712.

- Willoughby EW, Grochowski E, Li DK, Oger J, Kastrukoff LF, Paty DW. Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: a second prospective study in relapsing patients. *Ann Neurol* 1989; 25(1): 43-9.
- Wishart H y Sharpe D. Neuropsychological aspects of Multiple Sclerosis: A quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19 (6): 810-24.
- Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR et al. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234-8.
- Wishart HA, Strauss E, Hunter M y Moll A. Interhemispheric Transfer in Multiple Sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17 (6): 937-40.
- Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP, and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis study group and the MRI Analysis Center. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Mult Scler* 2001; 7: 33-41.
- Wolinsky JS; PROMiSe Study Group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206(2): 145-52.
- Ying C, Zang Q, Hong J, Robinson RR, Li S, Rivera VM, et al. Immune regulatory properties and interactions of copolymer-1 and beta-interferon 1a in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60 (suppl 1): A394.
- Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51(3): 682-9.
- Young AC, Saunders J, Ponsford JR. Mental change as an early feature of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1976; 39 (10): 1008-13.
- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338(8774): 1051-5.
- Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in Multiple Sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsych* 2000; 15: 115-36.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
- Zivadinov R, Bagnato F, Nasuelli D, Bastianello S, Bratina A, Locatelli L, et al. Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223(2): 185-93.

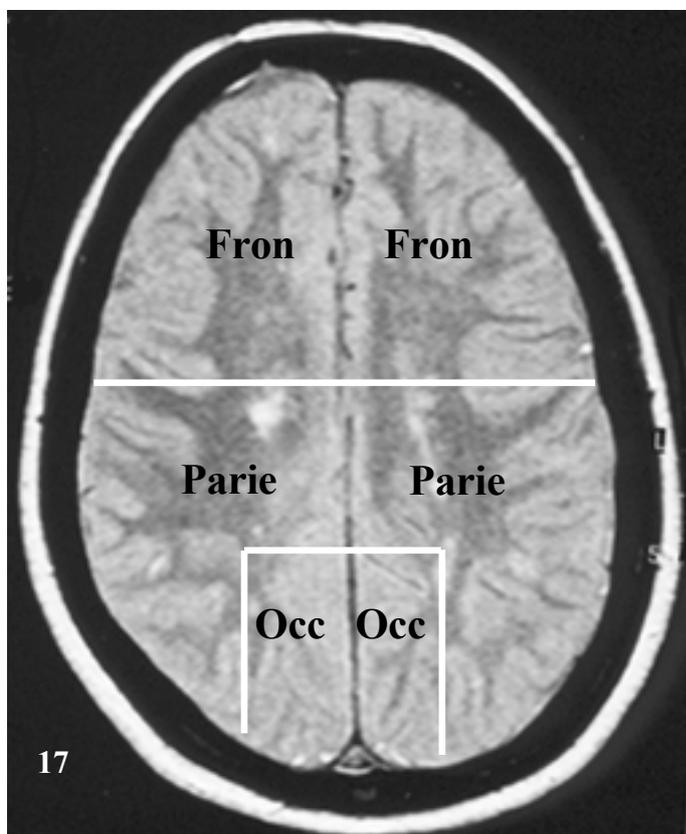
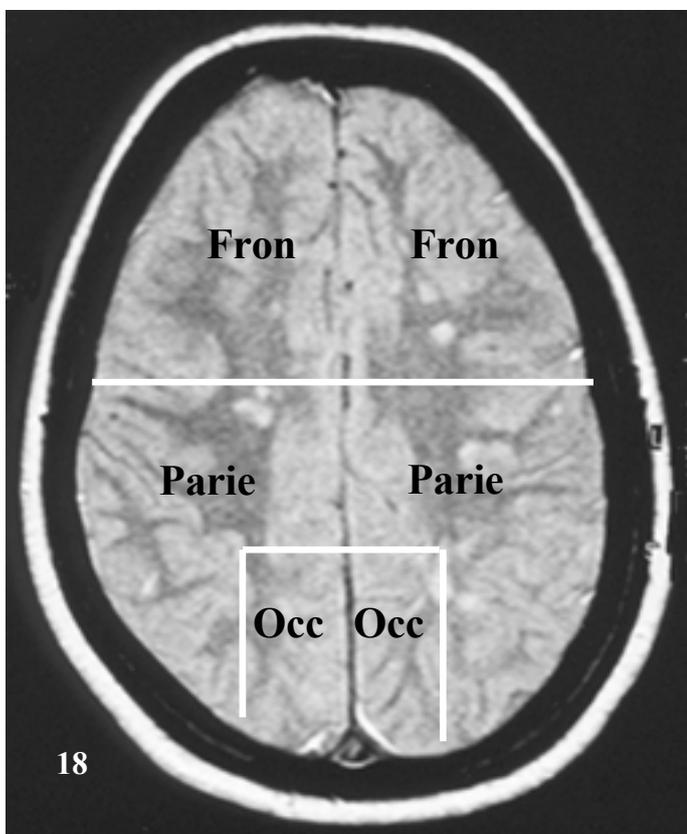
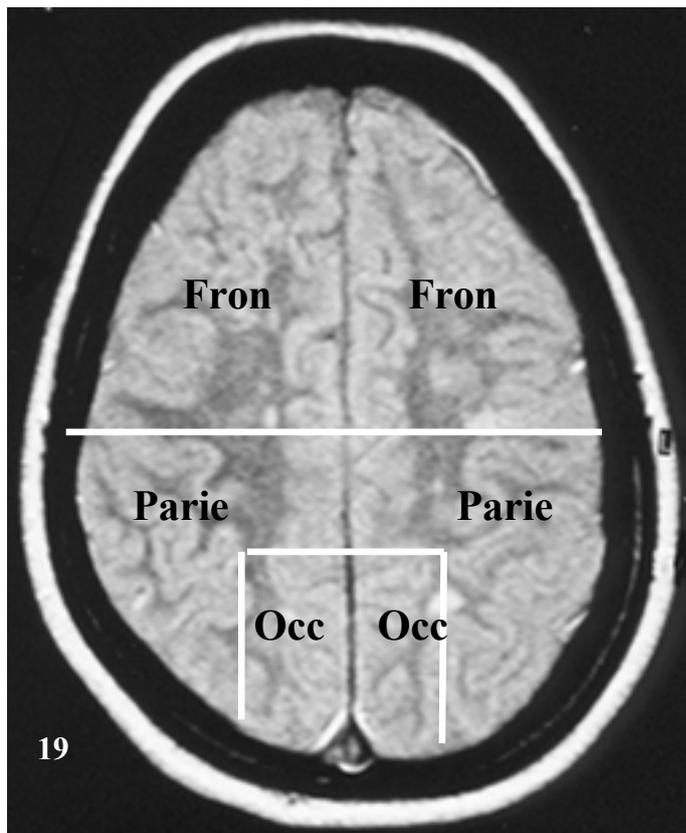
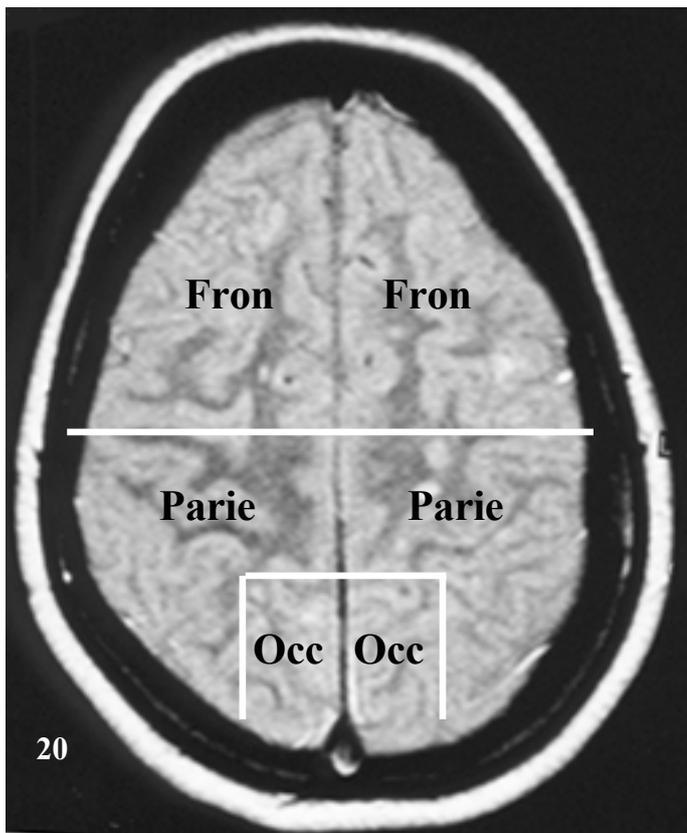
- Zivadinov R, De Masi R, Nasuelli D, Monti Bragadin L, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS et al. MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001b; 43: 272-8.
- Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Monti Bragadin L, Tommasi MA et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001a; 70: 773-80.
- Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999; 5(6):418-27.
- Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Ukmar M, Bratina A, Tommasi MA et al. Depressive Symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002;9:491-496.

