



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras en pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple

M. Teresa Barrios Cerrejón



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

Programa de doctorado en Neuropsicología (bienio 1996-1998)

**APRENDIZAJE PROCEDIMENTAL Y RECUERDO A LARGO
PLAZO DE HABILIDADES COGNITIVAS Y
SENSORIOMOTORAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Tesi presentada por:

M. Teresa Barrios Cerrejón

Para la obtención del grado de Doctora en Psicología

Dirigida por el Dr. Joan Guàrdia i Olmos



Universidad de Barcelona

Facultad de Psicología

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica

Barcelona, octubre de 2002

Esta tesis ha sido realizada con la ayuda de:

Beca per a la Formació de Personal Investigador (1999FI 00255). Generalitat de Catalunya. Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació. Desde enero de 1999 hasta septiembre de 2002.

AGRADECIMIENTOS

Empezando por el final de las cosas, me gustaría agradecer el que haya llegado el momento de escribir estas últimas líneas. Son muchas las personas que han formado parte de un engranaje que ha hecho posible el presente trabajo. Gracias a su colaboración directa o indirecta, sus consejos, su apoyo y la inspiración que me han ofrecido, este trabajo se ha hecho materializable. Es por ello, que quiero dejar constancia mediante unas breves palabras de mi más sincero agradecimiento a todas ellas.

Volviendo al inicio de las cosas, me gustaría agradecer a mi familia por ser como es, por la comprensión y apoyo que me han entregado durante todos estos años. Un especial agradecimiento a mi compañero por estar ahí mucho antes de que la realización de este proyecto hubiera pasado por mi cabeza y por la generosidad posterior de cederle parte de nuestro tiempo.

Gracias a la Dra. Carme Junqué y el Dr. Pere Vendrell por todo lo que me han enseñado, por su espíritu contagioso de amor a la investigación y su actitud crítica y resolutiva. Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Carme Junqué porque un día me sugirió que me interesara por la Esclerosis Múltiple, por facilitarme el camino y por sus consejos.

A mi director de tesis Dr. Joan Guàrdia por creer en mí. Gracias por tu paciencia, comprensión, consejos, sugerencias y críticas siempre expresadas con tanta "mano izquierda" durante la dirección de esta tesis. Gracias por ser el "jefe" con el que muchos sueñan tener y por el enriquecimiento personal y profesional que me has ofrecido.

Gracias a mis compañeros del programa de doctorado Neuropsicología del bienio 1996-98 y a aquellos que se incorporaron poco después, por los buenos momentos que hemos pasado juntos, por su compañerismo y las buenas conversaciones que hemos mantenido. Quisiera agradecer muy sinceramente a aquellas personas de promociones anteriores que me impregnaron con su entusiasmo y que durante los primeros años me enseñaron tanto y tan desinteresadamente, dejándome colaborar en alguno de sus proyectos.

A todos los miembros que componen (y aquellos que ya no están) el equipo de la Unidad de Neuroinmunología Clínica (UNIC) y el Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI) del Hospital General de la Vall d'Hebrón, en especial al Dr. Xavier Montalbán coordinador de la UNIC por permitirme y facilitarme realizar el trabajo en la unidad.

A todos los compañeros del Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología y especialmente a aquellos que han vivido más de cerca la realización de este trabajo, dándome apoyo, buenos consejos y sugerencias en la redacción y en el análisis de los datos.

A mi estimada compañera y amiga del 3414, la Dra. Maribel Però, por las infinitas horas que hemos pasado juntas, las infinitas discusiones y la ayuda incondicional y desinteresada que me ha prestado cada vez que me asaltaba una duda. Tu actitud crítica, tu afán por el trabajo bien hecho y tu calidad humana es siempre para mí un ejemplo a seguir.

Por último, me gustaría agradecer a todos los participantes de este estudio, pacientes y sujetos voluntarios, su esfuerzo y su participación desinteresada y comprometida. Sin su colaboración, este trabajo no hubiera sido posible.

Sinceramente, dudo que estas palabras hayan logrado expresar el profundo agradecimiento que he intentado transmitir a todos los implicados, pero me gustaría compartir con todos ellos la satisfacción de haber finalizado este trabajo.

A mi madre
A Toni

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
I.1. Características generales de la Esclerosis Múltiple	5
I.1.1. Anatomía patológica	5
I.1.2. Etiología	6
I.1.3. Epidemiología	6
I.1.4. Factores genéticos	7
I.1.5. Factores ambientales	8
I.1.6. Clínica	8
I.1.6.1. Síntomatología motora	8
I.1.6.2. Síntomas sensitivos	9
I.1.6.3. Alteraciones visuales	9
I.1.6.4. Alteraciones de la coordinación	10
I.1.6.5. Fatiga	10
I.1.6.6. Alteraciones esfinterianas	10
I.1.6.7. Alteraciones sexuales	11
I.1.6.8. Alteraciones psicológicas y psiquiátricas	11
I.1.6.9. Alteraciones cognitivas	11
I.1.7. Grado de disfunción	12
I.1.8. Formas clínicas	13
I.1.9. Diagnóstico	15
I.1.10. Exploraciones paraclínicas	16
I.1.11. Diagnóstico diferencial	17
I.1.12. Evolución y pronóstico	17
I.1.13. Tratamiento	18
I.2. Relación entre variables clínicas y técnicas de resonancia	19
I.3. Alteraciones psicológicas y psiquiátricas	22
I.3.1. Depresión	22
I.3.2. Trastorno bipolar	24
I.3.3. Episodios psicóticos	24
I.3.4. Ansiedad	24

I.3.5. Llanto y risa patológicos.....	25
I.3.6. Euforia	25
I.4. Alteraciones cognitivas en la EM.....	26
I.4.1. Características de la demencia subcortical.....	26
I.4.2. Tipo de alteraciones cognitivas en la EM.....	30
I.4.2.1. Inteligencia.....	30
I.4.2.2. Memoria.....	30
I.4.2.2.1. Memoria inmediata.....	31
I.4.2.2.2. Aprendizaje.....	33
I.4.2.2.3. Memoria a largo plazo.....	34
I.4.2.2.4. Reconocimiento	36
I.4.2.2.5. Memoria incidental.....	36
I.4.2.3. Lenguaje.....	37
I.4.2.4. Funciones visuoespaciales y visuoespaciales.....	38
I.4.2.5. Funciones ejecutivas.....	38
I.4.2.6. Atención.....	39
I.4.2.7. Velocidad de procesamiento de la información.....	40
I.4.3. Relación entre variables clínicas y déficit cognitivo.....	41
I.4.4. Relación entre rendimiento cognitivo y depresión.....	43
I.4.5. Historia natural de los déficit cognitivos	44
I.5. Relación entre déficit cognitivo y neuroimagen	46
I.5.1. Relación entre alteración cognitiva y medidas de neuroimagen: dilatación ventricular y carga lesional.....	47
I.5.2. Relación entre la alteración de pruebas neuropsicológicas y lesiones localizadas en regiones específicas del cerebro.....	49
I.5.3. Contribución de la neuroimagen funcional.....	51
I.5.4. Evolución de los déficit cognitivos y su relación con parámetros de neuroimagen	52
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	55
II.1. Justificación.....	57
II.2. Objetivos	60
III. MÉTODO	63
III.1. Sujetos.....	65

III.1.1. Pacientes	65
III.1.2. Grupo control	66
III.2. Material e instrumentos	67
III.2.1. Entrevista	67
III.2.2. Exploración neuropsicológica.....	67
III.2.2.1. Capacidad intelectual.....	68
III.2.2.2. Aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras.....	68
III.2.2.3. Memoria declarativa.....	72
III.2.2.4. Funciones ejecutivas.....	76
III.2.2.5. Velocidad motora.....	79
III.2.3. Cuestionarios de estado de ánimo y fatiga.....	79
III.2.4. Estudio de resonancia magnética con técnicas convencionales y no convencionales	80
III.3. Procedimiento	83
III.4. Análisis estadístico	85
IV. RESULTADOS	89
IV.1. Variables sociodemográficas y clínicas	91
IV.1.1. Análisis descriptivo	91
IV.1.2. Análisis comparativo.....	94
IV.2. Variables de estado de ánimo y fatiga	96
IV.3. Rendimiento cognitivo del grupo control y el grupo de pacientes con EM en las pruebas neuropsicológicas	96
IV.3.1. Capacidad intelectual	97
IV.3.2. Funciones ejecutivas	97
IV.3.3. Memoria declarativa.....	102
IV.3.4. Aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras.....	109
IV.4. Rendimiento cognitivo del grupo control y formas clínicas en la EM en las pruebas neuropsicológicas	124
IV.4.1. Capacidad intelectual	124
IV.4.2. Funciones ejecutivas	124
IV.4.3. Memoria declarativa.....	131
IV.4.4. Aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo de habilidades	

cognitivas y sensoriomotoras	140
IV.5. Comparación entre pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en el rendimiento de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras	160
IV.5.1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	162
IV.5.2. Características de los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en estado de ánimo y fatiga.....	163
IV.5.3. Rendimiento en las pruebas de aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	164
IV.6. Estudio sobre las variables que inciden en el aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras.....	179
IV.7. Estudio sobre la relación entre el rendimiento cognitivo en pacientes con EMPP y variables de RM, ITM y ERM.....	187
IV.7.1. Relación entre el rendimiento cognitivo global y variables de RM, ITM y ERM.....	189
IV.7.2. Relación entre el rendimiento en memoria declarativa y variables de RM, ITM y ERM.....	190
IV.7.3. Relación entre el rendimiento en memoria declarativa a largo plazo y variables de RM, ITM y ERM.....	193
IV.7.4. Relación entre el aprendizaje y recuerdo a largo plazo procedimental y variables de RM, ITM y ERM.....	196
V. DISCUSIÓN	199
V.1. Estudio de la muestra global de pacientes con EM y grupo control.....	201
V.1.1. Variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga	201
V.1.2. Rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas.....	202
V.2. Estudio de las diferentes formas clínicas de la EM y grupo control.....	209
V.2.1. Variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga	209
V.2.2. Rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas.....	210
V.3. Estudio sobre el rendimiento en las pruebas de aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras de los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	216

V.3.1. Criterio de clasificación y porcentajes de alteración cognitiva.....	216
V.3.2. Variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga.....	219
V.3.3. Rendimiento en las pruebas de aprendizaje procedimental de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y su recuerdo a largo plazo	220
V.4. Estudio sobre las variables que inciden en el aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras	224
V.5. Estudio sobre la relación entre variables de resonancia magnética y rendimiento cognitivo en pacientes con EMPP.....	226
V.6. Limitaciones del estudio y comentarios finales.....	229
VI. CONCLUSIONES.....	233
VII. BIBLIOGRAFÍA	237
VIII. ANEXOS.....	269

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Multiple Sclerosis Functional Composite.....	12
Tabla 2. Criterios diagnósticos para la EM. Poser et al., 1983	15
Tabla 3. Diagnóstico diferencial en la EM	17
Tabla 4. Enfermedades que pueden cursar con demencia subcortical.....	27
Tabla 5. Principales parámetros de neuroimagen utilizados para calcular el grado de atrofia o lesión en EM	47
Tabla 6. Pruebas neuropsicológicas.....	67
Tabla 7. Cuestionarios de estado de ánimo y fatiga	79
Tabla 8. Pruebas administradas en cada una de las sesiones.....	83
Tabla 9. Características clínicas y demográficas de los pacientes EM (n = 63).....	92
Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas según la forma de evolución.....	93
Tabla 11. Características clínicas y demográficas del grupo control (n = 28)	94
Tabla 12. Relación entre formas clínicas de la EM y variables clínicas.....	95
Tabla 13. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en el SOPT	98
Tabla 14. Comparación en las pruebas de fluidez semántica y fonética entre pacientes con EM y grupo control.....	99
Tabla 15. Contrastes estadísticos entre el grupo control y el grupo de pacientes con EM en el subtest de Pares Asociados Visuales (PAV)	102
Tabla 16. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en el Selective Reminding Test (SRT).....	104
Tabla 17. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en el Recognition Memory Test: Subtest de caras	105
Tabla 18. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en la Figura Compleja de Rey	106
Tabla 19. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en la prueba de Dígitos.....	108
Tabla 20. Contrastes estadísticos para el primer y quinto ensayo en la TH en pacientes con EM y controles	110
Tabla 21. Contrastes estadísticos entre pacientes con EM y controles en el sexto ensayo de la TH.....	111
Tabla 22. Contrastes estadísticos en pacientes con EM y controles para el quinto y sexto ensayo de la TH	112
Tabla 23. Comparación entre controles y pacientes con EM en el tiempo y errores en la ejecución del Circuito en Estrella.....	115
Tabla 24. Contrastes estadísticos en pacientes con EM y controles entre el primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella.....	116
Tabla 25. Comparación entre controles y pacientes con EM en tiempo y errores en el sexto ensayo del Circuito en Estrella.....	116
Tabla 26. Comparación del quinto y sexto ensayo del Circuito en Estrella en pacientes con EM y controles	117

Tabla 27. Comparación del primer y quinto en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM y controles.....	120
Tabla 28. Comparación del quinto y sexto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM y controles.....	121
Tabla 29. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en el SOPT.....	125
Tabla 30. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en fluidez verbal..	127
Tabla 31. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y el grupo control en la prueba del WCST	129
Tabla 32. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y el grupo control en el subtest de Semejanzas.....	132
Tabla 33. Contrastes estadísticos en la prueba de Pares Asociados Visuales en las formas clínicas de EM y controles	132
Tabla 34. Contrastes estadísticos para las formas clínicas de EM y controles en la prueba del SRT.....	134
Tabla 35. Contrastes estadísticos para las formas clínicas de EM y controles en el subtest de Caras de RMT	136
Tabla 36. Contrastes estadísticos para las formas clínicas de EM y controles en la FCR.....	137
Tabla 37. Contrastes estadísticos para las formas clínicas de EM y controles en el subtest de Dígitos.....	139
Tabla 38. Comparación de datos apareados del primer y quinto ensayo en la TH del grupo control y formas clínicas de la EM.....	142
Tabla 39. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en el sexto ensayo de la TH	144
Tabla 40. Comparación de datos apareados del quinto y sexto ensayo en la TH del grupo control y formas clínicas de la EM.....	145
Tabla 41. Comparación entre las formas clínicas de la EM y controles para las variables tiempo y errores en la ejecución del primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella.....	149
Tabla 42. Comparación de datos apareados del primer y quinto ensayo en el Circuito en Estrella del grupo control y formas clínicas de la EM	150
Tabla 43. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en el sexto ensayo del Circuito en Estrella	151
Tabla 44. Comparación de datos apareados del quinto y sexto ensayo en el Circuito en Estrella para el grupo control y formas clínicas de la EM.....	152
Tabla 45. Contrastes estadísticos entre formas clínicas de la EM y grupo control en la prueba de velocidad motora NHPT	154
Tabla 46. Comparación del primer y quinto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en controles y las formas clínicas de la EM	155
Tabla 47. Contrastes estadísticos entre el grupo control y formas clínicas de la EM para la variable tiempo de ejecución en el sexto ensayo del Laberinto de Porteus.....	156
Tabla 48. Comparación del quinto y sexto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en controles y formas clínicas de la EM.....	157
Tabla 49. Mediana y rango de pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	161
Tabla 50. Características sociodemográficas y clínicas según la forma de evolución para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	163
Tabla 51. Contrastes estadísticos entre los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en las variables de estado de ánimo y fatiga	164

Tabla 52. Contrastes estadísticos para el primer y quinto ensayo en la TH en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	166
Tabla 53. Análisis de regresión en el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva entre la variable tiempo de ejecución del Circuito en Estrella y las variables edad y años de escolarización	169
Tabla 54. Análisis de regresión en el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva entre la variable tiempo de ejecución del primer ensayo del Circuito en Estrella y las variables edad y años de escolarización.....	170
Tabla 55. Comparación entre pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en los errores cometidos en la ejecución del primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella	171
Tabla 56. Contrastes estadísticos en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva entre el primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella	171
Tabla 57. Comparación entre pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en el tiempo de ejecución y errores en el sexto ensayo del Circuito en Estrella.....	172
Tabla 58. Comparación del quinto y sexto ensayo del Circuito en Estrella en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	173
Tabla 59. Comparación del primer y quinto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	175
Tabla 60. Comparación del quinto y sexto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	176
Tabla 61. Variables incluidas en cada uno de los modelos de regresión	179
Tabla 62. Variables que se utilizaron para la creación de los índices de alteración	180
Tabla 63. Resultados de la regresión en la prueba de TH.....	182
Tabla 64. Resultados de la regresión en la prueba del Circuito en Estrella	184
Tabla 65. Resultados de la regresión en la prueba de Laberintos de Porteus.....	186
Tabla 66. Tamaño de los grupos y porcentaje de pacientes con y sin alteración en cada uno de los índices	188
Tabla 67. Comparación de los valores de resonancia magnética entre los pacientes con y sin alteración en la memoria declarativa	191
Tabla 68. Tabla resumen del análisis discriminante (Memoria declarativa).....	192
Tabla 69. Correlaciones entre RM y pruebas de memoria declarativa	193
Tabla 70. Correlaciones entre RM y pruebas de memoria declarativa a largo plazo	195
Tabla 71. Comparación de los valores de resonancia magnética entre los pacientes con y sin alteración en el aprendizaje procedimental	197
Tabla 72. Tabla resumen del análisis discriminante (Aprendizaje procedimental).....	198
Tabla 73. Correlaciones entre RM y pruebas de aprendizaje y recuerdo a largo plazo procedimental	198

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curso clínico RR sin y con secuela	13
Figura 2. Curso clínico primariamente progresivo y primariamente progresivo transicional....	14
Figura 3. Curso clínico secundariamente progresivo	14
Figura 4. Posición inicial de la Torre de Hanoi.....	69
Figura 5. Posición final de la Torre de Hanoi	70
Figura 6. Circuito en Estrella.....	71
Figura 7. Laberinto de Porteus.....	72
Figura 8. Figura Compleja de Rey	73
Figura 9. Ítem ejemplo del Self-Ordered Pointing Test	76
Figura 10. Wisconsin Card Sorting Test.....	78
Figura 11. Rendimiento del grupo control y pacientes con EM en el subtest de Vocabulario del WAIS	97
Figura 12. Rendimiento de pacientes con EM y controles en el SOPT.....	99
Figura 13. Rendimiento de pacientes con EM y controles las pruebas de fluidez fonética y semántica	100
Figura 14. Rendimiento de pacientes con EM y controles en el WCST	101
Figura 15. Rendimiento de pacientes con EM y controles en el subtest de Semejanzas	101
Figura 16. Rendimiento del grupo control y pacientes con EM en Pares Asociados Visuales	103
Figura 17. Rendimiento de pacientes con EM y controles en el SRT	105
Figura 18. Rendimiento de pacientes con EM y controles en el RMT	106
Figura 19. Rendimiento de pacientes con EM y controles en el recuerdo de la FCR	107
Figura 20. Rendimiento de pacientes con EM y grupo control en el subtest de Dígitos Directos y Inversos	108
Figura 21. Movimientos en la TH para los grupos control y pacientes con EM.....	113
Figura 22. Tiempo en la ejecución de la TH para los grupos control y pacientes con EM	113
Figura 23. Errores cometidos en la ejecución de la TH para los grupos control y pacientes con EM.....	114
Figura 24. Evolución en el tiempo de ejecución del Circuito en Estrella en los 6 ensayos para el grupo control y pacientes con EM.....	118
Figura 25. Evolución en los errores cometidos en el Circuito en Estrella en los 6 ensayos para el grupo control y pacientes con EM.....	118
Figura 26. Rendimiento en tiempo del grupo control y pacientes con EM en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus.....	121
Figura 27. Errores cometidos en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus en el grupo control y pacientes con EM.....	122
Figura 28. Porcentaje de alteración en aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en pacientes con EM.....	123
Figura 29. Rendimiento de las formas clínicas de la EM en el subtest de Vocabulario del WAIS	124
Figura 30. Rendimiento del grupo control y las diferentes formas clínicas en el SOPT	126

Figura 31. Rendimiento de las diferentes formas clínicas y grupo control en las pruebas de fluidez verbal.....	128
Figura 32. Rendimiento del grupo control y formas clínicas en el WCST.....	130
Figura 33. Rendimiento de las formas clínicas de la EM en el subtest de Semejanzas del WAIS.....	131
Figura 34. Rendimiento en Pares Asociados Visuales del GC y las diferentes formas de la EM.....	133
Figura 35. Rendimiento del GC y las diferentes formas clínicas de la EM en el SRT.....	135
Figura 36. Rendimiento de las tres formas clínicas en el subtest de Caras del RMT.....	137
Figura 37. Rendimiento de las tres formas clínicas en el recuerdo con demora de la FCR.....	138
Figura 38. Rendimiento en Dígitos Directos y Inversos en las diferentes formas clínicas de la EM y grupo control.....	140
Figura 39. Movimientos en la TH para las tres formas clínicas de la EM y el grupo control..	146
Figura 40. Tiempo en ejecutar la TH para las tres formas clínicas de la EM y el grupo control.....	146
Figura 41. Errores en la TH para las tres formas clínicas de la EM y el grupo control.....	147
Figura 42. Evolución del tiempo de ejecución en los seis ensayos del Circuito en Estrella para el grupo control y las formas clínicas de la EM.....	153
Figura 43. Número de errores en los seis ensayos del Circuito en Estrella para el grupo control y las diferentes formas clínicas de la EM.....	153
Figura 44. Rendimiento en tiempo en ejecutar los seis ensayos del Laberinto de Porteus para las formas clínicas de la EM y el grupo control.....	158
Figura 45. Número de errores cometidos en los seis ensayos del Laberinto de Porteus para las formas clínicas de la EM y el grupo control.....	158
Figura 46. Porcentaje de alteración en aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en las diferentes formas clínicas de la EM.....	159
Figura 47. Porcentaje de pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	161
Figura 48. Clasificación de las tres formas clínicas de la EM en pacientes con y sin alteración cognitiva.....	162
Figura 49. Movimientos en la TH en los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva....	167
Figura 50. Tiempo en ejecutar la TH en los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva	167
Figura 51. Errores en la TH en los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	168
Figura 52. Evolución en el tiempo de ejecución del Circuito en Estrella en los 6 ensayos para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	173
Figura 53. Evolución en el número de errores cometidos en el Circuito en Estrella en los 6 ensayos para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	174
Figura 54. Tiempo de ejecución en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	177
Figura 55. Número de errores cometidos en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.....	177
Figura 56. Porcentaje de alteración en aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en pacientes con y sin alteración en memoria declarativa y funciones ejecutivas.....	178

ABREVIATURAS

CC: Cuerpo Calloso
Co: Colina
Cr: Creatina
DP: Densidad de Protones
DT: Desviación Típica
EM: Esclerosis Múltiple
EMPP: Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva
EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP: Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva
ERM: Espectroscopia protónica por Resonancia Magnética
FCR: Figura Compleja de Rey
Gd: Gadolinio
HLA: Human Leucocyte Antigens
ITM: Imágenes por Transferencia de Magnetización
LCR: Líquido Cefaloraquídeo
MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite
NAA: N-Acetil-Aspartato
PAV: Pares Asociados Visuales
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PP: Primariamente Progresivo
RM: Resonancia Magnética
RR: Remitente Recurrente
RTM: Recognition Memory Test
SNC: Sistema Nervioso Central
SOPT: Self Ordered Pointing Test
SP: Secundariamente Progresivo
SPECT: Tomografía por Emisión de Fotones Simples
SRT: Selective Reminding Test
TH: Torre de Hanoi
WAIS: Weschler Adult Intelligence Scale
WCST: Wisconsin Card Sorting Test
WMS: Weschler Memory Scale

Presentación

Este es un trabajo de investigación centrado en la relación compleja que se supone existe entre la Esclerosis Múltiple (EM) y la alteración de algunas de las funciones cognitivas en aquellos individuos que la padecen. Esta es una cuestión que no resulta ociosa desde un punto de vista clínico, puesto que como es de sobra conocido, la EM afecta a adultos jóvenes y provoca discapacidad física evidente y parece relacionarse con alteraciones cognitivas que, como cuadro clínico generalizado, impide a los enfermos desarrollar con normalidad su vida diaria y sus relaciones sociales.