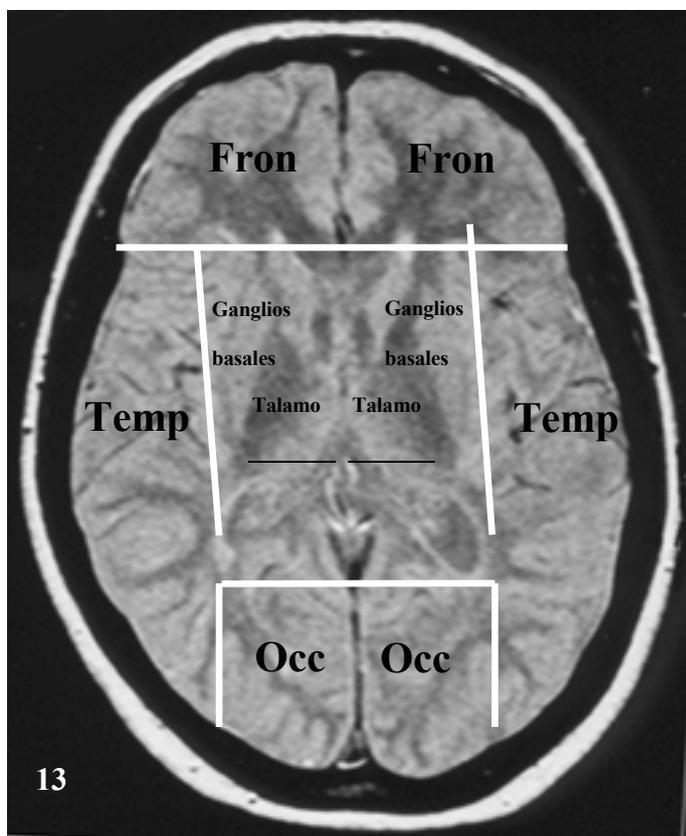
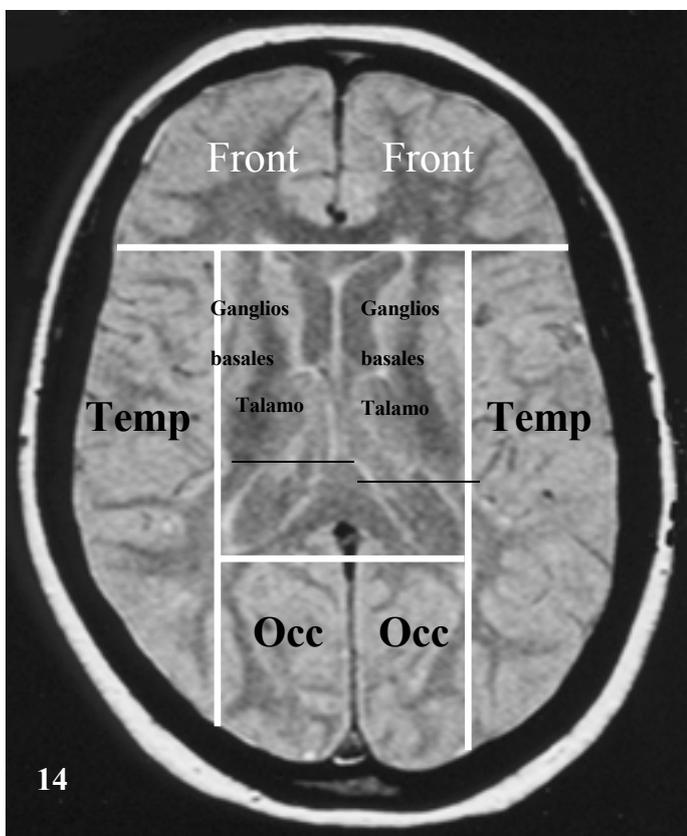
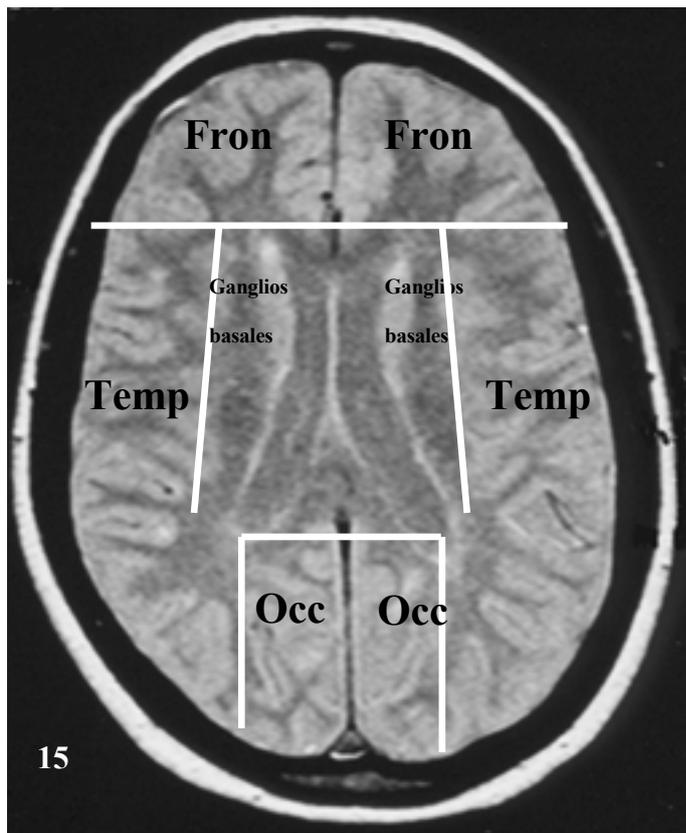
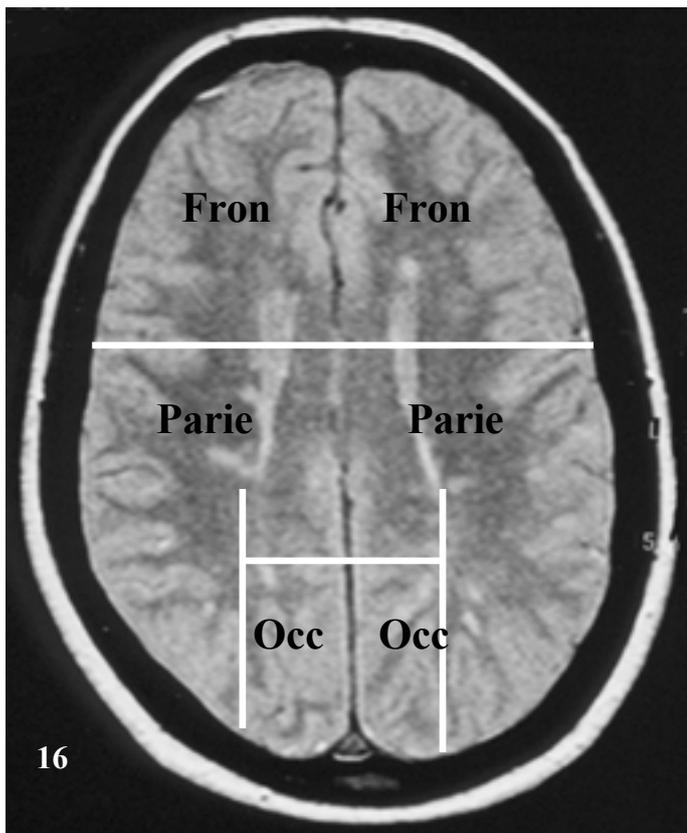
V. ANEXOS