De lo expuesto puede deducirse que este trabajo se centra exclusivamente en el estudio de algunas funciones y procesos cognitivos en sujetos diagnosticados de EM. Este interés se justifica por el hecho de la amplia bibliografía a propósito de este tema y, simultáneamente, por la gran diversidad y disparidad de resultados obtenidos. Los resultados más o menos contradictorios, el empleo de modalidades metodológicas no comparables, así como la dificultad obvia para poder trabajar con muestras sólidas en cuanto a las técnicas de selección y a su tamaño, confiere a esta cuestión un indudable interés científico, clínico y, dada la repercusión de la EM, un interés social.

Los estudios neuropsicológicos han puesto de manifiesto déficit evidentes en múltiples funciones cognitivas. Los resultados de estas investigaciones han sido interpretados, por algunos, como evidencia suficiente para considerar que el perfil de alteraciones cognitivas que muestra una importante proporción de sujetos diagnosticados de EM sigue un patrón de alteración similar al que se observa en las demencias subcorticales. Para otros, simplemente no existe aún evidencia empírica suficientemente sólida como para aceptar esta propuesta y apuestan por la existencia de significativas diferencias en el rendimiento de tareas de aprendizaje procedimental entre las demencias que cursan con lesiones que afectan preferentemente la sustancia gris subcortical y aquellas que presentan lesiones en la sustancia blanca subcortical.

Nuestra opción en esta investigación ha sido la de centrarnos en aquellos aspectos menos estudiados y, asumiendo las limitaciones propias de la investigación clínica, seleccionar un segmento que a nuestro juicio ha sido menos desarrollado.

Después de un exhaustivo análisis de las diversas aportaciones de los últimos años, entendemos que se ha prestado escasa atención al estudio del aprendizaje de habilidades procedimentales en pacientes diagnosticados de EM. De hecho, en general se han utilizado algunos mecanismos de medición para obtener evidencia empírica del rendimiento en el aprendizaje sensoriomotor de los sujetos implicados o, a lo sumo, se ha contribuido a alimentar aún más la base de resultados contradictorios. De ahí que adentrarse en este territorio parezca necesario y suficientemente justificado.

Como es obvio, la propuesta metodológica que estamos en disposición de justificar impide la posibilidad de analizar relaciones de rango fuerte entre variables y, por tanto, navegaremos por los circuitos del análisis de relaciones débiles en términos de potencia explicativa. De lo expuesto, se desprende la importancia de ir más allá de la potencia de medición y valoración de los procesos cognitivos implicados y avanzar en el conocimiento de indicadores clínicos que los pacientes presentan. De ahí, que merezca una atención especial el uso de los resultados derivados a partir de las técnicas de resonancia magnética para el estudio de la relación entre alteraciones cognitivas y alteraciones estructurales.

Para desarrollar los elementos consignados en esta breve presentación, hemos desarrollado el siguiente esquema: en primer lugar se presenta una introducción que pretende ser una revisión de los aspectos más característicos de la enfermedad. Primero se describen las características generales de la EM, seguidamente se comentan las principales alteraciones psicológicas y psiquiátricas para posteriormente, describir los déficit cognitivos y su relación con la neuroimagen y variables clínicas de la enfermedad. En el segundo apartado se presenta una justificación extensa del tema a tratar y los objetivos concretos que se pretenden alcanzar con esta investigación. En el tercer apartado se describe la metodología seguida para la consecución de los objetivos propuestos. A continuación, en los apartados IV y V se presentan los resultados y posteriormente se discuten las aportaciones más relevantes. Finalmente, en el sexto apartado se proponen las conclusiones principales que se derivan del presente estudio.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de etiología aún desconocida, que afecta a adultos jóvenes. En una buena parte de los pacientes, la enfermedad se caracteriza por presentar brotes y remisiones de síntomas neurológicos. Estos síntomas se atribuyen al desarrollo agudo de placas en áreas que provocan una clínica evidente. En concreto, los síntomas más frecuentes que pueden acontecer a lo largo de la enfermedad son pérdida de funcionalidad o sensibilidad en las extremidades, alteraciones en el control vesical, disfunciones sexuales, sensación de fatiga, alteraciones en la visión, pérdida del equilibrio, vértigo, dolor, déficit cognitivos y cambios emocionales.

I.1.1. Anatomía patológica

La EM se caracteriza por la aparición de múltiples lesiones focales, denominadas placas, en la sustancia blanca, produciendo la desmielinización parcial de los axones con preservación relativa de estos. Aunque las placas pueden aparecer distribuidas por todo el SNC, frecuentemente una buena parte de estas 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 dos centímetros.

Las lesiones desmielinizantes se distinguen por ser agudas o crónicas. Las lesiones agudas se presentan con unos bordes mal definidos con un importante infiltrado inflamatorio, fundamentalmente compuesto por linfocitos T, B y macrófagos (Acarín *et al.*, 1996). Existe una pérdida de oligodendrocitos importante, degradación de las vainas de mielina, pudiéndose observar degeneración axonal y proliferación de astrocitos. Las lesiones crónicas presentan poca actividad inflamatoria y se caracterizan por presentar desmielinización, degeneración axonal y

gliosis. En algunas de las lesiones, se produce un fenómeno de remielinización parcial, detectándose la existencia de oligodendrocitos y axones finamente mielinizados (Lucchinetti *et al.*, 2001)

I.1.2. Etiología

La etiología de la EM es aún desconocida. Se considera que es una enfermedad mediada por factores inmunes que se presenta en personas genéticamente susceptibles (Noseworthy *et al.*, 2000), aunque los factores ambientales pueden jugar también un papel importante.

I.1.3. Epidemiología

La prevalencia de la EM varía considerablemente en las diferentes regiones geográficas del mundo, aunque no se conocen las causas de esta variación. Existen diferentes explicaciones ambientales y genéticas, y es posible que ambas tengan un papel a la hora de explicar estas variaciones. Se considera que aquellas zonas que presentan menos de 5 casos por 100.000 habitantes son zonas de baja prevalencia, aquellas que presentan entre 5 y 30 casos por 100.000 habitantes, zonas de prevalencia intermedia y aquellas con más de 30 casos por cada 100.000 habitantes zonas de prevalencia alta (Kurtzke, 1991). Las zonas de mayor prevalencia se sitúan en el norte de Europa, el sur de Australia y el área media de América del Norte. De hecho, en Europa y Norteamérica, la EM es considerada como la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes. España se presenta como una zona de prevalencia intermedia, junto con el resto de la Europa Mediterránea, aunque las últimas investigaciones realizadas obtienen prevalencias más altas llegando a cifras entre 32 y 65 casos por cada 100.000 habitantes (Mallada, 1999).

El inicio de la enfermedad tiene su mayor incidencia hacia la tercera y cuarta década de vida, siendo infrecuente la aparición de casos antes de los 15 años y después de los 45 años. La prevalencia en función del sexo parece ser aproximadamente dos veces superior en las mujeres que en los hombres, siendo esta

diferencia evidente para las formas que cursan a brotes pero no el curso primariamente progresivo (Baum *et al.*, 1981, Rice *et al.*, 2002) (las principales formas de evolución de la enfermedad se describen en el apartado I.1.8.).

I.1.4. Factores genéticos

Existe evidencia de que determinados factores genéticos tienen un efecto en la susceptibilidad de padecer una EM. En numerosos estudios se ha confirmado que los genes del sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*) son marcadores genéticos que predisponen a padecer una EM (Keegan *et al.*, 2002). El sistema HLA, está formado por un conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, y se divide en tres regiones: región de clase I, que contiene genes que codifican para los antígenos HLA de los loci A, B y C; región de clase II, que contiene genes que codifican para los antígenos de los loci D, y se subdivide en DP, DQ y DR y por último la región de clase III que contiene genes que controlan factores de complemento y el factor de necrosis tumoral.

En cada locus pueden encontrarse distintas variantes de un gen llamadas alelos. Los alelos se nombran por el nombre del locus seguido de un número que se asigna a las distintas variantes.

Las primeras investigaciones reconocieron que la presencia del alelo HLA-DR2, incrementaba el riesgo de padecer una EM (Jersild *et al.*, 1973). Posteriormente, se ha ido aumentando el conocimiento sobre el sistema HLA y nuevos alelos han sido asociados con la EM. Sin embargo, a pesar de la evidencia de la relación de la EM con el sistema HLA, la presencia de estos genes no parece ser suficiente para desarrollar la enfermedad (Oksenberg *et al.*, 1997). Las investigaciones realizadas con gemelos sugieren una concordancia de un 31-38% en gemelos monozigotos mientras que en gemelos dizigotos es de un 5% (Sadovnick *et al.*, 1993; Sandovnick, 2002). Los familiares de primer grado de un paciente con EM tienen una susceptibilidad de desarrollar la enfermedad de un 5% o menor, lo que representa un riesgo 20-40 veces mayor respecto a la población general (Sadovnick *et al.*, 1988).

I.1.5. Factores ambientales

Algunas investigaciones apoyan la idea de la importancia de los factores ambientales a la hora de desarrollar la enfermedad, dado que en los estudios realizados con hermanos se ha evidenciado que la EM se manifiesta no tanto a la misma edad cronológica sino en la misma época del año. Por otro lado, diferentes trabajos han mostrado que la prevalencia es menor en aquellos países que se encuentran más cercanos a la línea del ecuador (Brassington *et al.*, 1998).

Los estudios con emigrantes, sostienen que aquellos sujetos que emigran de una zona de alto riesgo a una zona de bajo riesgo o viceversa después de los 15 años de edad conservan el riesgo de padecer la enfermedad de su lugar de origen, mientras que aquellos sujetos que emigran antes de los 15 años adquieren una probabilidad de desarrollar la enfermedad igual a la del país de destino.

Aunque la relación entre los factores genéticos y ambientales es compleja, Poser (1994) concluye en un estudio que revisa los factores epidemiológicos de la EM, que es posible que los factores genéticos tengan una importancia mayor a la hora de adquirir la enfermedad mientras que los factores ambientales tengan una mayor influencia en la aparición de la sintomatología clínica.

I.1.6. Clínica

El curso clínico es sumamente variable y los signos y síntomas varían considerablemente entre los pacientes. La aparición de síntomas neurológicos viene determinada por la localización de las lesiones en el SNC. Los síntomas más comunes son debilidad de las extremidades, síntomas sensoriales, neuritis óptica, diplopia y síntomas vestibulares. A continuación se comenta algunas de las alteraciones más típicas de la EM.

I.1.6.1. Sintomatología motora

Frecuentemente aparece déficit de fuerza en las extremidades, que puede manifestarse como monoparesia, hemiparesia, paraparesia o tetraparesia. En algunas

ocasiones el paciente refiere debilidad, rigidez o torpeza en alguno de los miembros durante una o dos semanas y posteriormente se produce una mejora espontánea en semanas o meses.

I.1.6.2. Síntomas sensitivos

Los síntomas más frecuentemente descritos por los pacientes con EM son parestesias en forma de hormigueo, pinchazos o adormecimiento de partes del cuerpo. En la exploración neurológica se suele hallar disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores.

I.1.6.3. Alteraciones visuales

Las alteraciones oftalmológicas de la EM pueden afectar al aparato visual o al aparato locomotor, provocando una clínica con trastornos visuales o oculomotores, aunque, frecuentemente se presenta una combinación de ambos tipos de trastorno.

La neuritis óptica es uno de los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad, la cual es provocada por la inflamación, degeneración o desmielinización del nervio óptico. Produce pérdida de agudeza visual durante horas o días, que se acompaña generalmente de dolor al realizar movimientos oculares (Söderström, 2001). En la mayoría de los casos, al cabo de unas semanas, se produce una recuperación completa de la agudeza visual. En un 60-70% de pacientes con neuritis óptica monosintomática, la Resonancia Magnética (RM) muestra lesiones típicas de EM. Se considera que la mitad de los sujetos que presentan una neuritis óptica, desarrollarán una EM (Söderström, 2001).

La diplopía es otra de las alteraciones visuales que comúnmente aparece en el curso de una EM, consiste en la visión doble en la mirada horizontal o vertical, y se produce por lesiones en el tronco encefálico (Keegan *et al.*, 2002).

El nistagmo, otro de los signos clínicos frecuente, puede presentarse como síntoma inicial de la enfermedad, aunque lo más habitual es que aparezca en el transcurso de ella. El paciente tiene la sensación de movimiento del entorno (osciloscopia) y visión borrosa (Bandini *et al.*, 2001).

I.1.6.4. Alteraciones de la coordinación

Las lesiones cerebelosas pueden ocasionar temblor intencional, dismetría de las extremidades y ataxia de la marcha. Otro de los síntomas que puede acontecer durante la enfermedad es el vértigo, producido por las lesiones en el tronco encefálico (Keegan *et al.*, 2002).

I.1.6.5. Fatiga

La fatiga es uno de los síntomas más comunes referidos por los pacientes con EM, aunque la causa de la aparición de este síntoma, la clínica y la relación con otros síntomas de la enfermedad aun no es conocida suficientemente. Los resultados de un estudio realizado mediante encuesta (Colosino *et al.*, 1995), mostraron que los pacientes con un riesgo más elevado de padecer fatiga son aquellos con una discapacidad neurológica mayor, aquellos que presentan un curso progresivo de la enfermedad y pacientes con mayor edad. La fatiga provoca un cansancio y una falta de energía que normalmente no se esperaría dado el grado de esfuerzo requerido por una tarea habitual. Un 70-90% de los afectados refieren fatiga durante el curso de su enfermedad (Freal *et al.*, 1984, Krupp *et al.*, 1988) y un 15-40% de pacientes consideran la fatiga como uno de los síntomas más importantes (Krupp *et al.*, 1988, Fisk *et al.*, 1994).

I.1.6.6. Alteraciones esfinterianas

Una importante proporción de pacientes con EM presenta disfunciones esfinterianas a lo largo del curso de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes son urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, dificultad para iniciar la micción e incontinencia urinaria (Burguera-Hernandez, 2000).

I.1.6.7. Alteraciones sexuales

Las alteraciones sexuales no suelen ocurrir al inicio de la enfermedad, sin embargo, los pacientes con EM experimentan a lo largo de su vida una proporción más alta de diversos problemas sexuales comparados con pacientes que sufren otras enfermedades crónicas (Zonzon *et al.*, 1999). Estos problemas sexuales pueden ser debidos a la aparición de lesiones desmielinizantes que provoquen la aparición de síntomas como insensibilidad o parestesias en los genitales, disfunción eréctil en el varón y pérdida de lubricación vaginal en las mujeres. Otros síntomas, como la fatiga, la espasticidad, las alteraciones esfinterianas y el dolor, no relacionados directamente con los órganos sexuales, pueden afectar a la respuesta sexual del paciente. Por último, las alteraciones emocionales o psicosociales pueden interferir negativamente en la satisfacción o en la realización del acto sexual (Foley *et al.*, 2001).

I.1.6.8. Alteraciones psicológicas y psiquiátricas

Los pacientes con EM frecuentemente presentan una variedad de problemas psicológicos y trastornos psiquiátricos tales como depresión, ansiedad, irritabilidad, episodios psicóticos, euforia y episodios de llanto y risa descontrolada (Beatty, 1993a, Mohr *et al.*, 2001). Estos trastornos serán comentados más extensamente en el apartado I.3. de esta introducción.

I.1.6.9. Alteraciones cognitivas

La prevalencia de las alteraciones cognitivas en pacientes con EM oscila entre un 45% y un 65% (Rao, 1995). Los déficit cognitivos más frecuentes son memoria, aprendizaje, velocidad de procesamiento de la información y funciones ejecutivas (Beatty, 1993b). Este perfil de alteración cognitiva, junto con los cambios emocionales y de personalidad que se producen en la EM, es similar al patrón observado en otras enfermedades cerebrales consideradas bajo el término de

demencia subcortical (Cummings *et al.*, 1984). En el apartado I.4. de esta sección se realizará una revisión más detallada de estos aspectos.

I.1.7. Grado de disfunción

La gravedad o grado de disfunción puede determinarse mediante diferentes escalas, sin embargo, la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983), es una de las escalas más ampliamente utilizada y permite obtener una valoración cuantitativa de cada uno de los sistemas funcionales que el creador de la escala propone (ver Anexo 1). Esta escala valora de 0 a 10 puntos el estado clínico del paciente (ver Anexo 2), 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. A pesar de la extensa utilización de la EDSS, tanto en el ámbito clínico como en la investigación, ésta escala ha sido criticada por su falta de sensibilidad a los cambios clínicos en especial aquellos que no afectan a la movilidad (Brassington *et al.*, 1998).

Recientemente, se ha desarrollado una prueba recomendada por la *National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force* (Rudick *et al.*, 1997), para valorar los aspectos que más frecuentemente se afectan en la EM y que a la vez sea sensible a los cambios que se producen a lo largo de la enfermedad. Esta prueba, el *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC), se compone por tres subpruebas que valoran la funcionalidad de las extremidades superiores, inferiores y la función cognitiva (Tabla 1). A partir de la conversión de los resultados de estas tres subpruebas a puntuaciones Z, es posible obtener una puntuación que indica el estado funcional del paciente.

Tabla 1. Multiple Sclerosis Functional Composite

Subpruebas que componen el MSFC
Tiempo transcurrido al caminar 7,6 metros
Nine Hole Peg Test
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

I.1.8. Formas clínicas

Se ha establecido un consenso sobre la definición y terminología usada para describir las diferentes formas y estados clínicos de la EM, aunque no siempre es seguida por los diferentes autores.

EM remitente recurrente (RR): Es la forma clínica más común de la enfermedad, en un 80% de los casos la enfermedad debuta siguiendo este curso (Bruck, 2002). Los pacientes se caracterizan por presentar brotes (aparición de síntomas neurológicos de más de 24 horas de duración) con una remisión posterior total o parcial de los déficit. En el caso de que la remisión de los síntomas sea parcial, se considera que el paciente presenta secuelas. En los periodos interbrote no se objetiva progresión de la enfermedad (Lublin *et al.*, 1996) (Figura 1).

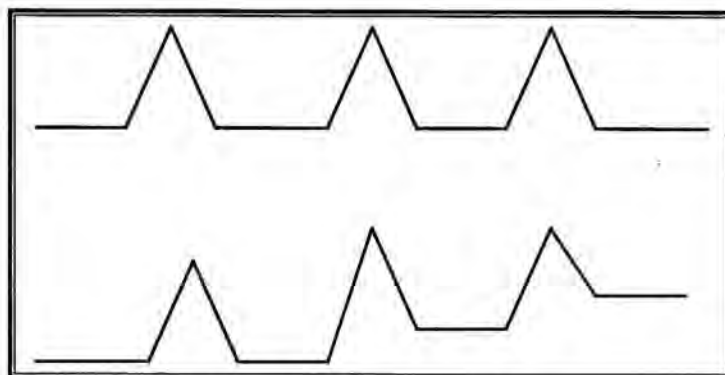


Figura 1: Curso clínico RR sin y con secuela.

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 (Figura 2). Esta forma clínica tiene peor pronóstico, debuta más tarde en la vida de los sujetos y se ha observado que existe una proporción mayor de hombres que de mujeres (Thompson *et al.*, 2000).

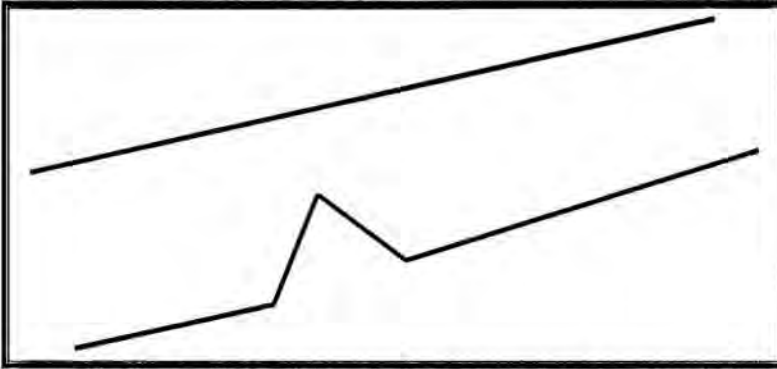


Figura 2: Curso clínico primariamente progresivo y primariamente progresivo transicional.

EM secundariamente progresiva (SP): se inicia con un curso remitente recurrente, seguido de una progresión de la sintomatología. Pueden presentar brotes y empeoramiento de los síntomas en el periodo interbrote.

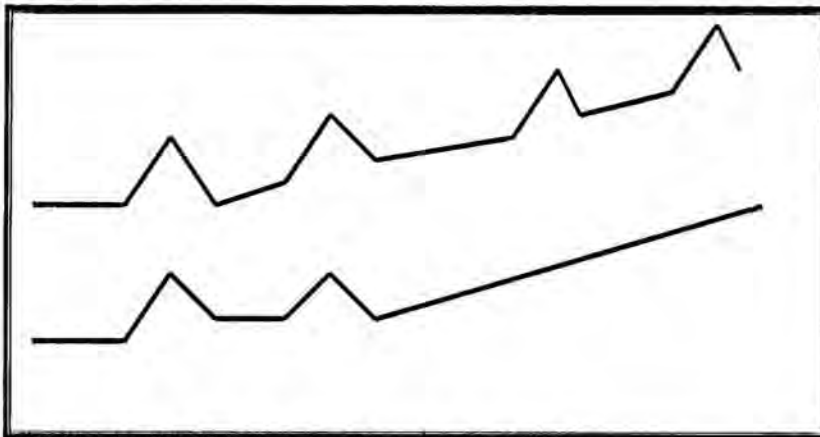


Figura 3: Curso clínico secundariamente progresivo.

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

I.1.9. Diagnóstico

No existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de la EM, es por ello que se llega a un diagnóstico a partir de criterios clínicos de diseminación espacial, que indiquen la existencia de dos lesiones en el SNC independientes, y de dispersión temporal, que prueben la aparición de dos o más episodios de disfunción neurológica. Con ayuda de la exploración clínica y de los métodos paraclínicos (Análisis de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) potenciales evocados y RM) es posible realizar el diagnóstico diferencial. Los criterios diagnósticos más ampliamente aceptados han sido los de Poser *et al.*, (Poser *et al.*, 1983) que incluían datos clínicos y paraclínicos (Tabla 2). 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, dada su probada sensibilidad a los cambios patológicos producidos por la EM, y incorporando algunos criterios para el diagnóstico de la forma primariamente progresiva.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la EM. Poser *et al.*, 1983

Clasificación de la EM

A. EM Clínicamente Definida

1. Dos brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas
2. Dos brotes, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada

B. EM definida por laboratorio

1. Dos brotes, evidencia clínica o paraclínica de una lesión y presencia de bandas oligoclonales en LCR 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 IgG
3. 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

1. Dos brotes y evidencia clínica de una lesión
2. Un brote y evidencia clínica de dos lesiones separadas
3. Un brote, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión separada

D. EM probable por laboratorio

1. Dos brotes y presencia de bandas oligoclonales en LCR o aumento de IgG

En concreto, se define 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. Según los criterios recientemente publicados (McDonald *et al.*, 2001), para que un nuevo síntoma sea

considerado como un segundo brote, este último ha de acontecer 30 días después de la aparición del primer síntoma.

I.1.10. Exploraciones paraclínicas

Las pruebas de laboratorio y radiológicas como la RM, el análisis del LCR y los potenciales evocados visuales pueden ayudar a realizar el diagnóstico, y pueden ser esenciales cuando hay escasas evidencias clínicas para poder diagnosticar la enfermedad.

Frecuentemente, los pacientes con un primer episodio sugestivo de EM presentan una RM patológica. Las imágenes adquiridas en T2 muestran las lesiones como áreas de hiperintensidad, mientras que las imágenes potenciadas en T1 muestran las lesiones isointensas, como el resto de sustancia blanca normal. Sin embargo, algunas lesiones se muestran hipointensas en T1, reflejando pérdida de tejido (Ingle *et al.*, 2002). En las secuencias potenciadas en T1, si se utiliza Gadolinio (Gd), el cual es un agente de contraste extracelular que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica cuando ésta se encuentra intacta, se observa que el Gd es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, reflejando un aumento en su permeabilidad y realzando las lesiones que se encuentran en fase inflamatoria (Bruck *et al.*, 1997). La realización de una nueva RM meses después del primer síntoma puede proporcionar información sobre la aparición de nuevas lesiones, aunque éstas no estén acompañadas de sintomatología clínica, permitiendo así, realizar el diagnóstico de EM.

El análisis del LCR, en un 95% de los casos de EM, informa sobre la presencia de bandas oligoclonales o el incremento de inmunoglobulina G (McDonald *et al.*, 1999), lo cual se considera como un indicador predictivo de la conversión a EM en pacientes que presentan síndromes clínicos aislados sugestivos de EM.