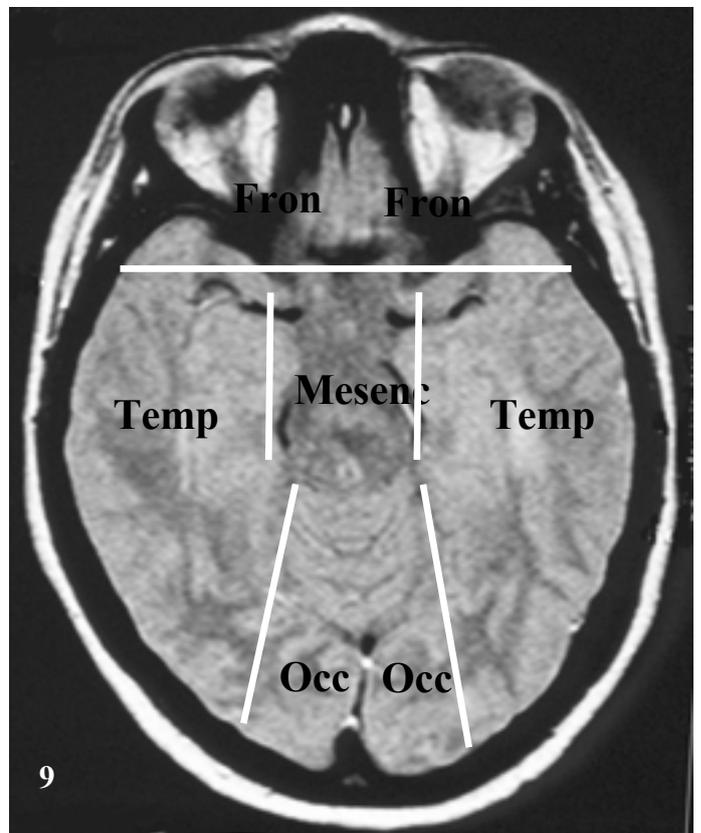
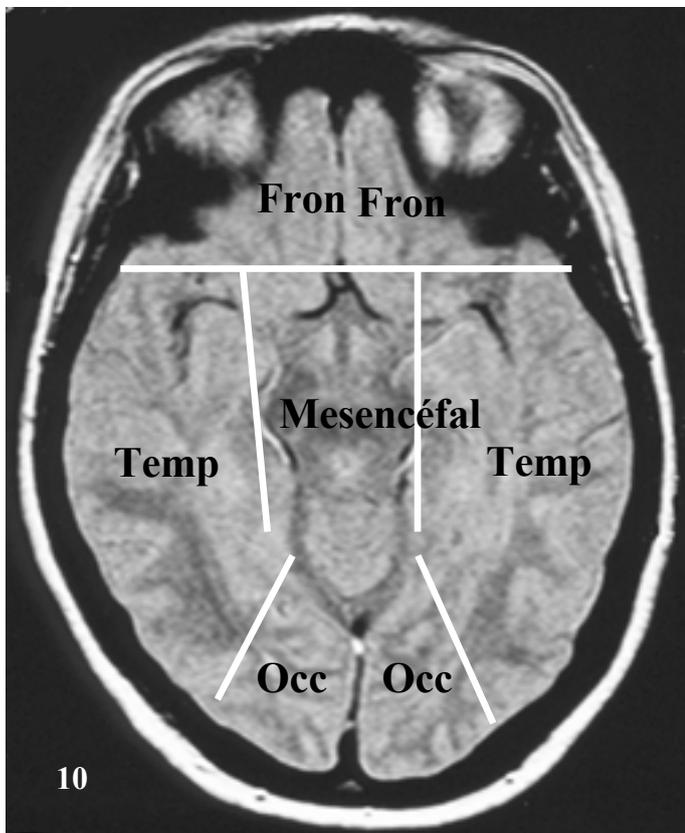
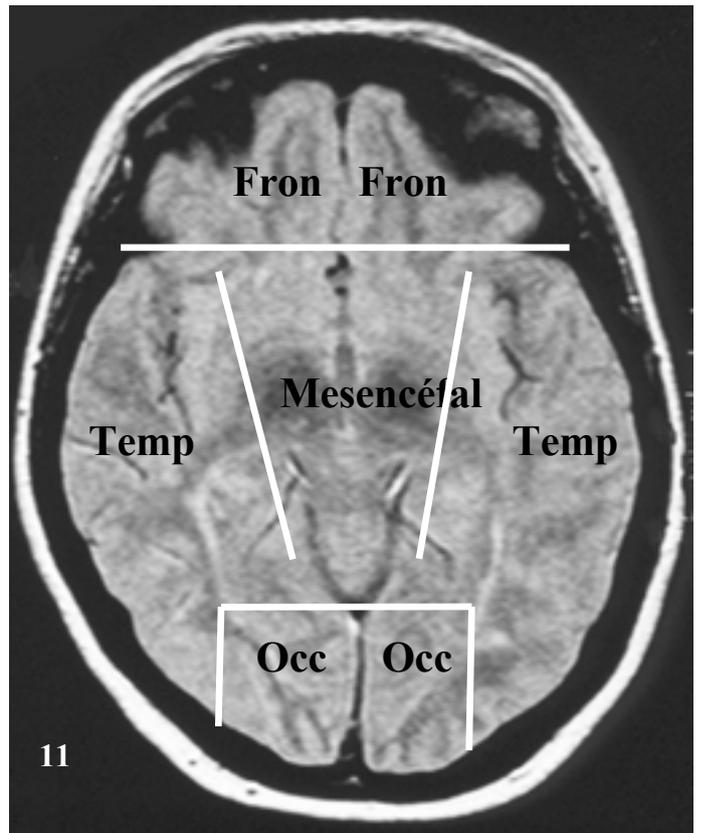
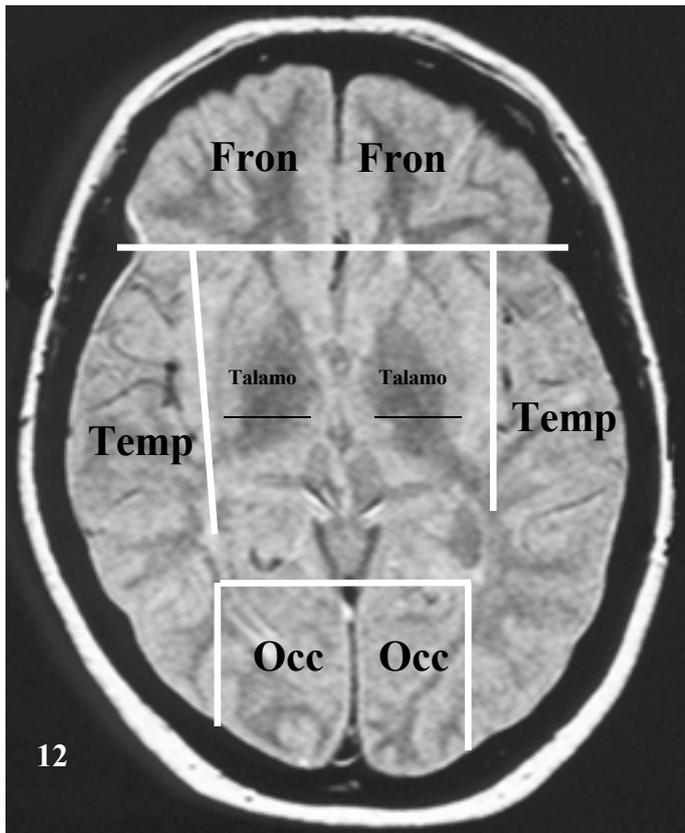
ANEXO 1

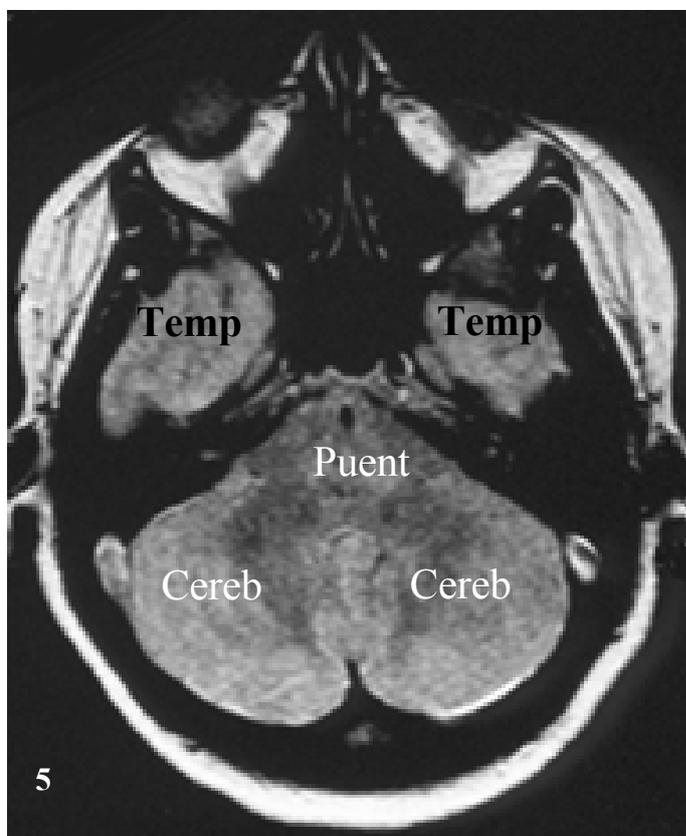
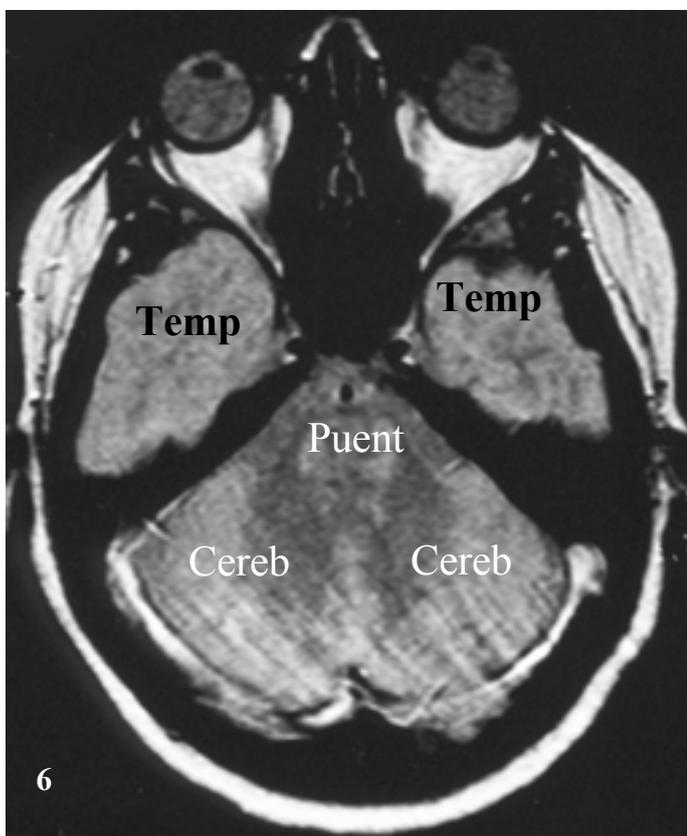
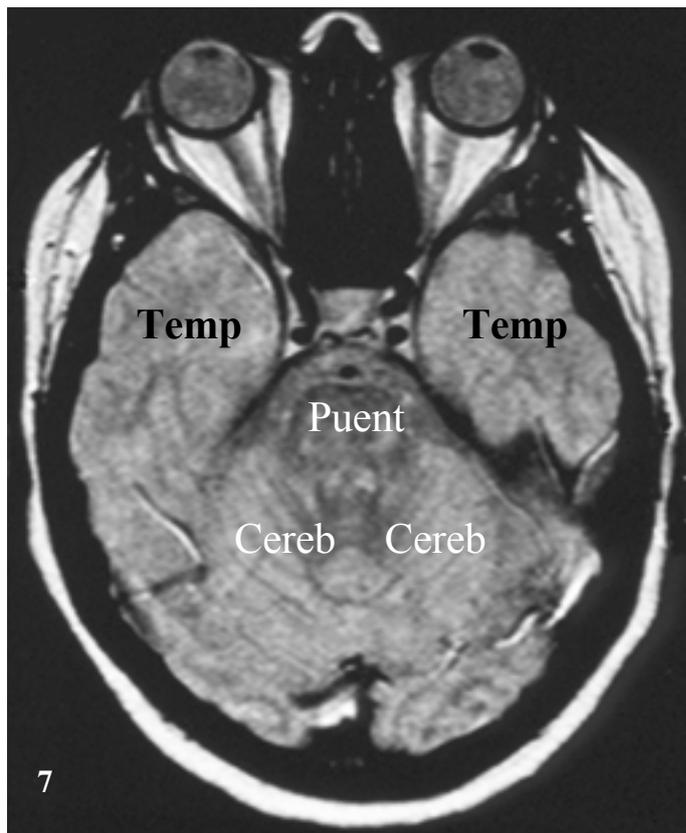
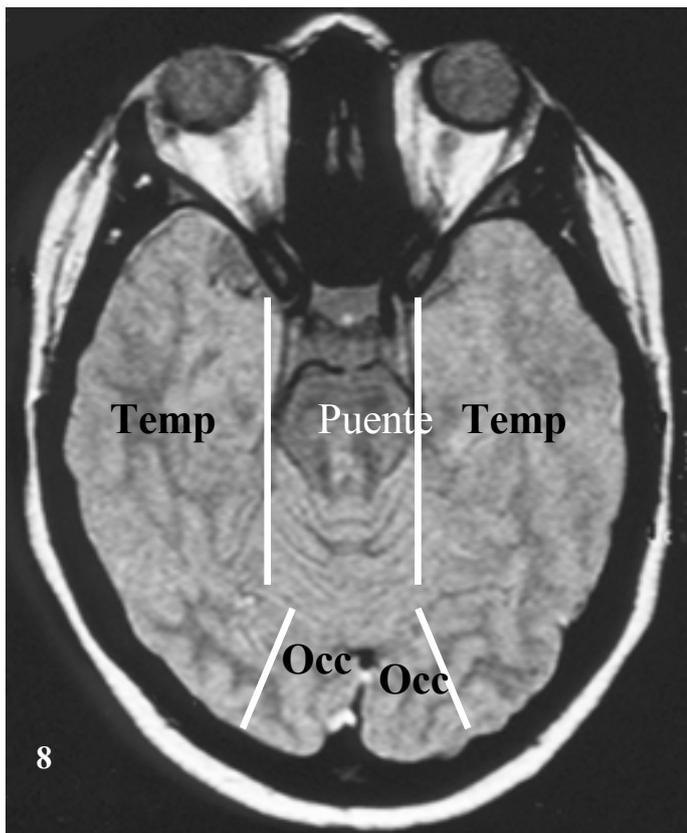


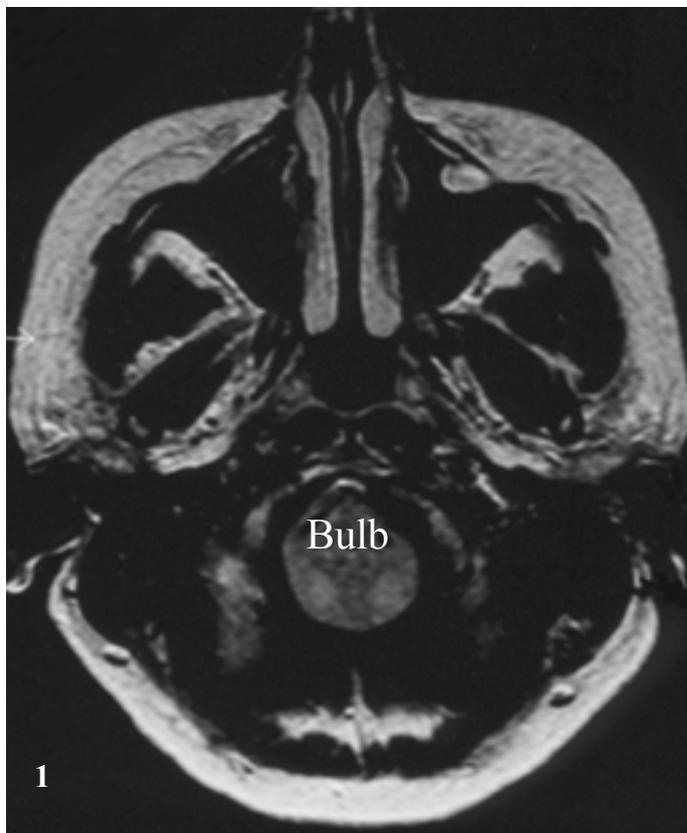
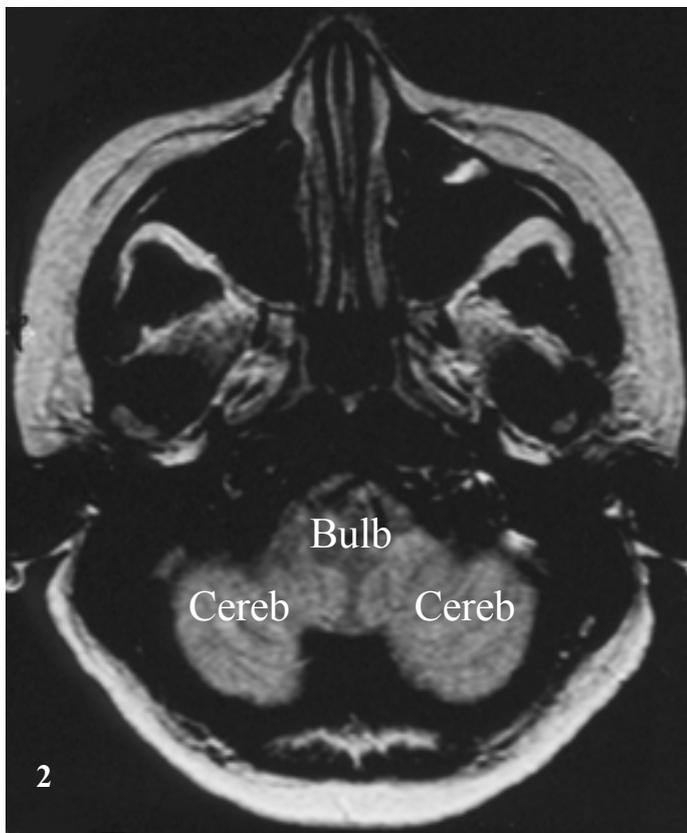
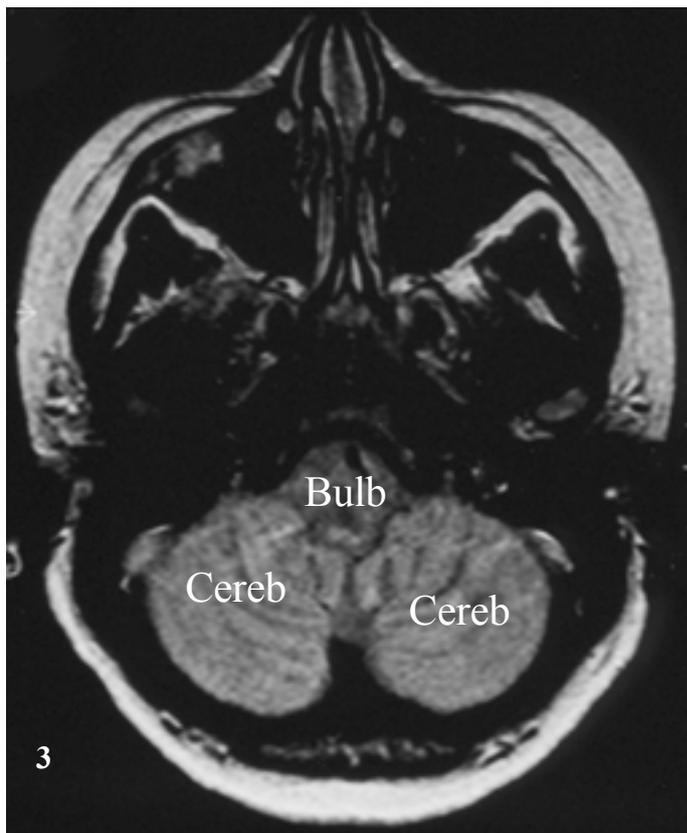
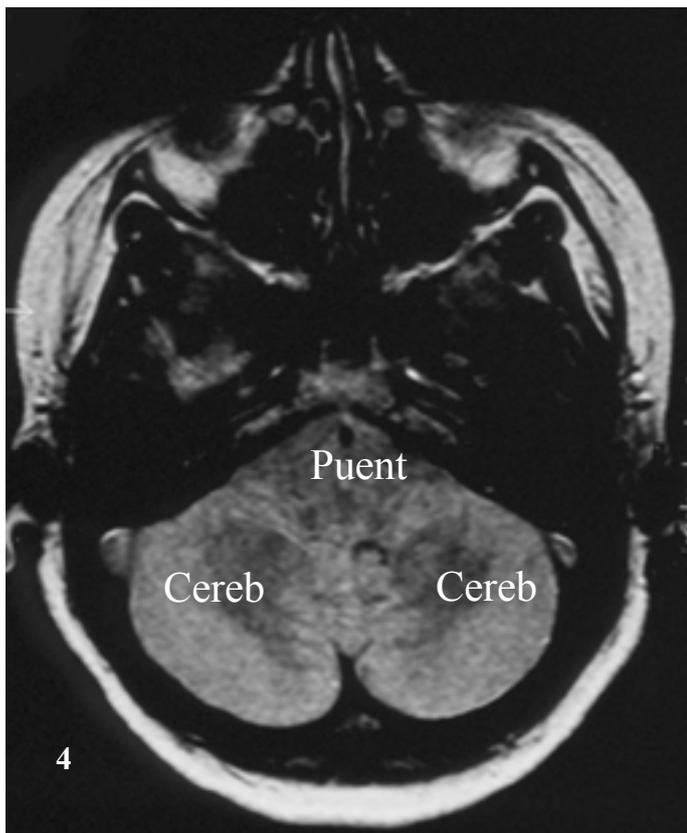
Divisiones neuroanatómicas en imágenes de RM