Los potenciales evocados visuales pueden aportar información sobre la disfunción de los nervios ópticos. Frecuentemente, se advierte un aumento en la latencia de la onda P100, lo que puede proporcionar evidencia de una segunda lesión en el nervio óptico que confirme el diagnóstico (Noseworthy *et al.*, 2000). Un 90% de los pacientes con EM presentan potenciales visuales patológicos. Cuando se

incluyen pacientes sin un diagnóstico definido el porcentaje es de un 75%, lo cual refleja la frecuencia en que los nervios ópticos quedan afectados en la enfermedad (McDonald *et al.*, 1999).

I.1.11. Diagnóstico diferencial

Existen una serie de entidades clínicas que pueden presentar características similares tanto radiológicas como clínicas a la EM, es por esto, que es necesario realizar un diagnóstico diferencial preciso por un neurólogo experto. En la tabla 3 se recogen algunas de las enfermedades con las que es necesario realizar el diagnóstico diferencial.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial en la EM

Enfermedades que causan lesiones múltiples en el SNC

Lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, Enfermedad de Behcet, Poliarteritis nodosa, SIDA, Sarcoidosis, Encefalitis aguda diseminada, Síndrome de Devic, Enfermedad de Lyme, Enfermedades cerebrovasculares, Sífilis

Enfermedades sistematizadas del SNC

Ataxia espino-cerebelosa degenerativa, Paraparesia espástica familiar, Enfermedad de Leber, Leucodistrofias

Lesión única en el SNC con curso a brotes y remisión

Tumores en el SNC, Malformaciones arteriovenosas, Linfoma cerebral primario

Lesión única en el SNC con curso progresivo

Siderosis subpial, Tumores de la fosa posterior, Mielopatía cervicoartrosica, Malformación de Arnold-Chiari

I.1.12. Evolución y pronóstico

La evolución de un paciente con EM es sumamente variable y los factores responsables de esta variabilidad no son claros, lo que hace imposible estimar cual será la evolución de un paciente tras el diagnóstico. Los estudios sobre historia

natural de la enfermedad anteriores al uso de tratamientos inmunomoduladores, muestran que la mayoría de los pacientes alcanzan una puntuación en la EDSS 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). En un estudio longitudinal reciente (Brex *et al.*, 2002) con una media de 14,1 años de seguimiento y compuesto por una muestra de 71 pacientes con síndromes clínicos aislados sugestivos de EM, se halló que un 88% de aquellos que presentaban una RM patológica al inicio, evolucionaban a una EM clínicamente definida, en tanto que un 19% de los que presentaban una RM normal, desarrollaban una EM. El 31% de los pacientes obtuvo una puntuación de 6 ó más en la EDSS (incluidos 3 pacientes que murieron debido a la enfermedad) al finalizar el estudio.

Los factores clínicos que relativamente pueden hacer sospechar sobre un pronóstico favorable son: sexo femenino, inicio temprano de los síntomas, neuritis óptica, brotes sensoriales, recuperación completa tras un brote, aparición de pocos brotes y un intervalo de tiempo largo entre brotes. Por el contrario, los factores que hacen pensar sobre un peor pronóstico incluyen, sexo masculino, sintomatología motora y cerebelar, recuperación incompleta tras un brote, curso progresivo desde el inicio e intervalo de tiempo corto entre los brotes (Weinshenker *et al.*, 1991).

I.1.13. Tratamiento

No existe un tratamiento curativo específico para la EM. No obstante, sí existen, en la actualidad, una serie de tratamientos que se centran en la atenuación de los síntomas durante el brote y tratamientos que producen un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad, disminuyendo la frecuencia de aparición de brotes.

El tratamiento de elección durante el brote son los corticoides, los cuales disminuyen la intensidad y la duración de los síntomas. La metil-prednisolona intravenosa administrada a dosis alta durante 3 días es el tratamiento más utilizado, mejorando la clínica del paciente y reduciendo en número de lesiones activas detectadas por RM y utilización de Gd (Noseworthy *et al.*, 1999).

En la actualidad existen fundamentalmente, tres tipos de medicación que han demostrado una reducción en la progresión y el número de brotes, entre estos se

encuentran los tres tipos de interferón beta (Avonex, Betaferon y Rebif), el Acetato de Glatiramero (Copaxone) y la Mitoxantrona. Los interferones indicados para las formas remitentes recurrentes y secundariamente progresivas, y el acetato de glatiramero, para las formas remitentes recurrentes, 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 (Johnson *et al.*, 1995, Johnson *et al.*, 1998, Lucchinetti *et al.*, 2001). La mitoxantrona, es un inmunosupresor, que igualmente se ha mostrado efectivo para las formas que cursan a brotes, mejorando la clínica del paciente, enlenteciendo la progresión de la enfermedad y reduciendo la actividad lesional detectada por RM (Noseworthy *et al.*, 1999).

1.2. RELACIÓN ENTRE VARIABLES CLÍNICAS Y TÉCNICAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM es una herramienta importante tanto para el diagnóstico como para controlar la actividad de la enfermedad, establecer parámetros que ayuden a realizar pronósticos sobre la evolución y encontrar correlatos radiológicos con la inflamación, desmielinización, remielinización o la degeneración axonal. En un 95% de los casos, los pacientes con EM presentan una RM patológica (Paty *et al.*, 1988) y histopatológicamente las anomalías observadas corresponden con la presencia de placas. En general, la evolución de la discapacidad de los pacientes se explica sólo parcialmente a partir de los cambios detectados por la RM craneal, hallándose correlaciones pobres entre las variables clínicas y los parámetros de RM.

Posibles explicaciones de las bajas correlaciones halladas, sean por un lado, la baja especificidad patológica de la RM y por otro, el hecho que la variable clínica más utilizada halla sido la puntuación en la EDSS, la cual fundamentalmente mide la alteración motora del paciente y posiblemente refleje la discapacidad provocada por lesiones mayoritariamente localizadas en la médula espinal (Filippi, 2000a). Las correlaciones halladas entre la discapacidad clínica medida a través del MSFC y determinados parámetros de RM han sido igualmente pobres (Kalkers *et al.*, 2001),

aunque algunos autores encuentran que éstas son más potentes que las halladas con la EDSS (Fisher *et al.*, 2000), posiblemente por la inclusión de puntuaciones de la función motora de extremidades superiores y cognitiva.

Los parámetros radiológicos más utilizados han sido el área y volumen total de lesión en imágenes de RM potenciadas en T1 y T2, el realce de lesiones por Gd, diferentes medidas de atrofia cerebral como el cociente total parénquima cerebral/volumen intracraneal o el cociente volumen ventricular/total de parénquima cerebral (Paolillo *et al.*, 2000, Weiner *et al.*, 2000, Schreiber *et al.*, 2001, Morgen *et al.*, 2001).

En un estudio en el que se realizó RM periódicas (Weiner *et al.*, 2000) se observó un aumento en el volumen de lesión al cabo de un año en todos los pacientes, excepto en aquellos que permanecieron clínicamente estables. En este mismo estudio se halló que el aumento en la puntuación de la EDSS y la aparición de brotes correlacionó con el número de lesiones realzadas por Gd en aquellos pacientes que presentaban un curso RR. Diversos trabajos han estudiado las diferencias en cuanto a los parámetros radiológicos entre las diferentes formas clínicas (Thompson *et al.*, 1990, Filippi *et al.*, 1995, Nijeholt *et al.*, 1998, Filippi *et al.*, 1999, Van Walderveen *et al.*, 2001). En general, los pacientes que siguen un curso SP, presentan una carga lesional mayor tanto en imágenes potenciadas en T1 como en T2, mientras que los pacientes que siguen un curso clínico RR y PP, presentan cargas lesionales similares. Comparando las formas clínicas SP y PP en estudios longitudinales en pacientes con una discapacidad física similar valorada a través de la EDSS, se ha observado que los pacientes que siguen un curso SP presentan un mayor número de lesiones realzadas por Gd (Thompson *et al.*, 1991, Kidd *et al.*, 1996). La distribución de las lesiones no parece variar entre las distintas formas clínicas de la enfermedad, aunque los pacientes con un curso clínico PP, presentan lesiones más pequeñas (menores de 5mm) y menos lesiones en el área periventricular (Thompson *et al.*, 1990).

Otras técnicas de RM no convencionales, como las Imágenes por Transferencia de Magnetización (ITM) y la Espectroscopia protónica por RM (ERM), proporcionan una mayor especificidad para el estudio del substrato

patológico de las lesiones en la EM, permitiendo caracterizar el daño tisular de las lesiones y evaluar el grado de lesión en la sustancia blanca de apariencia normal.

Las ITM proporcionan una ratio que refleja la capacidad de las macromoléculas del tejido cerebral para intercambiar magnetización con las moléculas de agua circundantes (McGowan *et al.*, 1998). En la EM se ha descrito bajos índices de esta ratio, incluso en la sustancia blanca de apariencia normal, lo que indica lesión en la mielina o de la membrana axonal (McGowan *et al.*, 1998). La ITM posee una especificidad superior a la RM convencional, permite estudiar la sustancia blanca de apariencia normal y proporciona diversos parámetros representativos de la carga lesional macro y microscópica a partir de la metodología de la ITM con histograma (Comi *et al.*, 2000). Mediante esta técnica se han obtenido correlaciones más altas con la discapacidad física que las halladas con técnicas convencionales de RM (Gass *et al.*, 1994, Dehmeshki *et al.*, 2001). Los valores derivados del histograma de ITM parecen ser diferentes en las distintas formas clínicas de la EM, siendo los pacientes que siguen una forma clínica SP los que presentan valores más disminuidos, mientras que los pacientes con una forma clínica PP presentan un déficit leve pero extensamente diseminado en la sustancia blanca de apariencia normal (Filippi *et al.*, 1999).

La ERM proporciona medidas cuantitativas de los componentes neuroquímicos relacionados con cambios específicos en la estructura de la sustancia blanca (Arnold *et al.*, 1998). Algunos de los parámetros que la ERM puede detectar son el N-Acetil-Aspartato (NAA), la creatina (Cr) y la colina (Co). La ratio NAA/Cr se ha utilizado como un indicador de integridad neuronal y axonal. Las lesiones crónicas en la EM se caracterizan por un contenido reducido de la ratio NAA/Cr, lo que indica alteración y/o pérdida axonal, en tanto que las lesiones agudas, se caracterizan por presentar picos elevados de Co, lo que ha sido relacionado con la inflamación y la rotura de la membrana (Pan *et al.*, 1996).

La sustancia blanca de apariencia normal también presenta un decremento de NAA en los sujetos con EM comparados con controles sanos (Davie *et al.*, 1997, Cucurella *et al.*, 2000, Suhy *et al.*, 2000). Al igual que en el caso de la ITM y de la RM convencional, se han obtenido correlaciones significativas entre la ERM y discapacidad valorada a través de la EDSS (Davie *et al.*, 1997, Sarchielli *et al.*,

1999), lo que indica que las alteraciones microscópicas en la sustancia blanca de apariencia normal detectadas por estas técnicas, tienen un papel importante a la hora de explicar la discapacidad física del paciente con EM.

I.3. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

I.3.1. Depresión

La depresión es un síntoma común en la EM aunque las estimaciones sobre su prevalencia varían enormemente, debido fundamentalmente a la definición misma del trastorno, a los instrumentos aplicados para evaluarla y a las diferentes muestras utilizadas (Minden *et al.*, 1990a). Por otro lado, algunos de los síntomas que aparecen frecuentemente en la EM como la fatiga, lentitud psicomotora, alteraciones en el sueño y la disminución en la capacidad de concentración, pueden ser confundidos con síntomas depresivos, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial adecuado.

Algunos estudios, utilizando entrevistas semi-estructuradas y criterios diagnósticos formales estiman que el diagnóstico de depresión mayor tiene una prevalencia entre el 14% y el 40% (Joffe *et al.*, 1987a, Minden *et al.*, 1987, Arias Bal *et al.*, 1991, Moller *et al.*, 1994, Sullivan *et al.*, 1995). Esta prevalencia es más elevada (del 42% al 54%) si se considera el hecho de padecer una depresión a lo largo de la vida (Joffe *et al.*, 1987a, Minden *et al.*, 1987, Sadovnick *et al.*, 1996).

Algunos autores, han constatado que la depresión en la EM es más común que en otras enfermedades crónicas (SurrIDGE *et al.*, 1969, Minden *et al.*, 1987) y que en otros trastornos neurológicos (Schiffer *et al.*, 1984, Rabins *et al.*, 1986) aunque no siempre se han reproducido estos datos (MacLeod *et al.*, 1998). No obstante, hasta la actualidad, no hay estudios que evalúen la historia natural de la depresión en la EM.

La etiología de la depresión en la EM puede estar influida por múltiples factores. El hecho de tratarse de una enfermedad impredecible y degenerativa puede explicar el origen psicosocial de la depresión. Algunos autores han estudiado la relación que se establece entre la depresión y la intrusividad que los pacientes

perciben sobre como la enfermedad está afectando a sus actividades de la vida diaria (Devins *et al.*, 1993), o la percepción de incertidumbre y variabilidad de la EM (Wineman *et al.*, 1996, Schiaffino *et al.*, 1998), demostrando que estos factores están relacionados con la depresión. 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 *et al.*, 1999).

Sin embargo, el origen psicosocial por si sólo, no explica el hecho que la depresión tenga un porcentaje más elevado en la EM que en otras enfermedades crónicas o neurológicas. Algunas investigaciones proponen que la depresión podría estar relacionada con determinadas variables de la enfermedad o con la localización específica de las lesiones detectadas mediante técnicas de neuroimagen. En concreto, la depresión se ha asociado con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (McIvor *et al.*, 1984), grado de deterioro neurológico (McIvor *et al.*, 1984, Millefiorini *et al.*, 1992, Mohr *et al.*, 1997) y deterioro cognitivo (Rao *et al.*, 1984a, Beatty *et al.*, 1988, Filippi *et al.*, 1994, Gilchrist *et al.*, 1994, Arnett *et al.*, 1999a, Arnett *et al.*, 1999b, Arnett *et al.*, 2001), con lesiones en el lóbulo frontal y temporal y regiones periventriculares (Honer *et al.*, 1987), lesiones en el hemisferio izquierdo (George *et al.*, 1994), lesiones en el lóbulo temporal derecho (Berg *et al.*, 2000a), lesiones en el fascículo arqueado izquierdo (Pujol *et al.*, 1997) y asimetrías en la perfusión en el sistema límbico (Sabatini *et al.*, 1996). Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre la depresión y la duración de la enfermedad, severidad del deterioro neurológico o cognitivo y determinados parámetros de RM (Minden *et al.*, 1987, Moller *et al.*, 1994, Noy *et al.*, 1995, Foong *et al.*, 1999, Provinciali *et al.*, 1999, Sperling *et al.*, 2001,).

Algunos de los tratamientos aplicados a la EM se han asociado con un aumento de la sintomatología depresiva. Diversos estudios han observado que el uso de interferones está asociado a la depresión (Mohr *et al.*, 1996, Neilley *et al.*, 1996, Mohr *et al.*, 1998) aunque este dato no ha sido replicado en otros trabajos (Borràs *et al.*, 1999a, Mohr *et al.*, 1999). Los resultados sobre los efectos de los corticoesteroides administrados por vía oral o intravenosa tras la aparición de un brote son más consistentes, siendo aceptado que estos pueden producir cambios, en

general, reversibles, en el estado de ánimo y en la cognición (Oliveri *et al.*, 1998, Mohr *et al.*, 2001).

I.3.2. Trastorno bipolar

Se han descrito casos de manía en pacientes con EM (Peselow *et al.*, 1981, Mapelli *et al.*, 1981, Kellner *et al.*, 1984, Garfield, 1985) y algunas investigaciones sobre prevalencia indican que el trastorno bipolar tiene una proporción más alta en EM que en la población general (Schiffer *et al.*, 1986, Joffe *et al.*, 1987a, Fisk *et al.*, 1998). Sin embargo, los casos de trastorno bipolar en la población con EM no parecen seguir un patrón familiar, sugiriendo que se tratan de un trastorno secundario a la enfermedad (Joffe *et al.*, 1987b).

I.3.3. Episodios psicóticos

Diversos autores han descrito episodios psicóticos de corta duración en pacientes con EM (Feinstein *et al.*, 1992a) aunque estos parecen ser infrecuentes. Se ha constatado que estos episodios ocurren en estados avanzados de la enfermedad y cuando existe una importante carga lesional en los lóbulos temporales (McDonald *et al.*, 1999).

I.3.4. Ansiedad

Aunque los estudios sobre ansiedad en la EM son mucho más escasos comparados con los estudios sobre depresión, se estima que la prevalencia de la ansiedad en la EM es de un 19-34% (Pepper *et al.*, 1993, Stenager *et al.*, 1994, Feinstein *et al.*, 1999). No obstante, algunos autores afirman que la ansiedad es más frecuente que la depresión (Noy *et al.*, 1995, Feinstein *et al.*, 1999). Respecto a la relación de la ansiedad con variables clínicas, diversos trabajos han hallado una asociación directa con la actividad de la enfermedad (Noy *et al.*, 1995) y la discapacidad neurológica (Stenager *et al.*, 1994).

I.3.5. Llanto y risa patológicos

El llanto y la risa patológicos se define como ataques de llanto, risa o ambos en respuesta a un estímulo no específico y con ausencia de emociones concordantes (Feinstein *et al.*, 1997). Se estima que entre un 5% y un 10% de los pacientes con EM pueden llegar a manifestar este síntoma (SurrIDGE *et al.*, 1963, Feinstein *et al.*, 1997). Normalmente se trata de pacientes que presentan afectaciones físicas y cognitivas importantes (Feinstein *et al.*, 1997) y fundamentalmente, se ha asociado con lesiones periventriculares, en la protuberancia y tronco encefálico (Reischies *et al.*, 1988).

I.3.6. Euforia

En algunos casos, se ha observado que los pacientes pueden mostrarse extraordinariamente alegres y optimistas de cara al futuro, aunque sin la sobreactivación motora presente en la manía, dando la impresión de no ser conscientes de su condición. En los pacientes con euforia, existe una disociación entre la apreciación de la condición que se está viviendo y la respuesta emocional que expresa el paciente. Los estudios de prevalencia muestran unos rangos muy variables (del 0% al 63%), lo cual puede ser debido a los diferentes métodos de evaluación y a la severidad de los síntomas (Minden, 2000). En concreto, se ha asociado a un curso progresivo de la enfermedad, dilatación ventricular y deterioro cognitivo (Rabins *et al.*, 1986, González *et al.*, 1994).

I.4. ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA EM

En las primeras descripciones realizadas por Charcot (1877) sobre la enfermedad, ya se contemplaba la demencia como uno de los rasgos de la enfermedad, aunque no fue hasta los años 40-50 cuando aparecieron los primeros trabajos que evaluaron la capacidad intelectual mediante tests psicométricos. Posteriormente, en la década de los 80, aparecieron numerosas investigaciones que valoraban las distintas funciones cognitivas, afirmando que un porcentaje importante de pacientes presentaba alteración cognitiva en distintas funciones, incluso en fases iniciales de la enfermedad. Más recientemente, los trabajos se han centrado en estudiar la relación entre la alteración cognitiva y variables clínicas y de neuroimagen, llegando a un mejor conocimiento de cuales son las variables que influyen al desarrollo de déficit cognitivos en la EM.

Se ha constatado que los déficit cognitivos pueden estar presentes incluso en pacientes con una mínima discapacidad física y provocar problemas laborales, alteraciones en el funcionamiento social y en actividades de la vida diaria (Young *et al.*, 1976, Rao *et al.*, 1991a, Beatty, 1993a).

Como se ha comentado en un apartado anterior, numerosos estudios apoyan que el perfil de alteración cognitiva presente en la EM es similar al patrón que se manifiesta en otras enfermedades que cursan con demencia subcortical (Rao *et al.*, 1991b), observándose alteraciones emocionales y de personalidad junto con déficit en atención, memoria, velocidad de procesamiento de la información, trastornos visuoespaciales y procesos de abstracción y conceptualización.

I.4.1. Características de la demencia subcortical

El término de demencia subcortical hace referencia a un síndrome clínico producido por un déficit cognitivo adquirido. Las características principales del patrón de demencia subcortical incluye bradipsiquia, alteraciones en la memoria con olvidos frecuentes, dificultades para utilizar el conocimiento previamente adquirido y

cambios emocionales y de la personalidad (Cummings *et al.*, 1984). Estos déficit están asociados tanto a enfermedades que cursan con alteración de los ganglios basales, tálamo y estructuras rostrales del tronco cerebral, como a enfermedades de la sustancia blanca, quedando afectadas las proyecciones entre las estructuras grises subcorticales y el cortex asociativo (Cummings, 1990) (Tabla 4). No obstante, la demencia subcortical se define como una entidad clínica, más que desde el punto de vista anatómico, dado que todas las demencias pueden implicar daño en estructuras corticales como subcorticales (Junqué *et al.*, 1994a).

Tabla 4. Enfermedades que pueden cursar con demencia subcortical

Enfermedades degenerativas

Enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Huntington

Parálisis Supranuclear Progresiva

Calcificación Idiopática de los ganglios basales

Degeneración espinocerebelosa

Degeneración talámica

Enfermedades vasculares

Infartos lacunares

Infarto talámico

Enfermedades metabólicas

Enfermedad de Wilson

Hipoparatiroidismo

Enfermedades con afectación de la mielina

Enfermedad de Binswager

Esclerosis Múltiple

Encefalopatía por VIH

Otras

Sarcoidosis subcortical

Hidrocefalia normotensiva

La exploración neurológica en las demencias subcorticales, a diferencia de la demencia cortical, parece ser positiva, presentándose alteraciones del sistema extrapiramidal, tales como trastornos de la marcha, posturales, de la coordinación, temblor, rigidez, bradicinesia, hiperextensión y hipofonía, disartria o mutismo (Junqué, 1994a).

Se considera que las manifestaciones corticales características de la demencia cortical, tales como afasia, apraxia y agnosia, no se encuentran presentes, y el deterioro cognitivo es menos severo (Cummings *et al.*, 1984). De hecho, existen rasgos distintivos importantes entre estos dos tipos de demencia. En el caso de la memoria, se observa que en tareas de evocación espontánea, el rendimiento puede ser similar, aunque la ejecución mejora notablemente en las demencias subcorticales si se proporcionan pistas o si se administran pruebas de reconocimiento o elección múltiple (Junqué *et al.*, 1994a, Darvesh *et al.*, 1996). Los pacientes al ser evaluados con pruebas que valoran aprendizaje, consolidación y recuperación de la información previamente aprendida, muestran un mayor olvido, mayor sensibilidad a la interferencia y dificultades del uso de estrategias para la recuperación de la información (Cummings *et al.*, 1984, Darvesh *et al.*, 1996). La memoria procedimental, entendida como el aprendizaje y retención de habilidades generales, procedimientos o reglas perceptivo-motoras y cognitivas que no son directamente accesibles a la conciencia, se encuentra alterado en las demencias subcorticales, mientras que en las demencias corticales se halla preservado (Junqué *et al.*, 1994a).

El lenguaje y las funciones visuoespaciales se encuentran alteradas, pero en diferente grado en relación con las demencias corticales y los déficit hallados son cualitativamente diferentes. Se observa una reducción de la longitud de las frases, alteración en la prosodia y déficit leves-moderados en la denominación (Cummings *et al.*, 1984, Darvesh *et al.*, 1996). Respecto a las funciones visuoespaciales, la alteración es más tardía y se afectan en mayor grado el espacio egocéntrico que el extrapersonal.

Debido a la disfunción de las conexiones fronto-subcorticales, existe una dificultad para manejar el conocimiento previamente adquirido y alteración en otras funciones frontales, hallándose déficit en la fluencia verbal, pensamiento abstracto,

planificación, categorización y en tareas de atención dividida (Cummings *et al.*, 1984, Cummings, 1996, Darvesh *et al.*, 1996).

No obstante, a pesar de que el perfil descrito se asemeja notablemente al descrito en la EM, algunos autores (Filley *et al.*, 1989, Rao, 1996, Filley, 1998) proponen que las demencias subcorticales en las que se afecta preferentemente la sustancia gris subcortical, tendrían algunas divergencias con aquellas demencias en las que se afecta exclusivamente la sustancia blanca, proponiendo el término de demencia por afectación de sustancia blanca (Filley *et al.*, 1989). El perfil cognitivo que distinguiría esta entidad respecto a la demencia subcortical sería la no alteración de la memoria procedimental y la falta de afectación del sistema extrapiramidal (Filley, 1998). Sin embargo, existen trabajos en los que se ha hallado un déficit de la memoria procedimental por afectación de la sustancia blanca en pacientes con HIV (Martin *et al.*, 1993, López *et al.*, 1994, Kalechstein *et al.*, 1998) demencia vascular (Libon *et al.*, 1998) y EM (Marié *et al.*, 2001, Janculjak *et al.*, 2002). Aunque, algunas investigaciones concluyen que los pacientes con EM presentan un rendimiento normal, respecto a controles, en aquellos aspectos de la información que no necesitan un esfuerzo consciente para ser codificados y evocados, como el efecto priming (Beatty *et al.*, 1990, Grafman *et al.*, 1991, Rao *et al.*, 1993, Scarrabelotti *et al.*, 1998, Scarrabelotti *et al.*, 1999, Seinela *et al.*, 2002), recientemente, se ha demostrado que los pacientes con EM, no presentan mejoras en el rendimiento tras una práctica repetida (Krupp *et al.*, 2000). De hecho, la memoria procedimental exige no sólo la integridad de los ganglios basales, sino de un circuito compuesto por estructuras frontales, ganglios basales y cerebelo (Saint-Cyr *et al.*, 1988; Sanes *et al.*, 1990, Harrington *et al.*, 1991, Grafman *et al.*, 1992, Pascual-Leone *et al.*, 1993, Kim *et al.*, 1995, Gabrieli *et al.*, 1997, Doyon *et al.*, 1997, Gómez-Beldarrain *et al.*, 1999, Poldrack *et al.*, 2001)

I.4.2. Tipo de alteraciones cognitivas en la EM

I.4.2.1. Inteligencia

Los estudios transversales que han valorado la inteligencia de pacientes con EM, fundamentalmente mediante las baterías de inteligencia de Weschler (*Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS)*, *Weschler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)*), han hallado pequeñas, pero consistentes diferencias respecto a sujetos controles sanos (Rao, 1986), aunque la puntuación global se sitúa en los rangos de inteligencia media. En general, las puntuaciones de la escala verbal son mayores respecto a la escala manipulativa, observándose diferencias entre 7 y 14 puntos (Canter, 1951, Matthews *et al.*, 1970, Ivnik, 1978a, Ivnik, 1978b, Heaton *et al.*, 1985). Estas diferencias podrían deberse a un peor rendimiento en tareas visuoespaciales complejas, aunque posiblemente, debido a que las pruebas de la escala manipulativa requieren una buena coordinación y velocidad motora, este peor rendimiento sea producido por deficiencias sensitivas y motoras ocasionadas por lesiones desmielinizantes extracerebrales (Rao, 1986).

De esta manera, la escala verbal, puede ser considerada como una medida más acertada del nivel intelectual premórbido. No obstante, el subtest de Dígitos, presenta puntuaciones más bajas en comparación con otros subtests verbales de la escala, debido a que esta prueba valora *span* de memoria inmediato, atención y concentración (Rao, 1986).

I.4.2.2. Memoria

La memoria es la función cognitiva más ampliamente estudiada en la EM, estimándose que entre un 40 y un 60% de los pacientes presentan déficit (Minden *et al.*, 1990b). Aunque la afectación de los diferentes procesos mnemónicos no es uniforme, se ha apreciado alteración tanto en muestras provenientes de hospitales (Rao *et al.*, 1984a, Grant *et al.*, 1984, Ron *et al.*, 1991), como en aquellas formadas a partir de registros de la comunidad (Rao *et al.*, 1989a, Rao *et al.*, 1991b). Algunos autores han hallado que la memoria puede incluso estar alterada en muestras con

discapacidad física leve (Van den Burg *et al.*, 1987, Klonoff *et al.*, 1991) y presentarse como síntoma en estados iniciales de la enfermedad (Young *et al.*, 1976, Lyon-Caen *et al.*, 1986).

I.4.2.2.1. Memoria inmediata

La memoria inmediata, a corto plazo o primaria se refiere a la evocación inmediata del material presentado. Este tipo de memoria, tiene una capacidad limitada de 7 más o menos 2 ítems de información. En la EM, clásicamente ha sido valorada mediante los subtest de Dígitos del WAIS o de la Weschler Memory Scale (WMS), sin embargo los resultados de los diferentes trabajos no son concluyentes. Algunas investigaciones muestran un rendimiento inferior (Huber *et al.*, 1987, Minden *et al.*, 1990b, Grigsby *et al.*, 1994, DeLuca *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996a), en tanto que otros hallan una ejecución similar respecto a sujetos controles sanos (Jambor, 1969, Rao *et al.*, 1984a, Heaton *et al.*, 1985, Litvan *et al.*, 1988a, Litvan *et al.*, 1988b, Rao *et al.*, 1989a, Klonoff *et al.*, 1991, Anzola *et al.*, 1990, Jennekens-Schinkel *et al.*, 1990a, Pozzilli *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992, Amato *et al.*, 1995, DeLuca *et al.*, 1998, Marié *et al.*, 2001, Staffen *et al.*, 2002).

Las discrepancias en estos estudios pueden deberse a las características clínicas de los pacientes, ya que algunos trabajos han descrito diferente grado de alteración cognitiva en las distintas formas clínicas de la enfermedad, siendo los pacientes que siguen un curso progresivo los que presentan un peor rendimiento (Minden *et al.*, 1990b, Comi *et al.*, 1993, Borràs *et al.*, 1998). Otra fuente de variación en los resultados radica en la proporción de pacientes que presentan alteración cognitiva en las muestras estudiadas. Los estudios de Kujala *et al.*, (1996a, 1997) en los que se clasifica a los pacientes según si presentan alteración cognitiva o no, mostraron que el grupo de pacientes con alteración cognitiva obtenía un rendimiento inferior en el *span* de dígitos respecto a un grupo control sano y a un grupo de pacientes con EM cognitivamente preservados, obteniendo estos dos últimos grupos un rendimiento similar.

El recuerdo de la información retenida a corto plazo tras una tarea distractora se ha valorado mediante el paradigma de Brown-Peterson, utilizando diferentes estímulos y intervalos de interferencia. En general, los datos obtenidos ponen de manifiesto que los pacientes con EM presentan un rendimiento inferior respecto a controles (Beatty *et al.*, 1988, Grant *et al.*, 1984, Grigsby *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995) aunque algunas investigaciones obtienen resultados negativos (Litvan *et al.*, 1988a, Rao *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989a).

La evocación tras el primer ensayo de una lista de palabras, considerada como una medida de memoria primaria, está alterada en los pacientes con EM en la mayoría de la literatura revisada (Rao *et al.*, 1984a, Van den Burg *et al.*, 1987, Caine *et al.*, 1986, Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1989a, Minden *et al.*, 1990b, Pozzilli *et al.*, 1991, Friend *et al.*, 1999, Nocentini *et al.*, 2001) aunque otros autores han hallado un rendimiento normal (Rao *et al.*, 1989a, Maurelli *et al.*, 1992). Cuando se valora el recuerdo de material verbal con significado estructurado en historias, similarmente, los resultados muestran un rendimiento inferior (Rao *et al.*, 1984a, Grant *et al.*, 1984, Heaton *et al.*, 1985, Litvan *et al.*, 1988a, Rao *et al.*, 1989a, Minden *et al.*, 1990b, Maurelli *et al.*, 1992, Goldstein *et al.*, 1992, Grigsby *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1996a). Estos resultados sugieren que el recuerdo espontáneo inmediato de la información que supera la amplitud de la memoria inmediata está alterado en la EM.

La memoria visual inmediata ha sido mucho menos estudiada. Fundamentalmente, se ha utilizado el subtest de reproducción visual de la WMS-R, constatándose alteración en el grupo de pacientes con EM en la mayoría de los estudios (Rao *et al.*, 1984a, Grant *et al.*, 1984, Rao *et al.*, 1989a, Minden *et al.*, 1990b).

En general, los trabajos que estudian el *span* de memoria visuoespacial concluyen que no existen diferencias entre pacientes con EM y sujetos controles, utilizando diferentes pruebas como el subtest de *Visual Memory Span* de la WMS, el *Corsi Block Tapping Task* (Anzola *et al.*, 1990, Pozzilli *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992) y el *Cube Imitation Test* (Jennekens-Schinkel *et al.*, 1990a). Aunque, en un trabajo en el que se utilizó una versión computerizada del *Corsi Block Tapping Task*

(Foong *et al.*, 1997) si se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EM y controles sanos.

I.4.2.2.2. Aprendizaje

La capacidad de aprendizaje se considera como aquel proceso que permite a partir de repeticiones sucesivas la acumulación progresiva de información (Junqué *et al.*, 1994b). Para valorar el aprendizaje verbal se ha utilizado listas de palabras como el *Rey Auditory Learning Test*, el *Selective Reminding Test*, el *Free Verbal Recall Test*, el *California Verbal Learning Test* y otras listas de palabras creadas “ad-hoc”.

Los resultados de los diferentes estudios señalan que los pacientes EM presentan una tasa de aprendizaje relativamente preservada pero inferior al grupo control. La curva de aprendizaje que se obtiene es paralela a la del grupo control, pero reiteradamente los pacientes con EM evocan menos palabras en cada uno de los ensayos (Rao *et al.*, 1984a, Van den Burg *et al.*, 1987, Litvan *et al.*, 1988a, Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1989a, Minden *et al.*, 1990b, Pozzilli *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992, Scarrabelotti *et al.*, 1999). Los mismos resultados pueden apreciarse en el aprendizaje de pares asociados verbales (Minden *et al.*, 1990b, Jennekens Schinkel *et al.*, 1990a, Klonoff *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992) aunque algunos autores señalan que únicamente se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los pares difíciles (Fischer, 1988, Minden *et al.*, 1990b, Jennekens Schinkel *et al.*, 1990a, Klonoff *et al.*, 1991).

El aprendizaje de pares asociados visuales se encuentra igualmente alterado, necesitando mayor número de ensayos para evocar correctamente todos los pares (Grant *et al.*, 1984, Franklín *et al.*, 1988). Respecto al aprendizaje de material visuoespacial, utilizando el *7/24 Spatial Recall Test* o el *10/36 Spatial Recall Test*, se observa una peor ejecución en los pacientes con EM comparados con controles sanos (Rao *et al.*, 1984a, Rao *et al.*, 1991b, Kujala *et al.*, 1996a, Borrás *et al.*, 1998).

I.4.2.2.3. Memoria a largo plazo

Se entiende como memoria a largo plazo, la retención de la información aprendida después de un intervalo de tiempo (Junqué *et al.*, 1994b). Esta memoria, se evalúa mediante el reconocimiento y recuerdo, libre o con pistas, del material previamente presentado o adquirido (Porcel *et al.*, 1998).

El rendimiento por lo que respecta al material verbal estructurado en listas de palabras, es inferior (Rao *et al.*, 1984a, Van den Burg *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1988, Litvan *et al.*, 1988a, Rao *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989, Minden *et al.*, 1990b, Rao *et al.*, 1991b, Jennekens Schinkel *et al.*, 1990a, Pozzilli *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992, Beatty *et al.*, 1995, Borràs *et al.*, 1998, Camp *et al.*, 1999, Friend *et al.*, 1999, Nocentini *et al.*, 2001, Sperling *et al.*, 2001), constatándose que los pacientes con EM evocan menor número de palabras respecto al grupo control. No obstante, algunos autores han señalado que si se tiene en cuenta el porcentaje de información adquirida durante la fase de aprendizaje, la proporción de olvido durante el recuerdo a largo plazo es similar entre el grupo de pacientes con EM y sujetos controles (Van den Burg *et al.*, 1987, Litvan *et al.*, 1988a, Beatty *et al.*, 1988). Este hecho, apoyaría la hipótesis que la alteración en memoria en la EM estaría causado por un déficit en la codificación del material y no por problemas en su posterior recuperación. En un trabajo (DeLuca *et al.*, 1994) en el que se permitió a los sujetos ampliar el número de ensayos hasta la completa adquisición del material verbal presentado, se mostró que aunque los pacientes con EM requerían más ensayos para adquirir la información, en el posterior recuerdo a largo plazo no se obtuvieron diferencias entre pacientes y controles, sugiriendo que el principal déficit en EM se encuentra en la fase de aprendizaje.

En el recuerdo a largo plazo de material verbal estructurado en forma de historias con significado también se manifiesta un peor rendimiento en los pacientes con EM (Rao *et al.*, 1984a, Grant *et al.*, 1984, Heaton *et al.*, 1985, Rao *et al.*, 1989a, Litvan *et al.*, 1988a, Minden *et al.*, 1990b, Maurelli *et al.*, 1992; Goldstein *et al.*, 1992, Grigsby *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1996a). Aunque, similarmente, al comparar el número de unidades de información evocadas en el recuerdo inmediato y a largo

plazo, se observa que la tasa de olvido es similar entre pacientes con EM y controles (Rao *et al.*, 1989a, Litvan *et al.*, 1988a, Goldstein *et al.*, 1992).

Los resultados de los estudios que evalúan el recuerdo a largo plazo mediante pruebas de pares asociados verbales hallan un rendimiento inferior respecto al grupo control (Rao *et al.*, 1984a, Litvan *et al.*, 1988a, Franklin *et al.*, 1988, Minden *et al.*, 1990b, Klonoff *et al.*, 1991, Grafman *et al.*, 1991, Kujala *et al.*, 1996a). No obstante algunos trabajos que analizan por separado la ejecución de pares fáciles y difíciles, apuntan que el recuerdo de pares fáciles puede encontrarse preservado (Fischer, 1988) o mejorar si se introducen pistas (Minden *et al.*, 1990b).

Respecto al material visual, los pacientes con EM obtienen un peor rendimiento en el recuerdo a largo plazo en tareas visuoespaciales utilizando el 7/24 *Visual Recall Test* (Rao *et al.*, 1984a, Kujala *et al.*, 1996a), y en tareas de reproducción visual como la Figura Compleja de Rey-Osterreith (Pozzilli *et al.*, 1991) y los subtest de reproducción visual y pares visuales de la WMS-R (Rao *et al.*, 1984a, Grant *et al.*, 1984, Minden *et al.*, 1990b).

En un estudio reciente (Demaree *et al.*, 2000) que pretende ampliar los resultados de DeLuca *et al.*, (1994), aplicando diferentes test de memoria verbal y visual y permitiendo a los sujetos ampliar el número de ensayos hasta alcanzar un criterio de aprendizaje óptimo para la edad de cada sujeto, se pone de manifiesto que no existen diferencias en el recuerdo a largo plazo entre pacientes con EM y controles. Esto sugiere que los déficit hallados en diferentes estudios se deben a un déficit en la adquisición de la información más que a un fallo en la evocación y que si el material es correctamente adquirido, la tasa de olvido es la misma en pacientes y controles sanos (DeLuca *et al.*, 1994, Demaree *et al.*, 2000, Gaudino *et al.*, 2001). Sin embargo, en un trabajo anterior, DeLuca *et al.*, (1998) obtuvieron siguiendo el mismo procedimiento, que cuando se trataba de material visual, los pacientes con EM mostraban déficit tanto en la fase de aprendizaje como en la fase de evocación en el recuerdo a largo plazo.

No obstante, algunos autores, sostienen que el déficit en el recuerdo a largo plazo puede estar ocasionado por la alteración en la capacidad de razonamiento conceptual (Troyer *et al.*, 1996). De esta manera, el fracaso en la formulación y utilización de estrategias repercutiría negativamente en la ejecución de pruebas de

memoria, afectando tanto a los procesos de codificación como a los procesos de evocación. De hecho, el rendimiento en pruebas de memoria no es homogéneo en los pacientes con EM, constatándose que una proporción importante (53%) presenta dificultades tanto en la fase de adquisición como en la fase de evocación (Beatty *et al.*, 1996a).

I.4.2.2.4. Reconocimiento

El rendimiento en las pruebas de reconocimiento es normal o se encuentra menos alterado que la evocación libre (Carroll *et al.*, 1984, Rao *et al.*, 1984a, Caine *et al.*, 1986, Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1989b, Jennekens-Schinkel *et al.*, 1990a, DeLuca *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1996, Scarrabelotti *et al.*, 1999, Friend *et al.*, 1999; Zakzanis *et al.*, 2000, Gaudino *et al.*, 2001), lo que sugiere que los procesos de codificación y almacenamiento de la información se encuentran relativamente intactos o menos afectados que la evocación espontánea. No obstante, se debe remarcar que las pruebas de reconocimiento requieren un menor esfuerzo y una mínima capacidad de estrategia para su correcta ejecución (Gabrieli, 1998).

I.4.2.2.5. Memoria implícita

La memoria implícita entendida como aquella información que se adquiere al margen de la conciencia sin un esfuerzo directo, ha sido mucho menos estudiada. Minden *et al.*, (1990b) evaluaron el aprendizaje implícito a partir del recuerdo demorado de los símbolos del *Symbol Digit Modalities Test*, hallando una peor ejecución entre los pacientes con EM. No obstante, Kujala *et al.*, (Kujala *et al.*, 1996a) en su estudio utilizando la misma prueba, sólo hallaron diferencias entre aquellos pacientes que presentaban deterioro cognitivo. No obstante, los resultados de estos estudios podrían deberse a un problema en la evocación de la información más que a un fallo en la memoria implícita. Diversos trabajos han estudiado el efecto priming, mostrando que el rendimiento de los pacientes con EM es similar al de los sujetos sanos (Beatty *et al.*, 1990b, Grafman *et al.*, 1991, Rao *et al.*, 1993, Scarrabelotti *et al.*, 1998, Scarrabelotti *et al.*, 1999, Seinela *et al.*, 2002).

Recientemente, se ha hallado un déficit en el aprendizaje de habilidades motoras utilizando la mano no dominante en pacientes con EM comparados con sujetos sanos (Janculjak *et al.*, 2002), aunque en un estudio anterior (Rao *et al.*, 1993) no se habían observado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EM y controles en tareas que requerían aprendizaje de habilidades motoras y perceptivas.

I.4.2.3. Lenguaje

En raras ocasiones se han descrito casos de afasia o alexia (Achiron *et al.*, 1992, Arnett *et al.*, 1996, Dogulu *et al.*, 1996, Jonsdottir *et al.*, 1998, Devere *et al.*, 2000), no siendo un rasgo común en la enfermedad. En los casos descritos se apreciaban lesiones desmielinizantes de gran tamaño en el hemisferio izquierdo.

La capacidad básica para la comprensión del lenguaje parece estar preservada, tal como indican los estudios que han valorado la comprensión a través del Token Test y otras pruebas de comprensión verbal (Jambor, 1969, Marié *et al.*, 2001), aunque algunos autores encuentran un rendimiento inferior respecto a sujetos controles sanos (Amato *et al.*, 1995, Friend *et al.*, 1999, Nocentini *et al.*, 2001). No obstante, cabe señalar, que la correcta ejecución del Token Test requiere que la memoria inmediata esté preservada (Lezak, 1995). En un estudio que valoraba la comprensión de frases presentadas visual y auditivamente se obtuvo que un 25% de la muestra mostraban dificultades en la apreciación de oraciones subordinadas y en voz pasiva (Grossman *et al.*, 1995).

Se ha constatado un déficit leve en la denominación por confrontación (Beatty *et al.*, 1988, Tsolaki *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Troster *et al.*, 1998, Friend *et al.*, 1999), aunque otros estudios obtienen un rendimiento normal (Beatty *et al.*, 1989a, Rao *et al.*, 1991b, Ron *et al.*, 1991).

Existe una disminución en la fluencia verbal semántica y fonética en los pacientes con EM respecto a sujetos controles (Heaton *et al.*, 1985, Caine *et al.*, 1986, Huber *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989b, Rao *et al.*, 1989a, Klonoff *et al.*, 1991, Beatty *et al.*, 1994, Grigsby *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996b, 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) que no se considera como una

afectación primaria del lenguaje sino como un déficit en la evocación de la información y indicativo de la disfunción frontal.

I.4.2.4. Funciones visuoespaciales y visuoperceptivas

Existe poca información sobre los déficit en las funciones visuoespaciales y visuoperceptivas. Casos de agnosia son casi inexistentes, existiendo un único caso descrito en la literatura sobre agnosia visual (Okuda *et al.*, 1996). No obstante, se han hallado déficit en pruebas como el *Hooper Visual Organization Test* (Rao *et al.*, 1991b, Swirsky-Sacchetti *et al.*, 1992), el *Judgment of Line Orientation* (Rao *et al.*, 1991b, Filippi *et al.*, 1994), el *Facial Recognition* (Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1990, Rao *et al.*, 1991b, Beatty *et al.*, 1994) y el *Visual Form Discrimination* (Rao *et al.*, 1991b), estas tres últimas, incluidas en la batería de Benton. La interpretación de estos déficit es difícil debido a que una proporción importante de pacientes con EM presentan déficit visuales primarios. Recientemente, se ha publicado un estudio más comprensivo (Vleugels *et al.*, 2000) que examina mediante 31 tests, la percepción visual y la orientación espacial en pacientes con EM, poniéndose de manifiesto que un 26% de la muestra presentaba déficit visuoespaciales y sin que estos déficit estuvieran relacionados con haber padecido una neuritis óptica. Los test más sensibles fueron aquellos que valoraban discriminación de colores, percepción de la ilusión de Müller-Lyer y reconocimiento de objetos.

I.4.2.5. Funciones ejecutivas

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, espontaneidad, autorregulación de la conducta, mantenimiento de estrategias, resolución de problemas, formación de conceptos, estimación, previsión, etc. Utilizando diferentes pruebas se ha puesto de manifiesto que los pacientes con EM muestran alteración en algunos de estos procesos.

Diversos autores han hallado un peor rendimiento en pruebas de razonamiento abstracto y conceptual utilizando diferentes pruebas como el *Category Test*, el *Weigl Test*, el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), el *California Card Sorting Test* y las Matrices Progresivas de Raven, destacándose en algunas investigaciones una peor ejecución en las formas progresivas de la enfermedad (Jambor, 1969, Heaton *et al.*, 1985, Rao *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989b, Ron *et al.*, 1991, Beatty *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996b, D'Esposito *et al.*, 1996, Foong *et al.*, 1997, Nocentini *et al.*, 2001). En general, los pacientes con EM cometen mayor número de respuestas perseverativas y errores, consiguiendo así resolver menos categorías en el WCST (Rao *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989b, Beatty *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996b, D'Esposito *et al.*, 1996, Nocentini *et al.*, 2001). Similarmente, los pacientes con EM presentan dificultades para la resolución de problemas del tipo Torre de Hanoi y Londres, constatándose que necesitan más tiempo, y resuelven menos problemas (Arnett *et al.*, 1997, Foong *et al.*, 1999), siendo aquellos que siguen un curso progresivo los que ejecutan peor la tarea. Otra de las funciones ejecutivas que se ha observado que está afectada en la EM, es la capacidad de estimación cognitiva (Foong *et al.*, 1997, Foong *et al.*, 1999).

Aunque los pacientes son capaces de formular hipótesis, estos presentan dificultades para usar las estrategias adecuadas para llegar a una correcta solución del problema y perseveran en estrategias ineficaces a pesar de que se les otorgue un *feedback* verbal negativo (Rao *et al.*, 1984b). Estos déficit parecen no estar relacionados con la inatención, distracción, falta de motivación, impulsividad o alteración en memoria (Rao *et al.*, 1986).

L4.2.6. Atención

Existen pocos estudios exclusivamente centrados en la capacidad atencional en la EM. Los resultados del subtest de dígitos de la WMS-R o del WAIS, han sido interpretados como medida de memoria a corto plazo, pero también como medida de atención y concentración, obteniendo resultados contradictorios. El test de Stroop ha sido utilizado por algunos autores para valorar los efectos de interferencia y atención

focalizada. Los pacientes con EM y fundamentalmente aquellos que presentan déficit cognitivo presentan un enlentecimiento en la denominación del color de las palabras en la condición de interferencia de este test (van den Burg *et al.*, 1987, Kujala *et al.*, 1995, Friend *et al.*, 1999, Vitkovitch *et al.*, 2002). El *Symbol Digit Modalities Test* ha sido otra de las pruebas utilizada para valorar la atención, hallándose alterada en algunos estudios (Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1995, D'Esposito *et al.*, 1996, Sperling *et al.*, 2001, Camp *et al.*, 2001) pero no en otros (Tsolaki *et al.*, 1994). En pruebas que valoran la atención sostenida visual y auditiva los pacientes que presentan alteración cognitiva, cometen más omisiones y obtienen tiempos de reacción más elevados (Kujala *et al.*, 1995). No obstante, también se ha objetivado alteración en la atención sostenida en pacientes recientemente diagnosticados (menos de 5 años de evolución), observándose que aunque no existen diferencias respecto al grupo control en la proporción de respuestas correctas, los tiempos de reacción son más largos cuando la tarea se hace más compleja (Dujardin *et al.*, 1998). En un estudio reciente (DeSonneville *et al.*, 2002), se ha observado que los pacientes con formas progresivas de la enfermedad presentan déficit más importantes en atención focalizada, sostenida y dividida respecto a pacientes con curso RR.