ANEXO 2

**Análisis de fiabilidad del método de cuantificación de RM:
diferencias de medias entre los ensayos.**

	Ensayo 1	Ensayo 2	P†	Ensayo 3	P‡
Cuerpo Calloso (mm ²)	494,09 (142,73)	498,36 (145,57)	N.S.	484,84 (147,93)	N.S.
Sistema ventricular (%) *	4,72 (1,11)	4,59 (1,14)	N.S.	4,64 (1,13)	N.S.
Parénquima Cerebral (%) *	84,67 (1,87)	84,43 (2,98)	N.S.	84,07 (2,88)	N.S.
Ratio Bicaudado (mm) (mm) ¶	0,12 (0,02)	0,13 (0,02)	0,002	0,12 (0,02)	N.S.
Ancho Tercer Ventrículo (mm)	3,84 (1,22)	3,93 (1,25)	N.S.	3,88 (1,41)	N.S.
Volumen Lesión Total (DP) (mL)	1,56 (1,31)	1,65 (1,37)	0,005	1,70 (1,38)	0,006

Nota. Se realizaron comparaciones de medias (t de Student) para muestras relacionadas. En las casillas se muestran los promedios obtenidos, en cada uno de los ensayos de cuantificación.

* Promedio de los tres cortes transversales analizados.

¶ Ratio bicaudado: distancia mínima entre caudados dividida por el ancho cerebral en el mismo nivel.

† Significación de la comparación entre los ensayos 1 y 2 (fiabilidad intra-evaluadores)

‡ Significación de la comparación entre los ensayos 1 y 3 (fiabilidad inter-evaluadores)

ANEXO 3

ANÁLISIS FACTORIALES: VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

Análisis factorial: tarea de aprendizaje premotor (ambas manos)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
alternancias motoras_ correctas MD	16,78	6,407	49
alternancias motoras_ correctas MI	16,98	6,362	49

Matriz de correlaciones

		alternancias motoras_ correctas MD	alternancias motoras_ correctas MI
Correlación	alternancias motoras_ correctas MD	1,000	,889
	alternancias motoras_ correctas MI	,889	1,000
Sig. (Unilateral)	alternancias motoras_ correctas MD		,000
	alternancias motoras_ correctas MI	,000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,889	94,431	94,431	1,889	94,431	94,431
2	,111	5,569	100,000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
alternancias motoras_ correctas MD	,972
alternancias motoras_ correctas MI	,972

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: tarea de Tapping simple (ambas manos)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
taping MD total	174,60	26,131	42
taping MI total	146,52	28,440	42

Matriz de correlaciones

		taping MD total	taping MI total
Correlación	taping MD total	1,000	,647
	taping MI total	,647	1,000
Sig. (Unilateral)	taping MD total		,000
	taping MI total	,000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,647	82,327	82,327	1,647	82,327	82,327
2	,353	17,673	100,000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
taping MD total	,907
taping MI total	,907

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: tarea de Tapping alternante (ambas manos)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
taping alternante MD total	78,36	28,035	42
taping alternante MI total	77,88	28,101	42

Matriz de correlaciones

		taping alternante MD total	taping alternante MI total
Correlación	taping alternante MD total	1,000	,974
	taping alternante MI total	,974	1,000
Sig. (Unilateral)	taping alternante MD total		,000
	taping alternante MI total	,000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,974	98,710	98,710	1,974	98,710	98,710
2	,026	1,290	100,000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
taping alternante MD total	,994
taping alternante MI total	,994

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

Análisis factorial: tarea de insertar clavijas (ambas manos)

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N del análisis
inserting long pins MD (tiempo en seg)	50,805	8,5372	51
inserting long pins MI (tiempo en seg)	55,808	15,9442	51

Matriz de correlaciones

		inserting long pins MD (tiempo en seg)	inserting long pins MI (tiempo en seg)
Correlación	inserting long pins MD (tiempo en seg)	1,000	,743
	inserting long pins MI (tiempo en seg)	,743	1,000
Sig. (Unilateral)	inserting long pins MD (tiempo en seg)		,000
	inserting long pins MI (tiempo en seg)	,000	

Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	1,743	87,146	87,146	1,743	87,146	87,146
2	,257	12,854	100,000			

Método de extracción: Análisis de Componentes principales.

Matriz de componentes^a

	Componente
	1
inserting long pins MD (tiempo en seg)	,934
inserting long pins MI (tiempo en seg)	,934

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

a. 1 componentes extraídos

ANEXO 4

Correlaciones entre los parámetros de RM (Atrofia), variables clínicas y demográficas, y estado de ánimo (BDI).

	Dilatación ventricular	Cuerpo Calloso	Ratio Bicaudado	Ancho III ventrículo
EEDA	0,263 N.S.	0,136 N.S.	0,264 N.S.	0,499 0,001
Número Brotes	0,330 N.S.	0,007 N.S.	0,251 N.S.	0,304 N.S.
Duración enfermedad (Años desde primer síntoma)	0,071 N.S.	-0,312 N.S.	-0,014 N.S.	0,066 N.S.
Edad	0,092 N.S.	-0,097 N.S.	0,116 N.S.	0,207 N.S.
BDI	0,144 N.S.	0,090 N.S.	0,189 N.S.	0,235 N.S.

Nota. En las casillas se muestra el coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad de error.