En conjunto, estos resultados han sido interpretados como consecuencia del enlentecimiento del procesamiento de la información.

I.4.2.7. 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), tiempo de reacción en elección de respuestas y diversas versiones de la tarea de Sternberg, intentado separar la contribución del componente motor, de la velocidad de decisión o procesamiento mental.

En general, la mayoría de los trabajos indican que existe un enlentecimiento en el procesamiento de la información independientemente del componente motor de la respuesta, (Litvan *et al.*, 1988b, Rao *et al.*, 1989d, DeLuca *et al.*, 1993, Kujala *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1995, Diamond *et al.*, 1997, Kail, 1998, DeLuca *et al.*, 1998, Demaree *et al.*, 1999, Janculjak *et al.*, 1999, Camp *et al.*, 1999, Archibald *et al.*,

2000, Snyder *et al.*, 2001, Sperling *et al.*, 2001), viéndose afectada tanto la modalidad auditiva como visual. No obstante, algunos trabajos no encuentran alteración para la modalidad visual utilizando la prueba de Sternberg (Litvan *et al.*, 1988b) o proponen que el enlentecimiento del procesamiento de la información está contaminado por la velocidad motora y no por la complejidad de la tarea (Jennekens-Schinkel *et al.*, 1988).

Existen diversas hipótesis que proponen que el enlentecimiento en el procesamiento de la información puede subyacer en diversos déficit cognitivos que se presentan en la EM. De hecho, diversos autores han señalado que un déficit en la velocidad de procesamiento de la información podría contribuir a la alteración de la memoria a largo plazo (Litvan *et al.*, 1988b), e incluso en fases anteriores como en la adquisición de nueva información (DeLuca *et al.*, 1994) o en un déficit de la memoria de trabajo (Grigsby *et al.*, 1994, D'Esposito *et al.*, 1996, Demaree *et al.*, 1999). En un estudio reciente (Archibald *et al.*, 2000), se ha hallado que el enlentecimiento en el procesamiento de la información puede ser una de las manifestaciones cognitivas más tempranas en la EM y que a medida que los déficits se hacen más evidentes, provocaría alteración en la memoria de trabajo, con el consiguiente déficit en la adquisición de nueva información.

1.4.3. Relación entre variables clínicas y déficit cognitivo

El grado de alteración cognitiva no parece estar relacionado con la discapacidad física valorada a través de la EDSS (Peyser *et al.*, 1980, Rao *et al.*, 1984a, Rao *et al.*, 1984b, 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.*, 1989a, Iwasaki *et al.*, 1989, Minden *et al.*, 1990b, DeLuca *et al.*, 1998, Beatty *et al.*, 1995, Gaudino *et al.*, 2001), no obstante, algunos autores han hallado correlaciones, en general débiles, entre la puntuación de la EDSS y el rendimiento cognitivo (Heaton *et al.*, 1985, Beatty *et al.*, 1989a, Rao *et al.*, 1991b, Grigsby *et al.*, 1994, Arnett *et al.*, 1997, Kujala *et al.*, 1997, Amato *et al.*, 2001). Estos resultados conflictivos podrían deberse a la variabilidad de la localización de las lesiones, dado que las lesiones localizadas en la médula espinal o el nervio óptico pueden provocar un alto grado de

discapacidad, sin afectar a la cognición. Por otro lado, diversos autores han aportado evidencia que la alteración cognitiva puede detectarse en pacientes en fases iniciales de la enfermedad y con una mínima discapacidad física (Young *et al.*, 1976, Lyon-Caen *et al.*, 1986, Callanan *et al.*, 1989, Anzola *et al.*, 1990, Feisntein *et al.*, 1992b, Amato *et al.*, 1995) apoyando así la hipótesis, de que el deterioro cognitivo puede presentarse independientemente del grado de alteración física. Además, la EDSS ha sido criticada por algunos autores por su baja especificidad para detectar déficit cognitivo (Kessler *et al.*, 1992). No obstante, en un estudio longitudinal de 10 años, realizado por Amato *et al.*, (2001) constata que a medida que la enfermedad progresa, los déficit cognitivos y la discapacidad física tienden a converger.

Los estudios neuropsicológicos transversales generalmente no han hallado relación entre el rendimiento cognitivo y la duración de la enfermedad (Ivnik, 1978a, Rao *et al.*, 1984a, Medaer *et al.*, 1984, Rao *et al.*, 1984b, Rao *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1988, Fischer, 1988, Rao *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1990, Minden *et al.*, 1990b, Rao *et al.*, 1991b, Beatty *et al.*, 1995), mientras que los estudios longitudinales muestran resultados contradictorios (Ivnik, 1978b, Jennekens-Schinkel *et al.*, 1990b, Feinstein *et al.*, 1992b) debido fundamentalmente a algunas cuestiones metodológicas que no han sido controladas como el efecto de práctica, valoraciones en intervalos de tiempo excesivamente cortos o un tamaño de muestra reducido.

La relación entre la fatiga en la EM y el rendimiento de pruebas neuropsicológicas es controvertido. Algunos autores han hallado que la fatiga afecta negativamente al rendimiento aumentando el tiempo de reacción (Sandroni *et al.*, 1992) y que comparados con sujetos controles, los pacientes con EM con mayor grado de fatiga, no se benefician de la práctica repetida de una tarea (Krupp *et al.*, 2000). Sin embargo, otros estudios consideran que la fatiga y el deterioro cognitivo son factores independientes (Schwartz *et al.*, 1996, van den Burg *et al.*, 1987) y que determinados fármacos destinados a tratar la fatiga no producen ninguna mejora en el rendimiento cognitivo de los pacientes (Geisler *et al.*, 1996).

Tampoco se ha hallado relación entre el uso de diferentes tipos de medicación y la cognición (Grant *et al.*, 1984, Heaton *et al.*, 1985, Fisher, 1988, Minden *et al.*, 1990b, Rao *et al.*, 1991b, Beatty *et al.*, 1995), aunque algunos autores han hallado una peor ejecución en pruebas de atención y fluidez verbal entre aquellos pacientes

que tomaban antidepresivos y medicación para el control vesical (Beatty *et al.*, 1988).

Se conoce que la administración de corticoides en enfermedades sistémicas sin afectación del SNC puede producir alteración en la memoria (Keenan *et al.*, 1996). Existe un único estudio (Oliveri *et al.*, 1998) que valora diferentes aspectos cognitivos antes y después de la administración de Metil-prednisolona intravenosa en pacientes con EM. En este trabajo, la administración del fármaco provocó alteración en la ejecución en pruebas de memoria, pero ésta alteración fue completamente reversible 60 días después de la finalización del tratamiento.

Diversos estudios han hallado que la administración de Interferon Beta produce un efecto positivo en la cognición tras 1, 2 y 4 años de tratamiento, mejorando la atención-concentración, el aprendizaje y el recuerdo demorado de material visual (Pliskin *et al.*, 1996, Barak *et al.*, 2002), aunque, algunos autores no encuentran diferencias significativas entre pacientes tratados y no tratados en periodos más cortos de tratamiento (Selby *et al.*, 1998), ni tampoco con otros fármacos como el Acetato de Glatiramer, también utilizado para reducir la progresión de la enfermedad (Weinstein *et al.*, 1999). No obstante, la mejora selectiva del aprendizaje y la memoria de componente visual tras la administración de Interferon beta, es difícil de interpretar. Por otro lado, la reevaluación de las funciones cognitivas tras periodos de tiempo cortos limitan la oportunidad de ver los efectos del fármaco en caso que éste retrase el avance del deterioro cognitivo, dado que la progresión de la alteración cognitiva en la EM es lenta e insidiosa y sólo es apreciable en periodos de tiempo largos.

I.4.4. Relación entre rendimiento cognitivo y depresión

Los trabajos que han estudiado la asociación entre la alteración cognitiva y el estado de ánimo depresivo no muestran resultados claros. Mientras que numerosas investigaciones indican que no existe relación entre los déficit cognitivos y la depresión (Peyser *et al.*, 1980, Lyon-Caen *et al.*, 1986, Fischer, 1988, Rao *et al.*, 1989a, Minden *et al.*, 1990b, Anzola *et al.*, 1990, Rao *et al.*, 1991b, Ron *et al.*, 1991, Millefiorini *et al.*, 1992, Krupp *et al.*, 1994, Möller *et al.*, 1994, Foong *et al.*, 1999,

Provinciali *et al.*, 1999, Sperling *et al.*, 2001), otros encuentran que los pacientes con una puntuación mayor en escalas que valoran estado depresivo presentan un peor rendimiento cognitivo (Rao *et al.*, 1984a, Beatty *et al.*, 1988, Gilchrist *et al.*, 1994, Filippi *et al.*, 1994,) y muestran una mayor alteración en tareas de resolución de problemas, memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información (Arnett *et al.*, 1999a, Arnett *et al.*, 1999b, Arnett *et al.*, 2001). Se ha de tener en cuenta, que la depresión se ha asociado con lesiones detectadas en RM (Honer *et al.*, 1987, George *et al.*, 1994, Berg *et al.*, 2000a), por lo que la relación entre depresión y déficit cognitivo podría estar mediada por la afectación cerebral, no obstante, otros autores no dan apoyo a ésta hipótesis (Moller *et al.*, 1994, Sperling *et al.*, 2001).

I.4.5. Historia natural de los déficit cognitivos

Se tienen pocos datos sobre la historia natural de las alteraciones cognitivas en la EM. Feinstein *et al.*, (1992b) en un estudio longitudinal de 4 años en pacientes con lesiones aisladas observó alteraciones de la atención auditiva y la memoria visual en aquellos pacientes que posteriormente desarrollaban una EM clínicamente definida y particularmente en aquellos que seguían un curso secundariamente progresivo. Algunos trabajos sugieren que durante los primeros estadios de la enfermedad los déficit permanecen estables para la mayoría de pacientes (Kujala *et al.*, 1997, Hohol *et al.*, 1997).

El efecto de los brotes y la remisión de síntomas neurológicos ha sido otra de las cuestiones estudiadas en relación con las alteraciones cognitivas. En el estudio de Foong *et al.*, (1998) en el que los pacientes eran valorados con una batería neuropsicológica durante el brote y al cabo de seis semanas, se produjo una mejora en los test de atención en aquellos pacientes que al inicio presentaban una alteración cognitiva leve. En estos pacientes, se evidenció que el volumen de lesión detectada por RM con Gd había disminuido al cabo de 6 semanas. Sin embargo, los déficit de memoria detectados en la primera exploración no mostraron cambios en ninguno de los pacientes. Los autores hipotetizan que la alteración en memoria pueda ser causada por diferentes procesos neuropatológicos más permanentes como la

degeneración axonal o la pérdida de mielina, en tanto que el déficit en atención sea el resultado de procesos inflamatorios transitorios. No obstante, se ha de tener en cuenta que los pacientes fueron tratados con Metil-prednisolona intravenosa durante el brote, la cual ha demostrado tener un efecto negativo en los procesos de memoria (Keenan *et al.*, 1996, Oliveri *et al.*, 1998).

En otros estudios se ha observado alteraciones del lenguaje y déficit en el razonamiento abstracto cuando la enfermedad progresa, aunque el perfil de deterioro varía de paciente a paciente (Amato *et al.*, 1995). En el estudio longitudinal de Amato *et al.*, (2001) un 30% de pacientes que no mostraban alteración cognitiva al inicio del estudio, 10 años después presentaban alteración cognitiva leve-moderada, siendo al final del estudio, un 56% de pacientes los que presentaban alteración. Este dato coincide con la proporción de alteración cognitiva detectada en los estudios transversales (Heaton *et al.*, 1985, Lyon Caen *et al.*, 1986, Krupp *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1996a).

Teniendo en cuenta las diferentes formas clínicas de la enfermedad, algunos trabajos (Comi *et al.*, 1993; Filippi *et al.*, 1994; Patti *et al.*, 1995; Comi *et al.*, 1995) afirman que la forma clínica SP sería el curso clínico que tiende a mostrar déficit cognitivos más severos, en tanto que otros autores apoyan que las diferencias entre las formas clínicas PP y SP son sutiles (Foong *et al.*, 2000, De Sonneville *et al.*, 2002) y que la forma RR sería la menos afectada cognitivamente (Comi *et al.*, 1993; Friend *et al.*, 1999; Archibald *et al.*, 2000, Zakzanis, 2000, De Sonneville *et al.*, 2002). Recientemente, un estudio (Gaudino *et al.*, 2001) que valora el perfil en memoria en las tres formas clínicas de la EM, afirma que mientras los pacientes que siguen un curso progresivo (pacientes con EM PP y SP) presentan mayor alteración en el aprendizaje verbal que los pacientes RR, los pacientes que siguen un curso RR y SP muestran una peor ejecución en el aprendizaje visoespacial, comparado con los pacientes PP. Por otro lado, este mismo estudio pone de manifiesto que el déficit principal se encontraba en la fase de adquisición de la información y que los pacientes que seguían un curso PP mostraban también déficit en la evocación de la información. Otro estudio centrado en los procesos de atención y velocidad de procesamiento de información, concluye que las formas progresivas presentan

alteraciones más severas respecto a los pacientes con curso RR (DeSonneville *et al.*, 2002).

I.5. RELACIÓN ENTRE DÉFICIT COGNITIVO Y NEUROIMAGEN

El estudio de las relaciones que se establecen entre los déficit cognitivos y las técnicas de neuroimagen proporciona una mejor comprensión de los mecanismos que subyacen en el desarrollo de alteraciones cognitivas.

Numerosos trabajos, durante las últimas décadas, han examinado la relación entre la ejecución de pruebas neuropsicológicas y diversos índices de patología cerebral, a partir de diversas técnicas de resonancia magnética y neuroimagen funcional como la RM convencional, la EMR, la IMT, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Fotones Simples (SPECT), obteniendo correlaciones, en general, más robustas que las obtenidas entre las variables de neuroimagen y las variables clínicas (Rao *et al.*, 1989b, Arnett *et al.*, 1994, Swirsky-Sacchetti *et al.*, 1992, Foong *et al.*, 1997).

Algunos de estos trabajos se han centrado en examinar 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, en tanto que otros trabajos se han centrado en la evolución de los déficit cognitivos y su relación con parámetros de neuroimagen.

No obstante, los datos de los numerosos estudios publicados, no son siempre coincidentes debido principalmente a la diferente sensibilidad de cada una de las técnicas de neuroimagen utilizadas, las diversas metodologías aplicadas para valorar la afectación cerebral (cuantitativa vs cualitativa), los diversos parámetros utilizados para calcular el grado de atrofia y lesión cerebral (Tabla 5) y las distintas pruebas neuropsicológicas administradas para detectar los déficit cognitivos (Porcel *et al.*, 1998).

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

Medidas cualitativas

- Número de lesiones (*Ron, 1991, Comi, 1993, Litvan, 1988a, Franklin, 1988, Tsolaki, 1994*)
- Dilatación ventricular (*Rao, 1985, Comi, 1993, Tsolaki, 1994*)
- Dilatación de los surcos corticales (*Comi, 1993*)
- Tamaño y localización de las lesiones (*Medaer, 1987, Franklin, 1988*)
- Atrofia del cuerpo calloso (*Comi, 1993*)
- Desmielinización zona periventricular (*Anzola, 1990, Maurelli, 1992, Pugnetti, 1993*)

Medidas cuantitativas

- Dilatación ventricular (*Rao 1989a, Swirsky-Sacchetti, 1992, Berg, 2000b, Edwards, 2001*)
- Cociente entre la distancia entre núcleos caudados y el diámetro cerebral (*Bermel, 2002*)
- Área total de lesión (*Rao 1989a, Swirsky-Sacchetti, 1992, Arnett, 1994, Foong, 1997, Camp, 1999, Comi, 1999, Blinkenberg, 2000, Nocentini, 2001, Edwards, 2001*)
- Área lesional en los lóbulos frontales (*Rao, 1989b, Swirsky-Sacchetti, 1992, Arnett, 1994, Nocentini, 2001*)
- Área del cuerpo calloso (*Rao 1989b, Rao 1989a, Swirsky-Sacchetti, 1992, Barkhof, 1998, Borrás, 1999b, Nocentini, 2001, Edwards, 2001*)
- Volumen lesional en los lóbulos frontales (*Foong, 1997, Rovaris, 1998*)
- Volumen lesional (*Hohol, 1997, Foong, 1997, Filippi, 2000b*)
- Volumen de la sustancia blanca (*Edwards, 2001*)
- Volumen de la sustancia gris (*Edwards, 2001*)
- Volumen cerebral (*Edwards, 2001*)
- Fracción de parénquima cerebral (*Zivadinov, 2001a*)

I.5.1. Relación entre alteración cognitiva y medidas de neuroimagen: dilatación ventricular y carga lesional

El primer trabajo publicado que analiza la asociación entre alteración cognitiva y parámetros de neuroimagen en la EM es el estudio de Rao *et al.*, (1985), en el cual se utilizan imágenes obtenidas mediante tomografía computerizada (TC). En éste estudio, se emplea el parámetro de dilatación del sistema ventricular como medida indirecta del grado de atrofia, demostrando que la dilatación del tercer ventrículo está asociada a un peor rendimiento en pruebas de memoria. Estudios posteriores, utilizando imágenes de RM dan apoyo a la asociación entre la dilatación ventricular y la alteración en pruebas de memoria (Tsolaki *et al.*, 1994) y

razonamiento conceptual (Comi *et al.*, 1993), aunque también se han hallado relaciones, no tan específicas, con una amplia gama de pruebas que valoran diferentes funciones cognitivas (Berg *et al.*, 2000b, Benedict *et al.*, 2002).

Recientemente, otro de los parámetros que se ha relacionado con la dilatación ventricular de las hastas frontales y que es indicativo de pérdida de sustancia blanca profunda en los lóbulos frontales, es la distancia mínima entre los núcleos caudados (Bermel *et al.*, 2002), la cual correlaciona inversamente con la puntuación del *Symbol Digit Modalities Test*.

En general, estas investigaciones dan apoyo a la idea de que la dilatación ventricular refleja los cambios patológicos que se producen en la región periventricular, siendo éste un marcador de desconexión entre estructuras prefrontales y límbicas.

Por otra parte, se ha constatado que aquellos pacientes que presentan más lesiones, mayor área total de lesión cerebral o mayor volumen lesional, obtienen un rendimiento cognitivo peor respecto a sujetos sanos o pacientes con EM que muestran una afectación cerebral menor (Rao *et al.*, 1989b, Swirsky-Sacchetti *et al.*, 1992, Comi *et al.*, 1993, Arnett *et al.*, 1994, Foong *et al.*, 1997, Rovaris *et al.*, 1998, Camp *et al.*, 1999, Blinkenberg *et al.*, 2000, Nocentini *et al.*, 2001, Benedict *et al.*, 2002). Uno de los primeros trabajos que estudió la afectación cerebral global, mostró que un total de lesión cerebral mayor de 30 cm² era un buen predictor de alteración cognitiva, especialmente en pruebas que valoraban memoria inmediata, razonamiento abstracto y habilidades visuo-espaciales (Rao *et al.*, 1989b).

Estos resultados se ven apoyados por estudios recientes (Edwards *et al.*, 2001, Zivadinov *et al.*, 2001a). En el trabajo de Edwards *et al.*, (2001) obtuvieron que el volumen de sustancia blanca supratentorial correlacionaba con un índice de alteración cognitiva global, derivado de una amplia batería neuropsicológica. Similarmente, Zivadinov *et al.*, (2001a) 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 menor.

I.5.2. Relación entre la alteración en pruebas neuropsicológicas y relación con lesiones localizadas en regiones específicas del cerebro

La literatura existente sobre las lesiones en áreas específicas cerebrales y su relación con déficit neuropsicológicos, se ha centrado en la hipótesis de que la gravedad y el perfil de los déficit cognitivos hallados se relaciona con la localización de las lesiones.

La desmielinización extensa de las áreas periventriculares se ha relacionado con un peor rendimiento en la formación de conceptos y memoria (Anzola *et al.*, 1990, Maurelli *et al.*, 1992). No obstante, algunas investigaciones afirman que las lesiones juxtacorticales contribuyen igualmente al déficit cognitivo (Miki *et al.*, 1998, Moriarty *et al.*, 1999, Lazeron *et al.*, 2000) e incluso parecen tener un mayor efecto negativo en la cognición que aquellas que se sitúan en el área periventricular (Damian *et al.*, 1994). De hecho, las lesiones juxtacorticales frecuentemente afectan a las fibras en "U" que conectan los giros adyacentes de la corteza, afectando tanto a las conexiones cortico-corticales como a las conexiones cortico-subcorticales. Sin embargo, otros autores no encuentran relación entre las lesiones situadas en el cortex o las lesiones localizadas en los ganglios basales con la ejecución cognitiva (Catalaa *et al.*, 1999).

Uno de los hallazgos típicos en la EM son las lesiones situadas en el Cuerpo Calloso (CC) (Simon *et al.*, 1987), por lo que algunos trabajos se han centrado en estudiar las repercusiones en la cognición de las lesiones localizadas en ésta área. En concreto, la atrofia del cuerpo calloso (CC) se ha asociado a una supresión del oído izquierdo en tareas de escucha dicótica y un retraso en la transmisión de la información en una tarea de denominación por presentación taquistoscópica (Rao *et al.*, 1989c). Esto sugiere, que la transmisión interhemisférica de la información está parcialmente bloqueada o enlentecida en aquellos pacientes con EM que presentan atrofia del CC.

Estos resultados han sido posteriormente replicados (Pelletier *et al.*, 1993, Wishart *et al.*, 1995, Barkhof *et al.*, 1998, Pelletier *et al.*, 2001), evidenciando que los pacientes que siguen un curso progresivo tienen una mayor afectación en pruebas lateralizadas (Wishart *et al.*, 1995) y que el área del CC que se asocia más

fuertemente a tareas que detectan desconexión interhemisférica es el esplenio (Barkhof *et al.*, 1998).

No obstante, otros estudios han evidenciado que la atrofia del CC no tan sólo se relaciona con tareas lateralizadas, sino también, con la velocidad de procesamiento de la información (Rao *et al.*, 1989b) y la alteración cognitiva valorada globalmente (Huber *et al.*, 1987, Comi *et al.*, 1993, Borrás *et al.*, 1999b, Nocentini *et al.*, 2001, Edwards *et al.*, 2001).

Los resultados de estos trabajos, proponen que el CC tiene un importante papel en tareas complejas que requieren la transferencia de la información entre diferentes regiones cerebrales, lo que implica que la atrofia del CC puede afectar no tan solo a la ejecución de pruebas lateralizadas y tareas que requieran velocidad de procesamiento de la información, sino también, al rendimiento cognitivo en general.

Otra de las regiones que ha sido extensamente estudiada son los lóbulos frontales. Diversos estudios han hallado que las lesiones localizadas en el lóbulo frontal se asocian al fracaso en test de memoria y pruebas que valoran funciones ejecutivas, tales como la resolución de problemas y la fluidez fonética (Swirsky-Sacchetti *et al.*, 1992, Arnett *et al.*, 1994, Foong *et al.*, 1997, Rovaris *et al.*, 1998), aunque cuando el total de lesión en los lóbulos frontales es corregido por el total de lesión cerebral, las correlaciones entre el total de lesión frontal y los test neuropsicológicos no alcanzan significación estadística (Foong *et al.*, 1997). Este último dato, se ve confirmado en el estudio de Comi *et al.*, (Comi *et al.*, 1999) en el que se observó que el total de lesión cerebral discriminaba mejor que el total de lesión en los lóbulos frontales, entre un grupo de pacientes con EM que presentaba alteración en pruebas ejecutivas y otro grupo con un rendimiento normal.

No obstante, estos resultados no están libres de controversia, dado que cuando se ha estudiado la afectación cognitiva global con una amplia batería de test neuropsicológicos que incluían pruebas que valoraban funciones frontales y no frontales, se ha evidenciado que el índice global de deterioro, que representaba una alteración cognitiva difusa, correlacionaba con el área total de lesión en los lóbulos frontales (Nocentini *et al.*, 2001). Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la atrofia de los lóbulos frontales superiores, valorada de forma cualitativa, es un buen

predictor del rendimiento en aprendizaje verbal y espacial, atención y razonamiento abstracto (Benedick *et al.*, 2002).

Los resultados de estos estudios, sugieren que, la alteración en pruebas neuropsicológicas específicas que valoran funciones frontales, es independiente de la localización concreta de las lesiones cerebrales en el lóbulo frontal y que los déficit neuropsicológicos pueden estar producidos por procesos más difusos que afecten al funcionamiento cerebral o sean causados por una desconexión entre los lóbulos prefrontales y el cortex asociativo y límbico.

De hecho, las investigaciones realizadas con las nuevas técnicas de RM como la ERM y la ITM, han aportado evidencia de que tanto las alteraciones microscópicas detectadas en la sustancia blanca, como la severidad de los procesos patológicos en el tejido cerebral, contribuyen al deterioro cognitivo en la EM (Rovaris *et al.*, 1998, van Buchem *et al.*, 1998, Comi *et al.*, 1999, Filippi *et al.*, 2000b, Borràs *et al.*, 2000, Borràs *et al.*, 2001), llegando a explicar un 68% de la varianza total (Filippi *et al.*, 2000b). En un estudio reciente, utilizando ITM, se ha hallado que incluso en aquellos pacientes con EM que siguen un curso RR con relativamente poco tiempo de evolución (con una duración media de la enfermedad 5,6 años y una desviación típica de 3,3 años), los parámetros que evalúan el tejido cerebral de apariencia normal (incluyendo la sustancia blanca y gris cerebral), se encuentran disminuidos en aquellos pacientes que presentan mayor déficit cognitivo (Zivadinov *et al.*, 2001a).

A pesar de que existen algunos resultados negativos utilizando la ERM (Foong *et al.*, 1999), estos datos indican la importancia que las alteraciones microscópicas en la sustancia blanca y gris, detectadas mediante técnicas no convencionales de RM, como la ERM y la ITM, tienen en la cognición.

I.5.3. Contribución de la neuroimagen funcional

La relación de la neuroimagen funcional con el rendimiento cognitivo, puede proporcionar información sobre áreas cerebrales hipofuncionales a causa de las lesiones y los mecanismos compensatorios que pueden desarrollarse como consecuencia de ésta hipofuncionalidad. Sin embargo, hasta la fecha, existen pocos

trabajos que se han centrado sobre este tema. Pozilli *et al.*, (1991) evidenció, en un estudio realizado con SPECT, que los sujetos con EM mostraban hipoactividad en los lóbulos frontales y el lóbulo temporal izquierdo comparados con controles y que esta última área se relacionaba con déficit en fluidez y memoria verbal. Posteriormente, en un estudio realizado con PET, se halló 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 (Paulesu *et al.*, 1996). Dado que no se detectaron lesiones en estas áreas, estos cambios en el metabolismo cerebral podrían estar ocasionados por patología microscópica o lesiones más distantes. Blinkenberg *et al.*, (2000), obtienen resultados similares, encontrando que la reducción del metabolismo cerebral correlaciona con una medida global de deterioro cognitivo y con el total de área lesional. Recientemente, un estudio utilizando RM funcional (Staffen *et al.*, 2002), muestra que, los pacientes con EM presentaban un perfil de activación diferente respecto a controles sanos, en una tarea que requería velocidad de procesamiento de la información y atención sostenida. En concreto, mientras que en los sujetos controles se observó una activación significativa del área 32 de Brodmann del hemisferio derecho, en los pacientes con EM, se halló una mayor activación en las áreas 6, 8 y 9 de Brodmann del hemisferio derecho (áreas relacionadas con la memoria de trabajo y la atención sostenida) y el área 39 del hemisferio izquierdo (área relacionada con la percepción del lenguaje escrito y la resolución de problemas). Los autores interpretan este diferente perfil de activación como consecuencia del desarrollo de mecanismos compensatorios para ejecutar la tarea, siendo necesario para los pacientes con EM una mayor implicación de áreas relacionadas con la atención y la memoria de trabajo para poder realizar la prueba en comparación con los sujetos controles.

1.5.4. Evolución de los déficit cognitivos y su relación con parámetros de neuroimagen

El estudio de la evolución conjunta de los cambios cognitivos y radiológicos a través del tiempo no muestra conclusiones firmes. Algunos autores hallan que

cuando se produce un aumento de la carga lesional, éste se ve acompañado por un aumento de los déficit cognitivos (Feinstein *et al.*, 1992, Feinstein *et al.*, 1993), en tanto que otros no observan cambios en la cognición (Mariani *et al.*, 1991, Mattioli *et al.*, 1993, Patti *et al.*, 1998, Hohol *et al.*, 1997, Sperling *et al.*, 2001). Los diferentes resultados de estos estudios pueden ser debidos a que los periodos de seguimiento sean excesivamente cortos (de 3 meses a 4 años) y a las diferencias en la composición de las muestras de pacientes, tanto por lo que respecta a la alteración cognitiva, como a las formas clínicas de la enfermedad. De hecho, se ha constatado que los pacientes con alteración cognitiva leve pueden mejorar en las evaluaciones longitudinales debido a los efectos de habituación y aprendizaje (Patti *et al.*, 1998). No obstante, en un estudio longitudinal reciente de dos años de duración con una muestra de pacientes con curso RR con relativamente poco tiempo de evolución (Zivadinov *et al.*, 2001b), se ha constatado que la pérdida de volumen del parénquima cerebral correlaciona con una peor ejecución cognitiva. En este caso, la pérdida del volumen cerebral puede estar reflejando cambios cerebrales más globales, como el daño axonal y desmielinización, que impliquen alteración cognitiva. De hecho, los cambios detectados al cabo de 2 años en el volumen de la parénquima cerebral fueron más evidentes que la carga lesional detectada en T1 ó T2.

Estos nuevos avances, tanto los que hacen referencia a las nuevas técnicas de resonancia, como a los nuevos parámetros de neuroimagen utilizados para valorar la afectación cerebral de manera global, sugieren que la alteración cognitiva está mediada, por un conjunto de procesos patológicos que incluyen lesiones micro y macroscópicas, y que los parámetros que incluyen este conjunto de procesos patológicos son importantes a la hora de determinar cual es la relación que se establece entre la afectación cerebral y la cognición.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II.1. Justificación

La memoria no es un sistema unitario. Una de las más fundamentales distinciones tanto anatómica como funcional, ampliamente reconocida, es la dicotomía entre la memoria declarativa y procedimental (Squire, 1987).

La memoria declarativa se define como la adquisición, retención y recuerdo de hechos y eventos de manera consciente o explícita y depende principalmente de la integridad de estructuras del temporal medial (hipocampo y amígdala) y estructuras diencefálicas (cuerpos mamilares y núcleo mediodorsal del tálamo). Valorar la memoria declarativa, implica interrogar a los sujetos sobre hechos, eventos o administrar pruebas de memoria explícitas (listas de palabras, diseños, objetos, caras etc.). Por el contrario, la memoria procedimental se refiere al aprendizaje, retención y recuerdo de habilidades o hábitos (Cohen *et al.*, 1980). El aprendizaje de estas habilidades se realiza de una manera inconsciente o implícita a través de la ejecución repetida de una tarea que lleva a una mejora de la ejecución. El aprendizaje de habilidades, el efecto *priming* y el condicionamiento son tipos de pruebas implícitas que se han aplicado para valorar la memoria procedimental (Squire, 1987). No obstante, existe evidencia de que el éxito en estas pruebas está regido por diferentes estructuras cerebrales.

Se ha demostrado que el efecto *priming* está mediado por diferentes áreas neocorticales dependiendo de la modalidad del estímulo (Squire, 1987, Gabrieli, 1998) y que no depende de la integridad de los ganglios basales, dado que los pacientes con Enfermedad de Huntington pueden presentar un efecto *priming* preservado (Heindel *et al.*, 1989). El condicionamiento clásico en humanos depende fundamentalmente de la integridad de las estructuras cerebelares (Daum *et al.*, 1993), en tanto que los ganglios basales no parecen ser una estructura crucial (Woodruff-Pak *et al.*, 1996). En cuanto al aprendizaje de habilidades, se puede distinguir entre el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, perceptivas y cognitivas. Con ciertas modificaciones según los autores, el trazado en espejo, el rotor de persecución y el tiempo de reacción serial se consideran pruebas que valoran el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, la lectura en espejo se considera una tarea perceptiva, en tanto que las pruebas de Torre de Hanoi o variantes de ésta, la clasificación de

problemas probabilísticos y el aprendizaje de gramáticas artificiales, se consideran pruebas que valoran el aprendizaje de habilidades cognitivas (Gabrieli, 1998).

En todas estas habilidades, los ganglios basales (Saint-Cyr *et al.*, 1988; Harrington *et al.*, 1991, Pascual-Leone *et al.*, 1993, Kim *et al.*, 1995, Gabrieli *et al.*, 1997, Doyon *et al.*, 1997, Poldrack *et al.*, 2001), y el cerebelo (Sanes *et al.*, 1990, Grafman *et al.*, 1992, Pascual-Leone *et al.*, 1993, Doyon *et al.*, 1997) parecen tener un papel crítico. En tanto que, se ha constatado, que las lesiones prefrontales afectan al aprendizaje de habilidades sensoriomotoras utilizando el tiempo de reacción serial (Gómez-Beldarrain *et al.*, 1999).

De estos estudios se desprende que la memoria procedimental no es un sistema unitario y que comprende el aprendizaje de habilidades, el efecto *priming* y el condicionamiento. No obstante, se ha sugerido (Gabrieli, 1998) a partir de las disociaciones halladas en pacientes con Enfermedad de Parkinson (Harrington *et al.*, 1991), con alteración del aprendizaje de habilidades sensoriomotoras y preservación del aprendizaje perceptual, que el aprendizaje de las diferentes habilidades comprendidas bajo el término de memoria procedimental (sensoriomotoras, perceptuales y cognitivas), pueden estar regidas por diferentes circuitos cortex-tálamo-ganglios basales (Alexander *et al.*, 1986).

Al contrario de lo que ocurre con los pacientes con alteración en los ganglios basales, cerebelo y lesiones prefrontales, los pacientes amnésicos con lesiones diencefálicas o en el temporal medial tienen preservado el aprendizaje de habilidades, observándose que son capaces de retener las mejoras producidas por la práctica durante meses (Cohen *et al.*, 1980, Cohen *et al.*, 1984, Cohen *et al.*, 1985, Saint-Cyr *et al.*, 1988).

Como hemos puesto de manifiesto en la introducción, son múltiples las funciones cognitivas que han sido exploradas en la EM, no obstante la memoria procedimental ha recibido una menor atención. Algunos autores consideran que el perfil de alteración cognitiva que se observa en los pacientes con EM es similar al que se manifiesta en la demencia subcortical, aunque divergiría en el punto que el aprendizaje procedimental (Rao *et al.*, 1993) y el efecto *priming* (Beatty *et al.*, 1990b, Grafman *et al.*, 1991, Rao *et al.*, 1993, Scarrabelotti *et al.*, 1998, Scarrabelotti *et al.*, 1999, Seinela *et al.*, 2002) está preservado en la EM. Estos autores proponen

que las demencias subcorticales que cursan con degeneración en los ganglios basales (ej. Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington) se diferenciarían de aquellas demencias que cursan con degeneración principalmente en la sustancia blanca subcortical (ej. demencia-sida, EM), en que las primeras presentan alteración en el aprendizaje procedimental causado por la afectación de los ganglios basales, mientras que en las segundas se encontraría preservado. No obstante, tal como se ha comentado, el aprendizaje procedimental de habilidades requiere no sólo la integridad de los ganglios basales, sino de estructuras frontales y cerebelares (Saint-Cyr *et al.*, 1988; Sanes *et al.*, 1990, Harrington *et al.*, 1991, Grafman *et al.*, 1992, Pascual-Leone *et al.*, 1993, Kim *et al.*, 1995, Gabrieli *et al.*, 1997, Doyon *et al.*, 1997, Gómez-Beldarrain *et al.*, 1999, Poldrack *et al.*, 2001). Si bien en la EM no se afectan directamente los ganglios basales, sí que las lesiones situadas en la zona periventricular, o aquellas situadas en el lóbulo frontal y cerebelo podrían afectar a los circuitos responsables del aprendizaje procedimental.

Aunque parece haber suficiente evidencia sobre que el efecto *priming* está preservado en la EM, los estudios que han valorado el aprendizaje de habilidades muestran resultados contradictorios. Rao *et al.*, (1993) estudió un grupo de pacientes con EM mediante pruebas de aprendizaje perceptual y sensoriomotor, mostrando que los pacientes aprendían al mismo ritmo que los controles sanos, en tanto que Janculjak *et al.*, (2002) halló que los pacientes con EM presentaban déficit en el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras cuando utilizaban su mano no dominante. En base a estos resultados, en este estudio nos proponemos analizar el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras mediante la práctica repetida de dos pruebas de trazado en pacientes con EM.

Hasta la fecha, ninguna investigación ha valorado el aprendizaje de habilidades cognitivas en la población afectada por EM, por lo que en el presente trabajo, pretendemos estudiar el aprendizaje de estas habilidades en pacientes con EM mediante la prueba de Torre de Hanoi.

En el caso de que los pacientes con EM sean capaces de aprender este tipo de habilidades, se valorará si retienen la habilidad aprendida tras un periodo de interferencia.

Investigaciones previas han mostrado evidencia que las formas progresivas de la EM (PP y SP) presentan una mayor alteración cognitiva que las formas RR (Minden *et al.*, 1990b, Comi *et al.*, 1993, Filippi *et al.*, 1995; Patti *et al.*, 1995; Borràs *et al.*, 1998, Gaudino *et al.*, 2001). En nuestro estudio queremos analizar si las formas clínicas de la EM se diferencian en su rendimiento en el aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras. Por otra parte, algunos autores ha estudiado determinadas funciones cognitivas mediante la clasificación de los sujetos según el grado de alteración cognitiva global (Kujala *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1995, Kujala *et al.*, 1996a, Kujala *et al.*, 1996b, Kujala *et al.*, 1997, Seinela *et al.*, 2002), por lo que nos proponemos estudiar si existen diferencias en el aprendizaje de habilidades dependiendo del grado de alteración cognitiva que presenten los sujetos en funciones ejecutivas y memoria declarativa.

En la última década, las nuevas técnicas de RM, como la ITM y la ERM y los nuevos parámetros de neuroimagen utilizados para valorar la afectación cerebral en la EM, han aportado evidencia que tanto las lesiones micro como macroscópicas influyen en el funcionamiento cognitivo valorado globalmente (Rovaris *et al.*, 1998, van Buchem *et al.*, 1998, Comi *et al.*, 1999, Rovaris *et al.*, 2000, Borràs *et al.*, 2000, Borràs *et al.*, 2001, Zivadinov *et al.*, 2001a). No obstante, no se conoce suficientemente, si estos parámetros están relacionados con determinadas funciones cognitivas. De esta manera, en el último apartado de este trabajo, nos proponemos estudiar la relación entre diferentes técnicas de RM y la alteración cognitiva en funciones frontales, memoria declarativa y aprendizaje procedimental.

II.2. Objetivos

Se pretende estudiar el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que valoran el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras y cognitivas en una muestra de pacientes con EM. Aunque el objetivo principal se centra en el estudio de la memoria procedimental, se estudiará cual es el rendimiento en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas, con el fin de conocer cual es la repercusión que la afectación de estas funciones tiene en el rendimiento de las pruebas procedimentales. Por otra

parte, se pretende estudiar la relación entre diferentes técnicas de RM y la memoria declarativa, procedimental y funciones ejecutivas. Para el conocimiento del rendimiento cognitivo en estas funciones y su relación con técnicas de RM se han planteado los siguientes objetivos:

- Estudiar el rendimiento en pruebas de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y su recuerdo a largo plazo en una muestra de pacientes con EM respecto a un grupo control sano.
- Estudiar el rendimiento neuropsicológico de una muestra de pacientes con EM en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas respecto a un grupo control.
- Analizar el rendimiento de las diferentes formas de la EM en el aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y su recuerdo a largo plazo respecto al rendimiento de un grupo control.
- Estudiar el rendimiento neuropsicológico de las diferentes formas de la EM en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas respecto al rendimiento de un grupo control.
- Analizar el rendimiento en el aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y su recuerdo a largo plazo de la muestra de pacientes con EM que presentan alteración en funciones frontales y memoria declarativa, frente a aquellos pacientes que presentan un rendimiento similar al del grupo control.
- Estudiar las variables cognitivas, clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo y fatiga que inciden en el rendimiento de pruebas de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras.
- Estudiar la relación entre el rendimiento neuropsicológico en memoria declarativa, procedimental y funciones ejecutivas y los diferentes parámetros de afectación cerebral detectados por técnicas de resonancia magnética en una muestra de pacientes con EM.

III. MÉTODO

III.1. SUJETOS

III.1.1. Pacientes

Se seleccionaron una muestra de 63 pacientes con Esclerosis Múltiple clínicamente definida según el criterio de Poser *et al.*, (1983) de la Unidad de Neuroinmunología Clínica del Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona. Todos los pacientes recibieron información previa del estudio y accedieron voluntariamente a participar en éste.

Criterios de inclusión:

- a) Diagnóstico de EM clínicamente definida
- b) Mayoría de edad
- c) Firma del consentimiento informado de participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- a) Antecedentes de traumatismo craneo-encefálico
- 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
- f) Haber sufrido algún brote 3 meses antes de la exploración.
- g) Tratamiento con corticoides en los 3 meses previos a la exploración
- h) Tratamiento con interferon beta

Variables clínicas

A partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes se recogieron las siguientes variables clínicas:

- Años de evolución de la enfermedad desde el primer síntoma de la EM
- Edad en la que el paciente presentó el primer síntoma de la enfermedad
- Años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico
- Puntuación en la EDSS
- Forma clínica de la EM [RR, n=21; PP, n=27; SP, n=15]

III.1.2. Grupo Control

Se seleccionaron 28 sujetos voluntarios sanos que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- a) Mayoría de edad
- b) Firma del consentimiento informado de participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- a) Antecedentes de traumatismo craneal
- b) Abuso de drogas o alcohol
- c) Diagnóstico de trastorno psiquiátrico, enfermedad del sistema nervioso central u otra enfermedad importante

III.2. MATERIAL E INSTRUMENTOS

III.2.1. Entrevista

Previo al inicio de la administración de las pruebas, se realizó una breve entrevista, con el fin de recoger los datos sociodemográficos de los sujetos y confirmar el no cumplimiento de los criterios de exclusión. De esta entrevista, se recogieron las siguientes variables:

- Edad
- Años de escolarización
- Profesión y situación laboral en el momento de la realización de la entrevista
- Dominancia manual

III.2.2. Exploración neuropsicológica

Se realizó una exploración neuropsicológica con el objetivo de valorar aspectos de inteligencia, capacidad de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras, memoria declarativa, funciones ejecutivas y velocidad motora. La valoración estuvo compuesta por las pruebas siguientes (Tabla 6):

Tabla 6. Pruebas neuropsicológicas

Capacidad intelectual

Subtests de Vocabulario de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*

Aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras

Torre de Hanoi

Circuito en Estrella

Laberintos de Porteus

Memoria declarativa

Subtest de Dígitos de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*

Selective Reminding Test

Pares Asociados Visuales

Figura Compleja de Rey

Recognition Memory Test (Subtest de caras)

Funciones ejecutivas

Subtest de Semejanzas de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*

Self-Ordered Pointing Test

Wisconsin Card Sorting Test

Fluidez verbal semántica y fonética

Velocidad motora

Nine Hole Peg Test

III.2.2.1. Capacidad intelectual

La capacidad intelectual fue valorada a través del Subtest de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) (Wechsler, 1955). 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). Por otro lado, un estudio de meta-análisis confirma que el subtest de Vocabulario del WAIS, es una de las pruebas que mejor indican la capacidad mental premórbida de los sujetos con EM, comparadas con otras administradas en la literatura previa para valorar la capacidad intelectual (Zakzanis, 2000). La prueba consiste en pedirle al sujeto que defina cada una de las 40 palabras de las que se compone esta prueba. Cada definición se puntúa de 0 a 2 puntos en función de la exactitud de la respuesta. La puntuación y corrección se realizó siguiendo las normas publicadas. Puntuación máxima: 40.

III.2.2.2. Aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras

Torre de Hanoi (TH)

La Torre de Hanoi (Simon, 1975) es una prueba que consiste en 4 fichas de diferente tamaño y 3 palos verticales. En la posición inicial, las fichas están colocadas

de mayor a menor en el palo más a la derecha del sujeto (Figura 4). Se le pide al sujeto que mueva las fichas, utilizando el mínimo número de movimientos, de tal forma que las fichas queden en la misma posición pero en el palo que se encuentra más a la izquierda (Figura 5). Existen tres reglas para mover las fichas, la primera es que sólo se puede mover una ficha a la vez, la segunda es que cada ficha que se mueva ha de quedar colocada en alguno de los palos y por último una ficha grande no puede quedar colocada encima de una más pequeña.

Esta prueba fue administrada con el fin de valorar la capacidad de aprendizaje de habilidades cognitivas, a partir de la resolución de la prueba tras 5 ensayos consecutivos. En la segunda exploración, una semana más tarde, se realizó un sexto ensayo para valorar el recuerdo a largo plazo. Se obtuvieron las puntuaciones siguientes:

- Número de movimientos para la resolución de la prueba en cada uno de los ensayos.
- Tiempo en segundos para la resolución de la prueba en cada uno de los ensayos.
- Número de errores cometidos durante la resolución de la prueba en cada uno de los ensayos (los errores fueron corregidos inmediatamente).

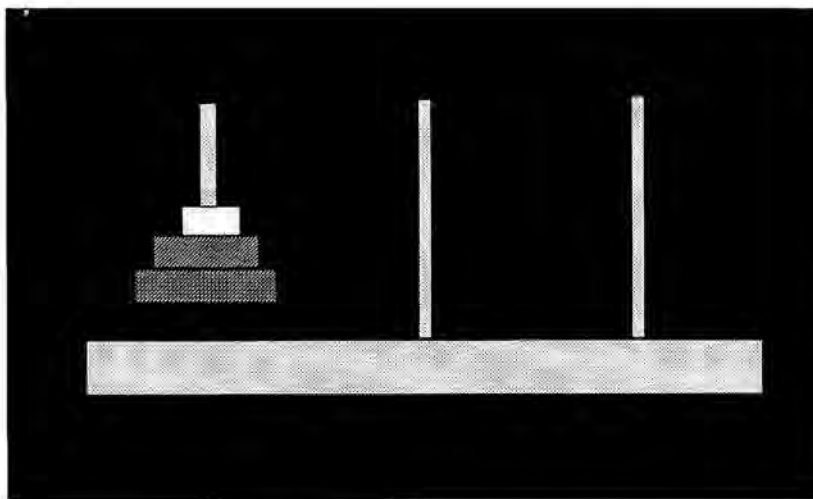


Figura 4: Posición inicial de la Torre de Hanoi.

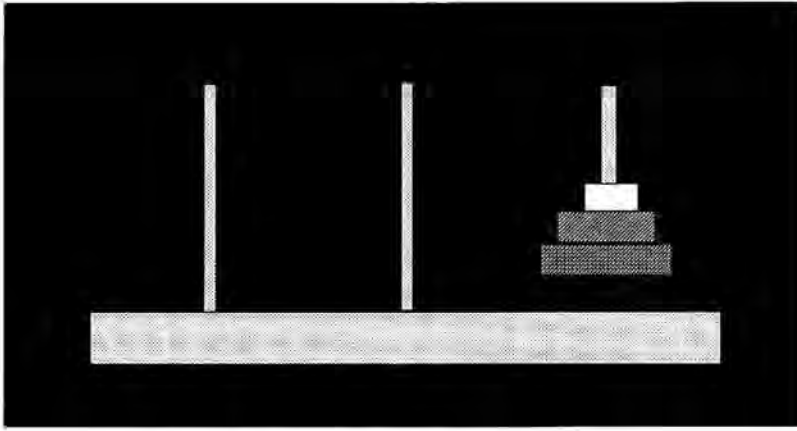


Figura 5: Posición final de la Torre de Hanoi.

Circuito en Estrella

Se trata de una prueba computerizada (Estévez y García, sin publicar) que fue administrada para valorar la capacidad de aprendizaje de habilidades sensoriomotoras. En la pantalla del ordenador aparece una estrella de color rosa con fondo negro (Figura 6). Se le pide al sujeto que recorra el circuito en forma de estrella utilizando las teclas del teclado de arriba, abajo, derecha, izquierda, lo más rápidamente que pueda. Cada vez que el sujeto sale del circuito y toca la parte negra de la pantalla, se contabiliza un error que es advertido a partir de una señal sonora.