ANEXO 5

Volumen lesional total y regional con la técnica Densidad de Protones

	Volumen Lesión Media (DE)	[Rango]
Volumen Total	1,41 (1,24)	[0,07-4,18]
Total HD	0,69 (0,61)	[0,03-2,08]
Total HI	0,72 (0,64)	[0,04-2,11]
Frontal	0,45 (0,44)	[0-1,81]
Frontal HD	0,24 (0,25)	[0-0,93]
Frontal HI	0,21 (0,21)	[0-0,88]
Temporal	0,36 (0,37)	[0-1,36]
Temporal HD	0,17 (0,18)	[0-0,71]
Temporal HI	0,19 (0,19)	[0-0,68]
Parietal	0,34 (0,29)	[0-1,10]
Parietal HD	0,17 (0,15)	[0-0,60]
Parietal HI	0,17 (0,15)	[0-0,52]
Occipital	0,21 (0,24)	[0-1,02]
Occipital HD	0,09 (0,10)	[0-0,41]
Occipital HI	0,12 (0,14)	[0-0,61]
Tronco cerebral	0,03 (0,07)	[0-0,41]
Tronco cerebral HD	0,01 (0,03)	[0-0,18]
Tronco cerebral HI	0,02 (0,04)	[0-0,23]
Núcleos Grises Profundos (Ganglios basales y tálamo)	0,01 (0,02)	[0-0,10]
Núcleos grises HD	0,01 (0,02)	[0-0,07]
Núcleos grises HI	0,01 (0,01)	[0-0,05]
Cerebelo	0,01 (0,02)	[0-0,10]
Cerebelo HD	0,004 (0,011)	[0-0,05]
Cerebelo HI	0,006 (0,01)	[0-0,05]

Nota. Los volúmenes estimados están extraídos de los cortes axiales potenciados en Densidad de protones. En las casillas de datos se muestran medias, desviaciones estándar y rango del volumen total y regional, así como por hemisferios cerebrales, en mL.

Volumen lesional total y regional con la técnica T1

	Volumen Lesión Media (DE)	[Rango]
Volumen Total	0,29 (0,31)	[0-1,10]
Total HD	0,12 (0,13)	[0-0,43]
Total HI	0,17 (0,20)	[0-0,80]
Frontal	0,10 (0,12)	[0-0,43]
Frontal HD	0,03 (0,05)	[0-0,18]
Frontal HI	0,06 (0,08)	[0-0,31]
Temporal	0,06 (0,11)	[0-0,40]
Temporal HD	0,03 (0,05)	[0-0,21]
Temporal HI	0,03 (0,06)	[0-0,21]
Parietal	0,08 (0,10)	[0-0,37]
Parietal HD	0,03 (0,05)	[0-0,18]
Parietal HI	0,05 (0,07)	[0-0,23]
Occipital	0,02 (0,04)	[0-0,17]
Occipital HD	0,01 (0,02)	[0-0,07]
Occipital HI	0,01 (0,02)	[0-0,10]
Tronco cerebral	0,01 (0,07)	[0-0,37]
Tronco cerebral HD	0,01 (0,03)	[0-0,18]
Tronco cerebral HI	0,01 (0,03)	[0-0,19]
Núcleos Grises Profundos (Ganglios basales y tálamo)	0,002 (0,007)	[0-0,04]
Núcleos grises HD	0,001 (0,004)	[0-0,02]
Núcleos grises HI	0,001 (0,003)	[0-0,02]
Cerebelo	0,001 (0,003)	[0-0,01]
Cerebelo HD	0,0004 (0,002)	[0-0,01]
Cerebelo HI	0,0006 (0,002)	[0-0,01]

Nota. Los volúmenes estimados están extraídos de los cortes axiales potenciados en T1. En las casillas de datos se muestran medias, desviaciones estándar y rango del volumen total y regional, así como por hemisferios cerebrales, en mL.

ANEXO 6

Correlaciones entre volúmenes de lesiones regionales entre DP y T1

	Frontal DP	Frontal HD DP	Frontal HI DP	Temporal DP	Temporal HD DP	Temporal HI DP	Parietal DP	Parietal HD DP	Parietal HI DP	Occipital DP	Occipital HD DP	Occipital HI DP
Frontal T1	0,478 0,008											
Frontal HD T1		0,392 0,032										
Frontal HI T1			0,570 0,001									
Temporal T1				0,833 0,000								
Temporal HD T1					0,822 0,000							
Temporal HI T1						0,814 0,000						
Parietal T1							0,702 0,000					
Parietal HD T1								0,733 0,000				
Parietal HI T1									0,653 0,000			
Occipitales T1										0,360 0,051		
Occipital HD T1											0,319 0,085	
Occipital HI T1												0,366 0,047

	Cerebelo DP	Cerebelo HD DP	Cerebelo HI DP	Núcleos grises DP	Núcleos grises HD DP	Núcleos grises HI DP	Tronco cerebral DP	Tronco cerebral HD DP	Tronco cerebral HI DP
Cerebelo T1	0,501 0,005								
Cerebelo HD T1		0,303 0,103							
Cerebelo HI T1			0,292 0,117						
Núcleos grises T1				0,194 0,306					
Núcleos grises HD T1					0,242 0,197				
Núcleos grises HI T1						-0,132 0,486			
Tronco cerebral T1							0,383 0,037		
Tronco cerebral HD T1								0,392 0,032	
Tronco cerebral HI T1									0,365 0,047

ANEXO 7

Correlaciones entre volúmenes de lesiones totales y regionales con la técnica DP

		Volumen de lesiones en DP	Volumen de lesiones en dp HD	Volumen de lesiones en dp HI
Volumen de lesiones lóbulos frontales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,916 ,000	,924 ,000	,889 ,000
Volumen de lesiones lóbulos frontales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,828 ,000	,863 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos frontales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,912 ,000		,917 ,000
Volumen de lesiones lóbulos temporales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,866 ,000	,848 ,000	,865 ,000
Volumen de lesiones lóbulos temporales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,848 ,000	,841 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos temporales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,850 ,000		,859 ,000
Volumen de lesiones lóbulos parietales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,925 ,000	,918 ,000	,912 ,000
Volumen de lesiones lóbulos parietales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,856 ,000	,874 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos parietales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,904 ,000		,915 ,000
Volumen de lesiones lóbulos occipitales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,909 ,000	,889 ,000	,909 ,000
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,876 ,000	,859 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,899 ,000		,901 ,000
Volumen de lesiones cerebelo DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,266 ,141	,291 ,106	,237 ,192
Volumen de lesiones cerebelo HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,243 ,181	,280 ,120	
Volumen de lesiones cerebelo HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,227 ,212		,215 ,238
Volumen de lesiones núcleos grises DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,442 ,011	,424 ,016	,450 ,010
Volumen de lesiones núcleos grises HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,296 ,100	,287 ,111	
Volumen de lesiones núcleos grises HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,486 ,005		,499 ,004
Volumen de lesiones tronco cerebral DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,191 ,296	,133 ,468	,242 ,183
Volumen de lesiones tronco cerebral HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,141 ,443	,081 ,661	
Volumen de lesiones tronco cerebral HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,225 ,215		,273 ,130

Correlaciones entre volúmenes de lesiones totales y regionales con la técnica T1

		Volumen de lesiones en T1	Volumen de lesiones en t1 HD	Volumen de lesiones en t1 HI
Volumen de lesiones lóbulos frontales T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,767 ,000	,667 ,000	,764 ,000
Volumen de lesiones lóbulos frontales HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,588 ,001	,648 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos frontales HI t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,761 ,000		,815 ,000
Volumen de lesiones lóbulos temporales t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,763 ,000	,705 ,000	,733 ,000
Volumen de lesiones lóbulos temporales HD t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,693 ,000	,710 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos temporales HI t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,779 ,000		,785 ,000
Volumen de lesiones lóbulos parietales t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,865 ,000	,832 ,000	,809 ,000
Volumen de lesiones lóbulos parietales HD t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,700 ,000	,868 ,000	
Volumen de lesiones lóbulos parietales HI t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,800 ,000		,836 ,000
Volumen de lesiones lóbulos occipitales t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,829 ,000	,689 ,000	,846 ,000
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HD t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,710 ,000	,579 ,001	
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HI t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,862 ,000		,875 ,000
Volumen de lesiones cerebelo t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,079 ,677	,033 ,862	-,145 ,446
Volumen de lesiones cerebelo HD t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,075 ,692	-,068 ,720	
Volumen de lesiones cerebelo HI t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,034 ,860		-,127 ,504
Volumen de lesiones núcleos grises DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,103 ,589	-,020 ,918	,172 ,363
Volumen de lesiones núcleos grises HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,055 ,773	-,120 ,527	
Volumen de lesiones núcleos grises HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,261 ,164		,349 ,059
Volumen de lesiones tronco cerebral t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,061 ,750	,097 ,609	,032 ,868
Volumen de lesiones tronco cerebral HD t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,066 ,730	,095 ,617	
Volumen de lesiones tronco cerebral HI t1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,056 ,770		,023 ,905

ANEXO 8

Correlaciones entre volúmenes de lesiones totales y regionales con DP, variables clínicas y estado de ánimo