La administración de la prueba consistió en 7 ensayos consecutivos. Durante los dos primeros ensayos, con el fin de que el sujeto se familiarizara con el procedimiento de la prueba, las flechas de dirección correspondían a las indicadas en el teclado. En los siguientes ensayos (un total de 5), las flechas no correspondían a las indicadas en el teclado, de forma que la flecha que indicaba hacia arriba ahora se dirigía hacia abajo y viceversa. Las flechas de derecha e izquierda también se encontraban intercambiadas. En la segunda exploración, una semana más tarde, se realizó un nuevo ensayo de la prueba con las flechas de dirección intercambiadas para valorar el recuerdo a largo plazo. Se obtuvieron las puntuaciones siguientes:

- Tiempo en recorrer el circuito para cada uno de los ensayos (máx. 500 seg.)
- Número de errores cometidos para cada uno de los ensayos.

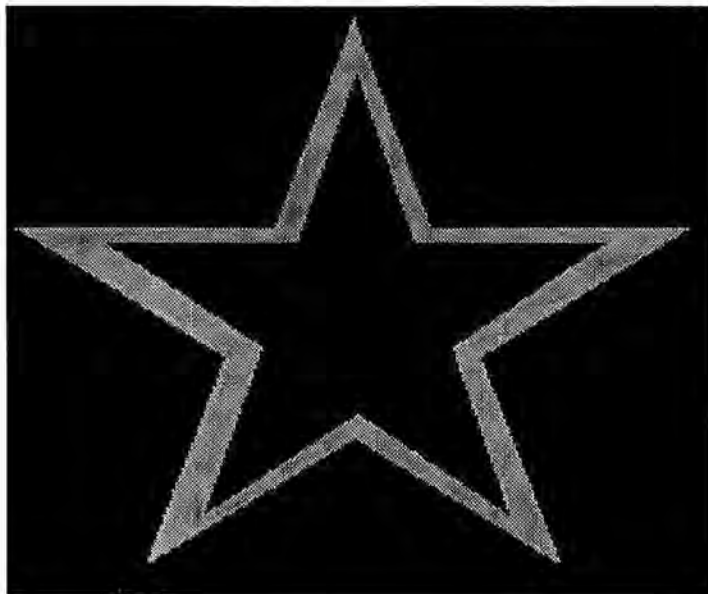


Figura 6: Circuito en estrella.

Laberintos de Porteus (Porteus, 1965)

El test de Laberintos de Porteus fue otra de las pruebas administradas para valorar el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras. Esta prueba consiste en presentarle al sujeto un laberinto que ha de resolver en la menor brevedad de tiempo. Durante 5 ensayos consecutivos, se le pide al sujeto que resuelva el mismo laberinto (Figura 7). Para cada uno de los ensayos se tomó el tiempo que el sujeto tardaba en resolverlo y los errores cometidos. Se consideró un error cada vez que el sujeto se introducía en una calle sin salida o traspasaba una línea. En la segunda exploración, una semana más tarde, se realizó un sexto ensayo de la prueba con el fin de valorar el recuerdo a largo plazo. De ésta prueba se obtuvieron las puntuaciones siguientes:

- Tiempo transcurrido para resolver el laberinto en cada uno de los ensayos (max. 500 seg.).
- Número de errores cometidos para resolver el laberinto en cada uno de los ensayos.

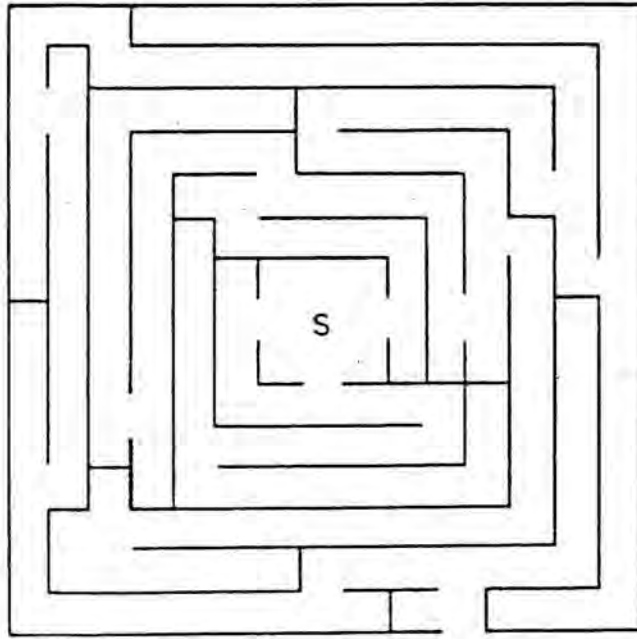


Figura 7: Laberinto de Porteus.

III.2.2.3. Memoria declarativa

Recognition Memory Test (RMT): Subtest de Caras

Se administró el subtest de caras del *Recognition Memory Test* (Warrington, 1984) con el fin de valorar la memoria declarativa para material visual. El test consiste en mostrarle al sujeto 50 láminas en las que en cada una puede ver la fotografía de una cara de una persona desconocida en blanco y negro. Para cada una de las fotografías se le pide al sujeto que diga si la cara que ve, le resulta agradable o desagradable, con el fin de que el sujeto preste atención a cada uno de los estímulos presentados. Una vez se le han mostrado todas las caras al sujeto, se le muestran otras 50 láminas en las que podrá ver 2 fotografías, una de ellas muestra una cara nueva y la otra, una cara que había observado antes. Se pide al sujeto que indique cual de las dos fotografías había visto antes. Cada fotografía correctamente identificada se valora con un punto. Puntuación máxima: 50.

Figura Compleja de Rey (FCR)

Se administró la FCR (Rey, 1941) para valorar el recuerdo a largo plazo de material visual. Este test consiste en mostrarle la figura de Rey-Osterrieth (Figura 8) al sujeto y pedirle que la copie lo más exactamente posible. Después de un intervalo de 30 minutos se le pide al sujeto que vuelva a reproducir la figura intentando incorporar todos aquellos detalles que recuerde. La figura consta de 18 elementos, que se puntúan en función de la ubicación y la reproducción correcta de cada uno de ellos. La corrección y puntuación de esta prueba se realizó siguiendo las normas publicadas. Se obtuvieron las puntuaciones siguientes:

- Puntuación total de la copia: Suma de la puntuación de cada uno de los elementos reproducidos a la copia. Puntuación máxima: 36 puntos.
- Puntuación total del recuerdo con demora: Suma de la puntuación de cada uno de los elementos reproducidos en el recuerdo con demora. Puntuación máxima: 36 puntos.

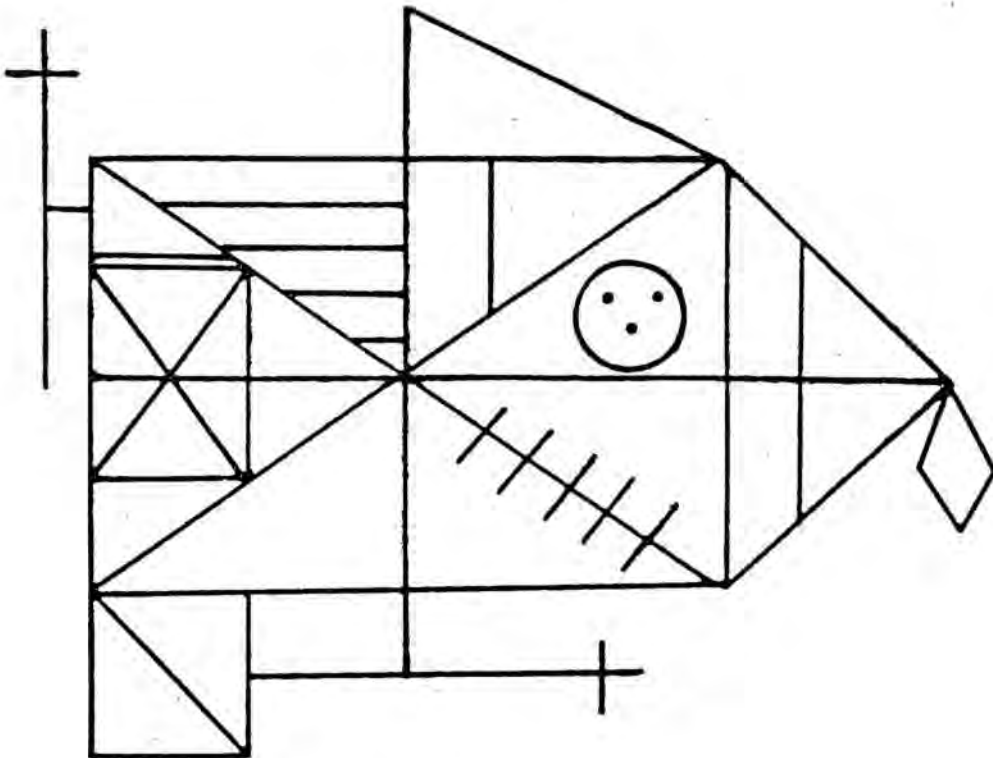


Figura 8: Figura Compleja de Rey.

Pares Asociados Visuales (PAV)

Esta prueba es uno de los subtest de la *Weschler Memory Scale-Revised* (WMS-R) (Weschler, 1987), y valora aprendizaje asociativo y recuerdo a largo plazo. Consta de 6 figuras abstractas a las cuales se asocia 6 colores diferentes.

El procedimiento de administración implica enseñar al sujeto 6 láminas, durante 3 segundos cada una. En cada una de las láminas puede ver una figura abstracta y al lado un color. Posteriormente, se le muestran sólo las figuras de una en una y el sujeto debe señalar en una cartulina, donde se presentan todos los colores con los que se asociaban las figuras, el color que iba asociado a cada una de ellas. Este procedimiento se repite durante 3 ensayos. En el caso que el sujeto consiga asociar todos los colores correctamente en el tercer ensayo se finaliza la prueba, en caso contrario, se continua la administración de la prueba durante 3 ensayos más o hasta que el sujeto consiga asociar correctamente todos los colores. Al cabo de 20 minutos se le pide al sujeto que asocie de nuevo los colores para cada una de las figuras.

La corrección y puntuación de esta prueba se realizó según las normas descritas en el manual. Para ésta prueba se obtuvieron las puntuaciones siguientes:

- Número total de colores asociados correctamente durante los 3 primeros ensayos. Puntuación máxima: 18.
- Número total de colores asociados correctamente en el recuerdo con demora. Puntuación máxima: 6.

Selective Reminding Test (SRT)

Esta prueba fue administrada según el procedimiento descrito en el manual de Rao *et al.*, (1990). Valora almacenamiento y recuperación, así como el recuerdo tras interferencia. Consta de una lista de 12 palabras no relacionadas que se presentan selectivamente durante 6 ensayos o hasta que el sujeto es capaz de recordar las 12 palabras durante 3 ensayos consecutivos.

El procedimiento implica que el examinador lea al sujeto la lista de palabras, una vez finalizada la lectura de la lista de palabras, el sujeto tiene que recordar tantas

palabras de la lista como le sea posible. En el primer ensayo se lee al sujeto la lista completa de palabras. En los posteriores ensayos, el examinador sólo repetirá aquellas palabras que el sujeto no ha recordado en el ensayo inmediatamente anterior.

Una vez finalizada la administración de los ensayos de aprendizaje y transcurridos 30 minutos se procede al recuerdo con demora de la lista de palabras. De nuevo se le pide al sujeto que repita todas las palabras de la lista que recuerde.

La prueba fue corregida siguiendo las instrucciones propuestas por el manual (Rao, 1990) obteniéndose las puntuaciones siguientes:

- Almacenamiento a Largo Plazo: Número de palabras evocadas por el sujeto en dos ensayos consecutivos como mínimo. Se obtuvo la puntuación para cada uno de los ensayos, así como la puntuación total, calculada a partir de la suma de los 6 ensayos. Puntuación máxima: 72.
- Recuperación Consistente a Largo Plazo: Número de palabras evocadas por el sujeto consistentemente hasta el sexto ensayo. Se obtuvo la puntuación para cada uno de los ensayos, así como la puntuación total, calculada a partir de la suma de los 6 ensayos. Puntuación máxima: 72.
- Recuerdo con demora: Número de palabras evocadas por el sujeto después de un intervalo de demora. Se obtuvo el número total de palabras recordadas. Puntuación máxima: 12.

Subtest de Dígitos

El subtest de Dígitos del WAIS (Weschler, 1955) fue administrado para valorar la memoria inmediata verbal. Esta prueba está compuesta por dos partes. En la primera (dígitos directos), se presentan verbalmente una serie de números de longitud creciente, el sujeto ha de repetir la misma serie de números en el mismo orden. La segunda parte de la prueba (dígitos inversos), es similar al procedimiento anterior, salvo que esta vez el sujeto ha de repetir la serie en el orden inverso. Se ha tenido en cuenta la longitud máxima de dígitos directos y inversos por separado como medida de *span* de memoria verbal, ya que algunos autores han hallado diferencias en el rendimiento de estos dos

subtest (Minden *et al.*, 1990b, Rao *et al.*, 1991b, Foong *et al.*, 2000). Puntuación máxima dígitos directos: 9. Puntuación máxima dígitos inversos: 8.

III.2.2.4. Funciones ejecutivas

Self-Ordered Pointing Test (SOPT)

Se utilizó una versión modificada del SOPT (Petrides *et al.*, 1982) que consistió en presentarle al sujeto 12 láminas con 12 figuras abstractas diferentes (Figura 9). En cada una de las láminas estaban dibujadas las mismas figuras pero en diferente posición. La tarea del sujeto consistía en señalar en cada una de las láminas una figura diferente evitando señalar una figura que ya había sido señalada en una lámina anterior. Esta prueba valora memoria de trabajo, así como organización de la información, mantener el recuerdo de una respuesta previa y dirigir de una manera eficaz las propias respuestas. Las puntuaciones que se obtuvieron de ésta prueba son las siguientes:

- Tiempo en realizar la prueba.
- Número de respuestas correctas consecutivas (span).
- Número de respuestas correctas totales.

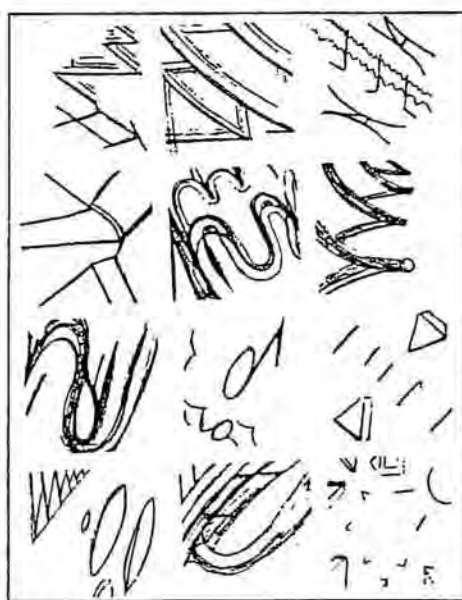


Figura 9: Ítem ejemplo del Self-Ordered Pointing Test.

Subtest de Semejanzas

Este subtest incluido en la batería del WAIS (Weschler, 1955) consiste en una prueba verbal que requiere formar conceptos y valora razonamiento abstracto. Consta de 13 pares de palabras que designan objetos, animales o conceptos, las cuales son dictadas al sujeto para que éste verbalice la similitud principal entre cada uno de los pares. Cada una de las respuestas se puntúa de 0 a 2 puntos en función de la exactitud de la respuesta. Puntuación máxima: 26.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1981)

Se trata de una prueba computerizada que valora la función ejecutiva y es considerada como una herramienta para la evaluación del funcionamiento frontal. Consiste en clasificar según unos criterios determinados una serie de 128 tarjetas. En la parte superior de la pantalla se encuentran 4 tarjetas estímulo, las cuales contienen 4 tipos de figuras diferentes (triángulos, estrellas, cruces y círculos) de 4 colores diferentes (rojo, verde, amarillo y azul) con diferente número de figuras incluidas en cada una de las tarjetas (de 1 a 4 figuras). En la parte inferior de la pantalla aparecen diferentes tarjetas que el sujeto habrá de clasificar con una de las 4 tarjetas estímulo en función de tres criterios diferentes (color, forma y número) (Figura 10). Inmediatamente después de que el sujeto clasifica una carta, el programa informa al sujeto si la clasificación que ha realizado es correcta o incorrecta. Cuando el sujeto es capaz de clasificar 10 tarjetas consecutivas correctamente, se considera que ha alcanzado superar una categoría y el criterio se modifica sin avisar al sujeto. La prueba se finaliza cuando el sujeto es capaz de clasificar las cartas en 6 categorías según los diferentes criterios o cuando se han presentado las 128 tarjetas de las que está compuesta la prueba.

Esta prueba fue administrada para valorar la capacidad de resolución de problemas y flexibilidad cognitiva. Se obtuvieron las puntuaciones siguientes:

- Número de ensayos para resolver la primera categoría
- Número de respuestas perseverantes

- Número de errores perseverantes
- Número de categorías superadas

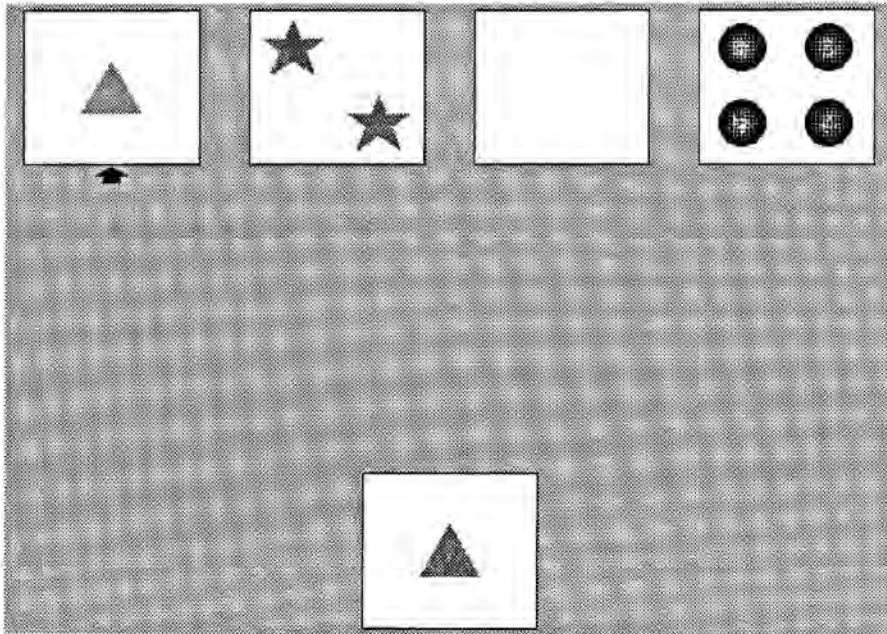


Figura 10: Wisconsin Card Sorting Test.

Fluidez verbal semántica

Esta prueba fue administrada para valorar la capacidad de generar palabras a partir de una consigna semántica. Se le pide al sujeto que durante un minuto diga el máximo número de palabras que pertenezcan a la categoría de animales. La puntuación en esta prueba consistió en el número total de palabras que designaban animales durante un minuto

Fluidez verbal fonética

Esta prueba fue administrada para valorar la capacidad de generar palabras a partir de una consigna fonética. Durante tres ensayos, se le pide al sujeto que diga en un minuto el máximo número de palabras que comiencen por una letra determinada (F, A

y S), evitando decir nombres propios, repetir y derivar las palabras. La puntuación de esta prueba consistió en la suma de las palabras evocadas en los tres ensayos.

III.2.2.5. Velocidad motora

Nine Hole Peg Test

Esta prueba se utilizó para valorar la velocidad motora de las extremidades superiores. Consiste en colocar nueve fichas en nueve agujeros lo más rápidamente posible, utilizando sólo una mano. Se realizaron dos ensayos con cada mano y se tuvo en cuenta el tiempo de ejecución más rápido para cada una de ellas.

III.2.3. Cuestionarios de estado de ánimo y fatiga

Fueron administrados diversos cuestionarios con el fin de valorar el grado de depresión, ansiedad y fatiga de los pacientes y controles. La valoración estuvo compuesta por los cuestionarios siguientes:

Tabla 7. Cuestionarios de estado de ánimo y fatiga

Beck Depression Inventory
Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo
Escala de gravedad de fatiga

Beck Depression Inventory (BDI) (Beck *et al.*, 1987)

Se trata de un cuestionario autoadministrado que consta de 21 preguntas, que evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos. Cada ítem consta de 4 alternativas de respuesta ordenadas de menor a mayor gravedad que se puntúan de 0 a 3 puntos. Se obtuvo la puntuación global del cuestionario a partir de la suma de las diferentes respuestas del sujeto. La puntuación global fue considerada como una medida del grado de depresión del sujeto.

Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI-E / STAI-R)

Se utilizaron los cuestionarios de la adaptación española realizada por TEA del STAI-E y STAI-R (Spielberger *et al.*, 1982) con el fin de valorar la ansiedad estado y rasgo de los sujetos. Se obtuvo una puntuación global para cada uno de los cuestionarios.

Escala de Gravedad de Fatiga

La Escala de Gravedad de Fatiga (Krupp *et al.*, 1989) fue utilizada como instrumento autoadministrado para cuantificar la fatiga percibida por el sujeto. Esta escala está compuesta por nueve ítems, que puntúan de 1 a 7 (1: totalmente en desacuerdo, 7: totalmente de acuerdo). Puntuaciones altas en esta escala corresponden con un grado de fatiga elevado, en tanto que puntuaciones bajas indican un grado de fatiga leve o ausencia de esta. La puntuación global fue considerada como indicador del grado de fatiga del sujeto.

III.2.4. Estudio de resonancia magnética con técnicas convencionales y no convencionales

Se llevó a cabo un estudio de RM en la muestra de pacientes con EM primariamente progresiva.

El estudio craneal de RM se realizó con un equipo de 1,5 Teslas (Magnetom SP 63, Siemens, Erlangen, Germany). Las adquisición y análisis de las imágenes fueron realizadas por el equipo del *Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI)* del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona.

La técnica de estudio incluyó diferentes secuencias con el fin de determinar a nivel encefálico la acumulación de carga lesional total, la fracción de parénquima cerebral y el grado de afectación microscópica tisular.

Parámetros de resonancia magnética estructural

A partir de las imágenes de RM potenciadas en T1 con secuencia spin-echo convencional (TR: 667, TE: 14) y densidad de protones (DP) con secuencia spin-echo convencional de doble eco (TR: 3000 mseg., TE: 14 mseg.), fue calculada la fracción de parénquima cerebral y diversos índices de carga lesional en 27 pacientes con EM primariamente progresiva. Se utilizó una matriz de 256 x 256 píxeles para adquirir un total de 46 cortes de un grosor de 3 mm orientados en el plano transversal bicomisural, sin distancia entre ellos. El campo de visión (*field of view*) fue de 250 mm. El análisis de carga lesional total intracraneal se realizó mediante la aplicación de técnicas de segmentación y calculando el posterior volumen lesional total. Los índices que se calcularon fueron los siguientes:

Volumen lesional valorado en imágenes potenciadas en PD: El volumen de lesión en mm³ fue calculado a partir del software DispImage (DL Plummer, University College, London, UK).

Volumen lesional valorado en imágenes potenciadas en T1: El volumen de lesión en mm³ fue calculado a partir del software DispImage (DL Plummer, University College, London, UK).

Porcentaje de carga lesional en PD: porcentaje de carga lesional medida en imágenes potenciadas en PD calculado a partir del software DispImage (DL Plummer, University College, London, UK) respecto al volumen de región intracraneal. El volumen de región intracraneal fue calculado a partir del software desarrollado por el *Institut de Diagnòstic per la Imatge* (Aymerich *et al.*, 2000a).

Porcentaje de carga lesional en T1: porcentaje de carga lesional medida en imágenes potenciadas en T1 (Aymerich *et al.*, 2001a), respecto al volumen de región intracraneal (Aymerich *et al.*, 2000a).

Se determinó la atrofia cerebral a partir del porcentaje de fracción de parénquima cerebral, definida como la división entre el volumen de parénquima cerebral y el volumen de la región intracraneal y multiplicado por 100. Ésta variable fue calculada mediante el software de segmentación desarrollado por el *Institut de Diagnòstic per la Imatge* (Aymerich *et al.*, 2000a, Aymerich *et al.*, 2000b, Aymerich *et al.*, 2001b).