		EEDA	Duración de la enfermedad	Número de Brotes	BDI
Volumen de lesiones DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,163 0,381	0,081 0,660	-0,231 0,246	0,220 0,234
Volumen de lesiones HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,124 0,507	0,114 0,535	-0,211 0,290	0,158 0,397
Volumen de lesiones HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,198 0,287	0,048 0,796	-0,246 0,217	0,275 0,134
Volumen de lesiones lóbulos frontales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,020 0,915	0,005 0,979	-0,152 0,450	0,143 0,442
Volumen de lesiones lóbulos frontales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,060 0,748	-0,013 0,943	-0,174 0,385	0,078 0,675
Volumen de lesiones lóbulos frontales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,113 0,544	0,026 0,888	-0,106 0,600	0,204 0,271
Volumen de lesiones lóbulos temporales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,343 0,059	0,048 0,793	-0,284 0,152	0,261 0,155
Volumen de lesiones lóbulos temporales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,308 0,092	0,087 0,635	-0,235 0,239	0,207 0,264
Volumen de lesiones lóbulos temporales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,372 0,039	0,008 0,965	-0,327 0,096	0,304 0,096
Volumen de lesiones lóbulos parietales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,099 0,597	0,196 0,283	-0,203 0,310	0,155 0,406
Volumen de lesiones lóbulos parietales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,064 0,733	0,323 0,071	-0,122 0,544	0,064 0,731
Volumen de lesiones lóbulos parietales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,125 0,504	0,048 0,792	-0,269 0,174	0,231 0,212
Volumen de lesiones lóbulos occipitales DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,181 0,331	0,087 0,636	-0,228 0,253	0,224 0,226
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,222 0,230	0,036 0,844	-0,192 0,337	0,193 0,298
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,142 0,445	0,122 0,506	-0,246 0,217	0,239 0,196
Volumen de lesiones cerebelo DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,014 0,939	0,281 0,119	-0,077 0,702	-0,201 0,278
Volumen de lesiones cerebelo HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,030 0,871	0,451 0,010	0,083 0,679	-0,183 0,324
Volumen de lesiones cerebelo HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,004 0,983	0,059 0,747	-0,210 0,294	-0,171 0,357
Volumen de lesiones núcleos grises DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,235 0,204	0,166 0,365	-0,070 0,730	0,282 0,124
Volumen de lesiones núcleos grises HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,288 0,116	0,174 0,340	-0,134 0,504	0,264 0,151
Volumen de lesiones núcleos grises HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,080 0,668	0,095 0,605	0,040 0,843	0,209 0,260
Volumen de lesiones tronco cerebral DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,133 0,475	-0,107 0,560	0,028 0,889	0,166 0,373
Volumen de lesiones tronco cerebral HD DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,144 0,438	-0,165 0,368	-0,007 0,974	0,166 0,373
Volumen de lesiones tronco cerebral HI DP	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,122 0,514	-0,061 0,742	0,054 0,787	0,163 0,382

Correlaciones entre volúmenes de lesiones totales y regionales con T1, variables clínicas y estado de ánimo

		EEDA	Duración de la enfermedad	Número de Brotes	BDI
Volumen de lesiones T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,423 0,022	-0,044 0,819	-0,258 0,203	0,300 0,114
Volumen de lesiones HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,374 0,045	0,041 0,830	-0,254 0,211	0,223 0,245
Volumen de lesiones HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,407 0,029	-0,094 0,622	-0,230 0,257	0,323 0,088
Volumen de lesiones lóbulos frontales T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,156 0,419	-0,056 0,767	-0,024 0,906	0,329 0,081
Volumen de lesiones lóbulos frontales HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,008 0,968	-0,068 0,720	0,022 0,914	0,158 0,413
Volumen de lesiones lóbulos frontales HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,234 0,223	-0,039 0,837	-0,051 0,806	0,389 0,037
Volumen de lesiones lóbulos temporales T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,492 0,007	0,019 0,921	-0,373 0,060	0,358 0,057
Volumen de lesiones lóbulos temporales HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,456 0,013	0,103 0,589	-0,369 0,064	0,342 0,070
Volumen de lesiones lóbulos temporales HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,495 0,006	-0,052 0,787	-0,357 0,074	0,352 0,062
Volumen de lesiones lóbulos parietales T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,321 0,090	-0,006 0,974	-0,272 0,179	0,128 0,508
Volumen de lesiones lóbulos parietales HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,352 0,061	0,181 0,338	-0,245 0,228	0,069 0,722
Volumen de lesiones lóbulos parietales HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,212 0,269	-0,136 0,475	-0,216 0,289	0,142 0,461
Volumen de lesiones lóbulos occipitales T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,511 0,005	-0,067 0,726	-0,146 0,477	0,321 0,090
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,415 0,025	-0,093 0,625	-0,099 0,629	0,310 0,101
Volumen de lesiones lóbulos occipitales HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,535 0,003	-0,043 0,822	-0,166 0,419	0,307 0,105
Volumen de lesiones cerebelo T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,029 0,882	0,196 0,300	-0,090 0,662	-0,163 0,399
Volumen de lesiones cerebelo HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,017 0,932	-0,152 0,422	-0,088 0,669	-0,141 0,466
Volumen de lesiones cerebelo HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,023 0,905	0,430 0,018	-0,035 0,867	-0,082 0,671
Volumen de lesiones núcleos grises T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,070 0,717	0,392 0,032	-0,078 0,706	-0,067 0,728
Volumen de lesiones núcleos grises HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,154 0,424	0,431 0,017	-0,009 0,965	-0,178 0,357
Volumen de lesiones núcleos grises HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	0,022 0,908	0,324 0,081	-0,125 0,544	0,053 0,786
Volumen de lesiones tronco cerebral T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,018 0,926	-0,127 0,502	0,054 0,793	-0,193 0,315
Volumen de lesiones tronco cerebral HD T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,027 0,890	-0,147 0,439	0,049 0,811	-0,169 0,380
Volumen de lesiones tronco cerebral HI T1	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-0,010 0,960	-0,109 0,567	0,058 0,777	-0,214 0,264

ANEXO 9

PUNTOS DE CORTE, SEGÚN EL PERCENTIL 95 DEL GRUPO CONTROL PARA CADA UNO DE LOS ÍNDICES COGNITIVOS CALCULADOS

ÍNDICES COGNITIVOS	Puntos de corte
Atención y velocidad de procesamiento	5,65
Memoria declarativa y aprendizaje	4
Memoria visual	3,65
Memoria verbal	1,65
Memoria inmediata	2,0
Memoria tras demora	2,0
Funciones visoperceptivas y visconstructivas	2,05
Programación y coordinación motora	2
Índice cognitivo global	10,20

ANEXO 10

Evolución en el volumen lesional en DP. Muestra total de pacientes.

	GRUPO EM (N=19)			
	LB	Seguimiento	t	P
Volumen Total	1,29 (1,12)	1,08 (0,96)	1,509	N.S.
Total HD	0,62 (0,54)	0,50 (0,46)	1,881	N.S.
Total HI	0,66 (0,59)	0,57 (0,51)	1,138	N.S.
Frontal	0,37 (0,33)	0,32 (0,26)	0,939	N.S.
Frontal HD	0,18 (0,18)	0,15 (0,15)	1018	N.S.
Frontal HI	0,19 (0,17)	0,17 (0,14)	0,801	N.S.
Temporal	0,38 (0,41)	0,28 (0,33)	2,916	0,009
Temporal HD	0,19 (0,21)	0,13 (0,16)	2,724	0,014
Temporal HI	0,19 (0,21)	0,15 (0,18)	2,757	0,013
Parietal	0,29 (0,25)	0,25 (0,19)	1,258	N.S.
Parietal HD	0,15 (0,13)	0,13 (0,11)	1,584	N.S.
Parietal HI	0,14 (0,13)	0,12 (0,10)	0,947	N.S.
Occipital	0,18 (0,17)	0,18 (0,22)	-0,223	N.S.
Occipital HD	0,07 (0,08)	0,08 (0,10)	-0,375	N.S.
Occipital HI	0,11 (0,10)	0,11 (0,12)	-0,097	N.S.
Tronco cerebral	0,03 (0,09)	0,01 (0,03)	0,996	N.S.
Tronco cerebral HD	0,02 (0,04)	0,003 (0,01)	1,486	N.S.
Tronco cerebral HI	0,02 (0,05)	0,01 (0,02)	0,595	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo)	0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	-0,269	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HD	0,01 (0,02)	0,01 (0,02)	-0,712	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HI	0,004 (0,01)	0,003 (0,01)	0,243	N.S.
Cerebelo	0,01 (0,02)	0,01 (0,02)	0,829	N.S.
Cerebelo HD	0,004 (0,01)	0,004 (0,01)	0,159	N.S.
Cerebelo HI	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,743	N.S.

Evolución en el volumen lesional en DP. Pacientes tratados con interferones

	GRUPO TRATADO IFN (N=17)			
	LB	Seguimiento	t	P
Volumen Total	1,41 (1,12)	1,17 (0,97)	1,551	N.S.
Total HD	0,68 (0,54)	0,54 (0,46)	1,910	N.S.
Total HI	0,73 (0,59)	0,63 (0,51)	1,190	N.S.
Frontal	0,41 (0,33)	0,35 (0,26)	0,989	N.S.
Frontal HD	0,19 (0,18)	0,16 (0,14)	1,028	N.S.
Frontal HI	0,21 (0,17)	0,18 (0,14)	0,886	N.S.
Temporal	0,42 (0,42)	0,31 (0,34)	3,116	0,007
Temporal HD	0,21 (0,21)	0,14 (0,16)	2,884	0,011
Temporal HI	0,21 (0,21)	0,17 (0,19)	2,954	0,009
Parietal	0,32 (0,25)	0,27 (0,19)	1,240	N.S.
Parietal HD	0,16 (0,13)	0,13 (0,11)	1,577	N.S.
Parietal HI	0,16 (0,13)	0,13 (0,09)	0,925	N.S.
Occipital	0,20 (0,17)	0,20 (0,22)	-0,222	N.S.
Occipital HD	0,08 (0,08)	0,08 (0,10)	-0,390	N.S.
Occipital HI	0,12 (0,10)	0,12 (0,13)	-0,085	N.S.
Tronco cerebral	0,04 (0,10)	0,01 (0,03)	0,996	N.S.
Tronco cerebral HD	0,02 (0,04)	0,003 (0,01)	1,492	N.S.
Tronco cerebral HI	0,02 (0,05)	0,01 (0,02)	0,594	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo)	0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	-0,307	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HD	0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	-1,05	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HI	0,004 (0,01)	0,003 (0,01)	0,428	N.S.
Cerebelo	0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	0,959	N.S.
Cerebelo HD	0,005 (0,01)	0,004 (0,01)	0,298	N.S.
Cerebelo HI	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,742	N.S.

Evolución en el volumen lesional en DP. Pacientes no tratados con interferones.

	GRUPO NO TRATADO (N=2)	
	LB	Seguimiento
Volumen Total	0,22 (0,21)	0,26 (0,25)
Total HD	0,13 (0,13)	0,13 (0,15)
Total HI	0,09 (0,08)	0,12 (0,10)
Frontal	0,09 (0,11)	0,11 (0,13)
Frontal HD	0,03 (0,03)	0,03 (0,04)
Frontal HI	0,06 (0,08)	0,08 (0,08)
Temporal	0,03 (0,02)	0,05 (0,03)
Temporal HD	0,02 (0,01)	0,03 (0,04)
Temporal HI	0,01 (0,01)	0,02 (0,005)
Parietal	0,07 (0,07)	0,06 (0,05)
Parietal HD	0,05 (0,08)	0,05 (0,06)
Parietal HI	0,01 (0,005)	0,01 (0,003)
Occipital	0,01 (0,02)	0,02 (0,01)
Occipital HD	0,005 (0,01)	0,003 (0,004)
Occipital HI	0,01 (0,01)	0,01 (0,02)
Tronco cerebral	0	0
Tronco cerebral HD	0	0
Tronco cerebral HI	0	0
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo)	0,01 (0,02)	0,01 (0,02)
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HD	0,01 (0,02)	0,01 (0,01)
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HI	0	0,005 (0,01)
Cerebelo	0,002 (0,003)	0,006 (0,01)
Cerebelo HD	0,002 (0,003)	0,006 (0,01)
Cerebelo HI	0	0

ANEXO 11

Evolución en el volumen lesional en T1. Muestra total de pacientes.

	GRUPO EM (N=18)			
	LB	Seguimiento	T	P
Volumen Total	0,28 (0,31)	0,30 (0,35)	-0,364	N.S.
Total HD	0,13 (0,13)	0,13 (0,15)	-0,153	N.S.
Total HI	0,16 (0,20)	0,17 (0,21)	-0,473	N.S.
Frontal	0,10 (0,12)	0,08 (0,06)	0,655	N.S.
Frontal HD	0,03 (0,06)	0,03 (0,03)	0,188	N.S.
Frontal HI	0,06 (0,08)	0,05 (0,05)	0,911	N.S.
Temporal	0,07 (0,13)	0,11 (0,16)	-1,845	N.S.
Temporal HD	0,04 (0,06)	0,04 (0,06)	-0,883	N.S.
Temporal HI	0,04 (0,07)	0,06 (0,11)	-1,866	N.S.
Parietal	0,08 (0,09)	0,06 (0,08)	2,010	N.S.
Parietal HD	0,04 (0,05)	0,03 (0,05)	1,475	N.S.
Parietal HI	0,04 (0,06)	0,03 (0,04)	1,524	N.S.
Occipital	0,02 (0,04)	0,05 (0,07)	-2,165	0,045
Occipital HD	0,01 (0,02)	0,02 (0,03)	-1,884	N.S.
Occipital HI	0,01 (0,03)	0,03 (0,04)	-1,991	N.S.
Tronco cerebral	0,004 (0,01)	0,0004 (0,002)	1,539	N.S.
Tronco cerebral HD	0,002 (0,006)	0	1,393	N.S.
Tronco cerebral HI	0,002 (0,005)	0,0004 (0,002)	1,278	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo)	0,02 (0,01)	0,0002 (0,001)	1,178	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HD	0,001 (0,004)	0,0002 (0,001)	0,839	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HI	0,001 (0,004)	0	1,423	N.S.
Cerebelo	0,001 (0,003)	0,002 (0,005)	-0,442	N.S.
Cerebelo HD	0,001 (0,003)	0,001 (0,002)	-0,204	N.S.
Cerebelo HI	0,0004 (0,002)	0,001 (0,003)	-0,541	N.S.

Evolución en el volumen lesional en T1. Pacientes tratados con interferones

	GRUPO TRATADO IFN (N=16)			
	LB	Seguimiento	T	P
Volumen Total	0,30 (0,32)	0,33 (0,36)	-0,458	N.S.
Total HD	0,14 (0,13)	0,14 (0,16)	-0,348	N.S.
Total HI	0,17 (0,21)	0,18 (0,22)	-0,490	N.S.
Frontal	0,10 (0,13)	0,09 (0,06)	0,640	N.S.
Frontal HD	0,04 (0,06)	0,04 (0,03)	0,205	N.S.
Frontal HI	0,06 (0,09)	0,05 (0,05)	0,874	N.S.
Temporal	0,08 (0,13)	0,12 (0,16)	-1,822	N.S.
Temporal HD	0,04 (0,06)	0,05 (0,06)	-1,042	N.S.
Temporal HI	0,04 (0,07)	0,07 (0,11)	-1,773	N.S.
Parietal	0,08 (0,10)	0,07 (0,08)	1,666	N.S.
Parietal HD	0,04 (0,05)	0,04 (0,06)	1,123	N.S.
Parietal HI	0,04 (0,06)	0,03 (0,04)	1,349	N.S.
Occipital	0,03 (0,04)	0,05 (0,07)	-2,151	0,048
Occipital HD	0,01 (0,02)	0,02 (0,03)	-2,010	N.S.
Occipital HI	0,02 (0,03)	0,03 (0,04)	-1,877	N.S.
Tronco cerebral	0,005 (0,01)	0,0005 (0,002)	1,547	N.S.
Tronco cerebral HD	0,002 (0,007)	0	1,398	N.S.
Tronco cerebral HI	0,002 (0,005)	0,0005 (0,002)	1,281	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo)	0,001 (0,003)	0,0002 (0,001)	0,701	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HD	0	0,0002 (0,001)	-1,000	N.S.
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HI	0,001 (0,003)	0	1,000	N.S.
Cerebelo	0,001 (0,004)	0,002 (0,005)	-0,441	N.S.
Cerebelo HD	0,001 (0,003)	0,001 (0,003)	-0,204	N.S.
Cerebelo HI	0,0005 (0,002)	0,001 (0,003)	-0,540	N.S.

Evolución en el volumen lesional en T1. Pacientes no tratados con interferones.

	GRUPO NO TRATADO (N=2)	
	LB	Seguimiento
Volumen Total	0,11 (0,11)	0,07 (0,05)
Total HD	0,04 (0,05)	0,01 (0,01)
Total HI	0,07 (0,06)	0,06 (0,06)
Frontal	0,04 (0,06)	0,04 (0,06)
Frontal HD	0 (0,003)	0,002 (0,003)
Frontal HI	0,04 (0,06)	0,04 (0,06)
Temporal	0,02 (0,02)	0,02 (0,02)
Temporal HD	0,01 (0,02)	0,01 (0,01)
Temporal HI	0,004 (0,006)	0,02 (0,01)
Parietal	0,03 (0,01)	0
Parietal HD	0,02 (0,01)	0
Parietal HI	0,01 (0,02)	0
Occipital	0,004 (0,006)	0,01 (0,01)
Occipital HD	0,004 (0,006)	0
Occipital HI	0 (0,01)	0,01 (0,01)
Tronco cerebral	0	0
Tronco cerebral HD	0	0
Tronco cerebral HI	0	0
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo)	0,02 (0,02)	0
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HD	0,01 (0,01)	0
Núcleos grises (G. Basales y Tálamo) HI	0,01 (0,01)	0
Cerebelo	0	0
Cerebelo HD	0	0
Cerebelo HI	0	0