Grado de afectación microscópica tisular

Se realizó un estudio sobre la sustancia blanca de apariencia normal en los 27 pacientes de la muestra mediante la técnica de transferencia de magnetización (ITM). Se llevaron a cabo dos secuencias Gradient Echo en 2D con y sin pulso previo de transferencia de magnetización (TR: 805 msec., TE: 12 msec., ángulo: 30°) que tras el procesamiento aritmético siguiendo la ecuación de Dousset ($MTR = 100 \times (I_{GE} - I_{GEMT})/I_{GE}$), permitió obtener un mapa de la relación de transferencia de magnetización global del cerebro. Se procedió a la segmentación de la sustancia blanca de apariencia normal a través de las imágenes potenciadas en T1, mediante el software de segmentación desarrollado por el *Institut de Diagnòstic per la Imatge* (Aymerich *et al.*, 2001a) y se obtuvo el histograma de las frecuencias de los diferentes valores de ITM normalizada. Para cada histograma se consideró el valor de ITM más representativo y el valor relativo a la máxima frecuencia normalizada asociada a un valor de ITM.

Se llevó a cabo un estudio mediante la técnica de espectroscopia de protones por RM (ERM) con 18 pacientes EMPP con el fin de detectar la posible afectación microscópica en zonas de sustancia blanca de apariencia normal en la región frontal del cerebro. Se utilizó una secuencia turbo spin-echo y el espectro fue adquirido a un TR de 1600 msec. y un TE de 135 msec. Los cocientes N-Acetilaspártato/Creatina (NAA/Cr), N-Acetilaspártato/Colina (NAA/Co) y Colina/Creatina (Co/Cr) fueron calculados a partir del colocación de un voxel (2x2x2) en una región de sustancia blanca de apariencia normal a nivel frontal.

El procesamiento y el análisis de los espectros se realizó mediante el sistema automático MRUI instalado en la estación de trabajo Silicon Graphics Indigo2 (Silicon

Graphics Inc. Mountain View, California, USA) conectada al equipo de resonancia.

III.3. PROCEDIMIENTO

Los pacientes fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión, a partir de la revisión de las historias clínicas.

Mediante vía telefónica, en la mayoría de los casos, se explicó al paciente la naturaleza del estudio y en caso de que éste accediera a participar se concretaron las fechas para su valoración.

En cuanto al grupo control, los sujetos fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión. Un 38% de estos sujetos eran familiares no consanguíneos de los pacientes o pertenecían a su círculo de amistades, mientras que un 62% fueron seleccionados a partir de anuncios de prensa.

La recogida de datos de pacientes y controles tuvo lugar entre enero de 1999 y mayo de 2001. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo investigador y en las mismas condiciones ambientales.

Con el fin de evitar la fatiga y valorar el recuerdo a largo plazo del aprendizaje de las habilidades cognitivas y sensoriomotoras, la exploración de los sujetos se realizó en dos sesiones separadas entre ellas un intervalo mínimo de 7 días y un máximo de 9. La primera y segunda sesión tuvieron una duración aproximada de 90 y 60 minutos respectivamente. Las pruebas que se administraron en cada una de las sesiones se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Pruebas administradas en cada una de las sesiones

Primera sesión	Segunda sesión
Entrevista	Selective Reminding Test
Vocabulario	Laberintos de Porteus
Figura Compleja de Rey	Circuito en Estrella
Semejanzas	Torre de Hanoi

Dígitos	Pares Asociados Visuales
Circuito en Estrella	Fluencia Verbal Fonética
Laberintos de Porteus	Fluencia Verbal Semántica
Torre de Hanoi	Wisconsin Card Sorting Test
Self-Ordered Pointing Test	Recognition Memory Test (Subtest de Caras)
	Beck Depression Inventory
	STAI-E/STAI-R
	Escala de Gravedad de Fatiga

Se debe señalar, que no todos los sujetos que participaron en el estudio completaron todas las pruebas, dado que en algunas de ellas se limitó el tiempo de ejecución. Concretamente, la ejecución en la copia de la Figura Compleja de Rey, el Circuito en Estrella y los Laberintos de Porteus se limitó a 500 segundos. Así, cuando la ejecución del sujeto superaba el límite de tiempo establecido se interrumpía la prueba.

Todos los sujetos controles pudieron completar estas tres pruebas en menos tiempo del establecido. Un sujeto del grupo de pacientes no pudo finalizar la copia de la Figura Compleja de Rey en menos de 500 segundos y su puntuación no se tuvo en cuenta para el análisis. Cinco pacientes no pudieron finalizar el primer ensayo del Circuito en Estrella en menos de 500 segundos, de tal manera que no fueron administrados los restantes ensayos. En la prueba de Laberintos de Porteus, todos los pacientes fueron capaces de finalizar cada uno de los ensayos en menos tiempo del establecido.

Tres pacientes y un sujeto control manifestaron problemas en la identificación de colores, por lo que no se les administró las pruebas Pares Asociados Visuales y el WCST.

Debido a problemas con el ordenador, en el momento en que se estaba administrando el WCST, no se pudieron guardar los datos de un sujeto control.

El estudio de neuroimagen llevado a cabo en los 27 pacientes con EM primariamente progresiva estuvo distanciado de la exploración neuropsicológica una media de 4,22 días con una desviación estándar de 16,06 días. Debe destacarse, que en un 52% de los pacientes, el estudio de resonancia se llevó a cabo el mismo día que se

realizó la primera exploración neuropsicológica. El rango en días oscila entre 0 y 8 días salvo en un sujeto en que el estudio de resonancia se realizó 84 días después de la exploración neuropsicológica por problemas de calendario.

III.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos fue realizado mediante el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versión 9.0.1. En función de los objetivos planteados se llevaron a cabo distintas pruebas estadísticas.

Mediante técnicas estadísticas descriptivas se plasmaron las características clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo y fatiga de la muestra. Mediante pruebas paramétricas para muestras independientes (*t de student*, ANOVA de un factor) se estudió la relación entre las variables cuantitativas y los diferentes grupos de estudio. En el caso del ANOVA de un factor, cuando los grupos a comparar eran más de dos, se utilizaron los contrastes a posteriori de Scheffé. Cuando no se cumplieron las condiciones de aplicación de las pruebas paramétricas, se realizaron los análisis mediante las pruebas no paramétricas correspondientes (U de Mann-Whitney, H de Kruskal-Wallis). En el caso de contrastes entre más de dos grupos, los contrastes dos a dos se realizaron mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Para los análisis de variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson. En el caso de tablas 2x2 y cuando las frecuencias teóricas eran inferiores a 5 y superiores a 3, se tuvo en cuenta el estadístico de corrección de continuidad de Yates. Cuando las frecuencias teóricas eran inferiores a 3 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Con el fin de estudiar el rendimiento cognitivo en las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas entre los grupos de comparación propuestos en los objetivos, se utilizó la prueba de *t de student* para muestras independientes y análisis de ANOVA de un factor, dependiendo del número de grupos de contraste. En el caso de que las variancias no fueran homogéneas, se utilizaron las pruebas no paramétricas correspondientes (U de Mann-Whitney, H de Kruskal Wallis). Para cada una de las pruebas neuropsicológicas se obtuvo el porcentaje de pacientes que presentaba un

rendimiento inferior a una y dos desviaciones típicas respecto a la media del grupo control.

En el caso del análisis de las pruebas de aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras se comparó la ejecución del primer, quinto y sexto ensayo entre los grupos, mediante pruebas de comparación de muestras independientes (*t de student* y U de Mann-Whitney). Para cada uno de los grupos se realizaron contrastes para muestras relacionadas con el fin de estudiar si había cambios en el rendimiento entre el primer y quinto ensayo y entre el quinto y sexto ensayo de la prueba. Se optó por este procedimiento dado que el objetivo era estudiar si se producía aprendizaje en el grupo de estudio (comparando la ejecución del primer y quinto ensayo de la prueba) o si las habilidades eran retenidas después de un periodo de tiempo (comparando la ejecución entre el quinto y sexto ensayo de la prueba), dando más importancia, de esta forma, a los efectos principales que a la interacción entre grupos.

En los casos en que el rendimiento en una prueba se pudiera ver interferido por alguna otra variable, se realizó un análisis de la covariancia, con el fin de controlar su efecto en el rendimiento. Cuando las condiciones de aplicación del análisis de la covariancia no se cumplieron se intentó realizar una corrección del efecto de las variables que posiblemente estaban contaminando el rendimiento en la prueba mediante el análisis de regresión lineal. En el caso que el modelo resultara válido, se procedió a corregir la variable a partir del coeficiente de regresión de la variable independiente (Guàrdia *et al.*, 1997).

Para estudiar las variables que incidían en el rendimiento de aprendizaje y memoria procedimental se procedió a realizar un modelo de regresión, tomando como variables dependientes las diferentes variables de las pruebas de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y como variables predictoras las variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo, fatiga y de rendimiento en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas.

El estudio de la relación entre el rendimiento neuropsicológico y los diferentes parámetros de afectación cerebral detectados por técnicas de RM¹, se llevó a cabo a partir de pruebas de comparación de muestras independientes y análisis discriminante mediante el método de inclusión por pasos. Mediante el coeficiente de correlación de

Pearson se estudió la relación entre las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas y los parámetros de RM, ITM y ERM.

Con el fin de determinar los pacientes con EM que presentaban alteración cognitiva y aquellos que mostraban una ejecución similar al grupo control, se calcularon índices de alteración para cada una de las funciones cognitivas estudiadas. 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 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, en tanto que cuando la puntuación difería en más de dos desviaciones típicas se le otorgaba dos puntos, como indicador de alteración moderada. Posteriormente, se calculó índices de alteración para cada una de las funciones estudiadas a partir del sumatorio de estas variables. 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).

Todos los contrastes realizados se basaron en la significación bilateral de la prueba, no obstante, en el caso de la comparación del primer y quinto ensayo de las pruebas de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras se indicó el nivel de significación unilateral. Para todos y cada uno de los contrastes realizados se fijó el nivel de significación en el 5%. Dado que cada uno de los objetivos establecidos se analizaron de forma independiente al resto de análisis, se descartó el uso de corrección de tasa nominal (tipo Bonferroni) de tipo I puesto que ni el tamaño de la muestra, ni el empleo de variables clínicas aconsejaban reducir en extremo los valores de significación.

IV. RESULTADOS

IV.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

En el primer punto del presente apartado se mostrarán los datos descriptivos de las variables sociodemográficas y clínicas del conjunto de pacientes con EM y de las diferentes formas de la enfermedad, así como las características demográficas de los sujetos que componen el grupo control. En el segundo punto de éste apartado, se presentarán los resultados obtenidos de la comparación de las variables sociodemográficas entre el grupo de pacientes con EM y el grupo control, así como los resultados derivados de la comparación de éstas variables entre las diferentes formas clínicas de la EM y el grupo control. Finalmente, se expondrán los resultados de la comparación entre las variables clínicas en las tres formas clínicas de la EM.

IV.1.1. Análisis descriptivo

Pacientes

La muestra estuvo compuesta por 63 pacientes con EM. Las características clinicodemográficas de la muestra se detallan en la Tabla 9. De ésta tabla, cabe destacar que un 58,7% de los sujetos eran mujeres. La media de edad fue de 44,71 años para el conjunto de los pacientes, con una desviación típica de 8,82 años y un rango de edad comprendido entre los 30 y los 62 años. La edad media de escolarización fue de 12,05 años con una desviación típica de 3,62 años. Un 66,7% de los pacientes no trabajaban en el momento en que se realizó el estudio, en unos casos debido a la incapacitación provocada por la enfermedad, pero en otros debido a que se trataba de amas de casa o sujetos en paro.

En cuanto a las variables clínicas, cabe remarcar que 21 pacientes seguían un curso RR, 27 presentaban un curso clínico PP y 15 estaban diagnosticados como pacientes con forma SP. La media de la escala de valoración neurológica EDSS fue de 4,45 puntos con una desviación típica de 1,72 puntos con un rango que oscilaba entre 1 y 7 puntos. La edad de aparición del primer síntoma se situó en 32 años con una desviación típica de 9,78 años, en tanto que el número de años transcurridos

desde el primer síntoma de la enfermedad fue de 13,49 años con una desviación típica de 8,88 años.

Tabla 9. Características clínicas y demográficas de los pacientes con EM (n = 63)

Sexo (Hombre/Mujer)	26/37 (41,3 % - 58,7 %)
Edad (años)	44,71 (8,82) [30 - 62]*
Años de escolaridad	12,05 (3,62) [7 - 21]*
Situación laboral (activo/no activo)	21/42 (33,3 % - 66,7 %)
Dominancia manual (dcha./izqda.)	60/3 (95,2 % - 4,8 %)
Forma clínica	21 RR/27 PP/15 SP
EDSS	4,45 (1,72) [1 - 7]*
Años desde el diagnóstico	6,14 (5,38) [1 - 30]*
Años desde el 1 ^{er} síntoma	13,49 (8,88) [2 - 44]*
Edad 1 ^{er} síntoma	32 (9,78) [15 - 52]*

*Media (desviación típica) [Rango]

En la Tabla 10, se detallan los datos sociodemográficos y clínicos según la forma de evolución de la enfermedad, para las formas RR, PP y SP. De esta tabla cabe resaltar que mientras que en las formas clínicas RR y SP la proporción de mujeres es mayor, en el curso clínico PP la proporción es más alta para los hombres. Los pacientes que siguen un curso PP presentan una media de edad más elevada que las otras dos formas clínicas de la enfermedad, lo que es congruente con la literatura que propone que el curso clínico PP se manifiesta más tardíamente. Tal como se observa en la tabla, la media de edad de aparición del primer síntoma para los pacientes con curso PP es mayor respecto a las otras dos formas clínicas de la enfermedad. En los pacientes que siguen un curso RR, se observa que la puntuación de la EDSS es menor respecto a las otras dos formas clínicas de la enfermedad lo que puede explicar que los pacientes con forma clínica RR se encuentren activos laboralmente en una proporción mayor. Por último, remarcar que los pacientes con EMSP presentan una media de años de evolución de la enfermedad desde el primer síntoma más elevada respecto a las formas RR y PP y que los pacientes con curso PP, presentan menor tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas según la forma de evolución

	RR (n = 21)	PP (n = 27)	SP (n = 15)
Sexo	7/14	15/12	4/11
(Hombre/Mujer)	(33,3% - 66,7%)	(55,6% - 44,4%)	(26,7% - 73,3%)
Edad (años)	40,71 (6,93) [32 - 59] *	48,26 (8,02) [31 - 62] *	43,93 (10,36) [30 - 61] *
Escolaridad (años)	12,19 (3,50) [8 - 19] *	12,11 (4,11) [7 - 21] *	11,73 (2,99) [8 - 17] *
Situación laboral	13/8	5/22	3/12
(activo/no activo)	(61,9% - 38,1%)	(18,5% - 81,5%)	(20% - 80%)
Dominancia manual	20/1	26/1	14/1
(dcha./izqda.)	(95,2% - 4,8%)	(96,3% - 3,7%)	(93,3% - 6,7%)
EDSS	2,64 (1,05) [1 - 5] *	5,44 (1,21) [3 - 7] *	5,2 (1,17) [4 - 6,5] *
Años desde el diagnóstico	8,76 (7,02) [1 - 30] *	3 (1,80) [1 - 8] *	8,13 (4,29) [2 - 17] *
Años desde el 1 ^{er} síntoma	14,14 (9,93) [2 - 44] *	10,56 (6,13) [2 - 33] *	17,87 (10,06) [3 - 37] *
Edad 1 ^{er} síntoma	27,19 (8,16) [15 - 41] *	38,37 (8,77) [20 - 52] *	27,26 (7,01) [17 - 41] *

*Media (desviación típica) [Rango]

Grupo control

El grupo control estuvo compuesto por 28 sujetos sanos que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Las características sociodemográficas de la muestra se describen en la Tabla 11. En la muestra de sujetos controles se observa que existe una proporción más elevada de mujeres que de hombres, la media de edad es de 42,57 años con una desviación típica de 7,8 años, siendo el rango de edad de 31 a 60 años. Tal como se muestra en la Tabla 11, los años de escolarización de este grupo es muy similar al del grupo de pacientes. No obstante, se observa que una proporción mayor respecto a los pacientes con EM, se encuentran laboralmente en activo.

Tabla 11. Características clínicas y demográficas del grupo control (n = 28)

Sexo (Hombre/Mujer)	9/19 (32,1 % - 67,9 %)
Edad (años)	42,57 (7,80) [31 - 60] *
Años de escolaridad	11,86 (3,04) [8 - 18] *
Situación laboral (activo/no activo)	20/8 (71,4 % - 28,6 %)
Dominancia manual (dcha./izqda.)	27/1 (96,4 % - 3,6 %)

*Media (desviación típica) [Rango]

IV.1.2. Análisis comparativo

Variables sociodemográficas

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y controles en cuanto a la edad y años de escolaridad utilizando la prueba de *t de student* para muestras independientes, ni entre la proporción de hombres y mujeres incluido en la muestra aplicando de la prueba de chi-cuadrado. A partir de la prueba exacta de Fischer, tampoco se evidenciaron diferencias en la variable dominancia manual. Sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en cuanto a la variable actividad laboral ($\chi^2 = 11,36$, $p = 0,001$). Siendo el grupo de sujetos controles los que se encontraban mayoritariamente en activo.

Los análisis efectuados entre el grupo control y las diferentes formas clínicas tampoco revelaron diferencias significativas en los años de escolaridad, ni entre la proporción de hombres y mujeres incluidos en la muestra, no obstante, se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la actividad laboral ($\chi^2 = 21,76$; $p < 0,0001$; $T^2 = 0,14$). A partir del análisis de las frecuencias observadas de la tabla de contingencia, se observó que las formas progresivas (PP y SP) se encontraban mayoritariamente no activas laboralmente. Las condiciones de aplicación de la prueba de χ^2 de Pearson no se cumplieron cuando se quiso analizar si existían diferencias entre los cuatro grupos en la variable lateralidad, dado que más de una frecuencia esperada obtuvo un valor inferior a 5, por lo que esta prueba no fue

valorada. Si se observaron diferencias significativas en la variable edad a nivel global ($F= 3,88$; $p= 0,012$), aunque el tamaño del efecto fue bajo ($\eta^2= 0,11$). Los contrastes a posteriori utilizando la prueba de Scheffé, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con EMPP y EMRR ($p= 0,022$). Observándose que la media de edad del grupo de pacientes con EMPP era superior a la del grupo de pacientes que seguían un curso RR.

Variables clínicas

En relación a las variables clínicas, Los pacientes con EMRR obtuvieron una puntuación significativamente inferior en la EDSS comparados con los sujetos con EMSP y EMPP (Tabla 12), en tanto que los pacientes con EMPP mostraron menor tiempo de evolución de la enfermedad y la edad de inicio fue más tardía, respecto a los pacientes con curso RR y SP.

Tabla 12. Relación entre formas clínicas de la EM y variables clínicas

Pruebas paramétricas (ANOVA)					
	F (gl)	p	η^2	Contraste Scheffé	p
Años desde el 1 ^{er} síntoma	3,63 (2,60)	0,032	0,1	PP-SP	0,035
Edad 1 ^{er} síntoma	14,3 (2,60)	< 0,001	0,32	PP-RR	< 0,001
				PP-SP	< 0,001
Pruebas no paramétricas (H-Kruskal-Wallis/ U Mann Whitney)					
	χ^2 (gl)	p	Dif.	z	p
Años desde el diagnóstico	19,32 (2)	< 0,001	PP-RR	5,3	< 0,001
			PP-SP	3,88	< 0,001
EDSS	32,93 (2)	< 0,001	RR-PP	3,5	< 0,001
			RR-SP	4,46	< 0,001

F: F de Snedecor, gl: grados de libertad, p: grado de significación, η^2 : tamaño del efecto, χ^2 : χ^2 de H de Kruskal Wallis, Dif: grupos entre los que existe diferencias estadísticamente significativas, z: z de U de Mann-Whitney.

IV.2. VARIABLES DE ESTADO DE ÁNIMO Y FATIGA

Los pacientes con EM mostraron una puntuación significativamente superior ($p = 0,005$) en el cuestionario de depresión BDI, comparados con el grupo control, aunque ésta no fue tan elevada como para ser considerada como indicadora de depresión clínica (GC: media= 5,7; DT= 6,41; EM: media= 10,39; DT= 7,24). El valor del tamaño del efecto de ésta comparación fue moderado ($r = 0,3$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ansiedad rango ni estado entre los dos grupos. Los valores promedio de ambos grupos se situaron por debajo del percentil 60 tanto para la ansiedad estado como para la ansiedad rasgo según el manual de la prueba. El nivel de fatiga, valorado a través de la Escala de Gravedad de Fatiga, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EM ($p < 0,0001$), siendo el tamaño del efecto de este contraste moderado ($r = 0,46$).

En los análisis en los que se consideraron las diferentes formas clínicas de la EM y el grupo control, se hallaron diferencias estadísticamente significativas a nivel global en la puntuación de la Escala de Gravedad de Fatiga ($F = 10,51$; $p < 0,0001$; $\eta^2 = 0,28$). Los análisis a posteriori, utilizando la prueba de Scheffé, mostraron que las formas PP y SP presentaban una puntuación significativamente más elevada respecto al grupo control ($p < 0,0001$ en ambos casos). Los datos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos para las variables que valoraban ansiedad y depresión.

IV.3. RENDIMIENTO COGNITIVO DEL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE PACIENTES CON EM EN LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

En éste apartado se expondrán los resultados del rendimiento cognitivo de pacientes con EM y controles en relación a la capacidad intelectual, funciones ejecutivas, memoria declarativa y aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras.

En primer lugar, se analizará si existen diferencias para cada una de las pruebas que componen cada una de las capacidades arriba mencionadas entre el

grupo de pacientes con EM y el grupo control. Posteriormente, se expondrá el porcentaje de pacientes que tienen un rendimiento inferior respecto al grupo control en una y dos desviaciones típicas (DT) para las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas.

IV.3.1. Capacidad intelectual

La prueba de *t de student* para la comparación de medias de grupos independientes no mostró diferencias en el subtest de Vocabulario del WAIS entre los dos grupos. Un 24% de los pacientes con EM obtuvieron una puntuación inferior a una DT en relación a la media del grupo control, mientras que un 6% puntuó por debajo de dos desviaciones típicas.

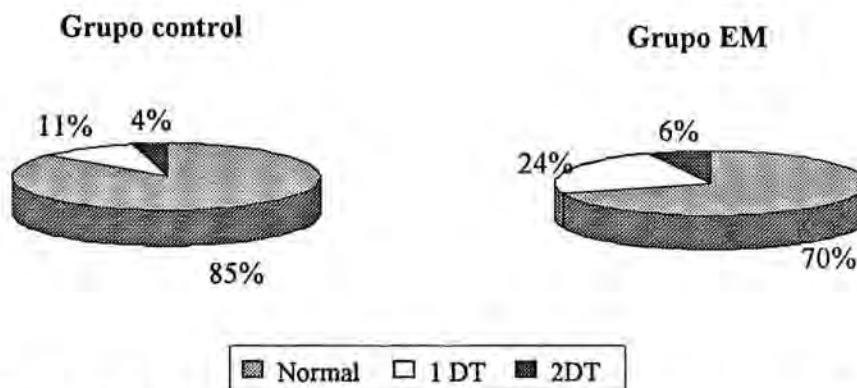


Figura 11: Rendimiento del grupo control y pacientes con EM en el subtest de Vocabulario del WAIS.

IV.3.2. Funciones ejecutivas

Para las pruebas que valoraban funciones ejecutivas se analizó si existía diferencias entre pacientes con EM y controles y se calculó el porcentaje de pacientes con EM que presentaban un rendimiento inferior a una y dos DT respecto a la media y desviación típica del grupo control.

Self-Ordered Pointing Test

El grupo control y de pacientes con EM no se diferenciaron en el tiempo para completar la prueba, aunque como se muestra en la Tabla 13 la media del grupo de pacientes con EM es superior a la del grupo control, indicando que los pacientes necesitaron más tiempo para realizar la prueba. No obstante, examinando las desviaciones típicas de ambos grupos se observa que existe una gran variabilidad entre los pacientes con EM en ésta variable. Los pacientes con EM, mostraron un *span* significativamente más reducido y en conjunto, identificaron menos figuras nuevas a lo largo de la prueba comparados con el grupo control, constatándose, que los pacientes con EM no identificaban figuras que habían señalado en una página anterior. El valor del tamaño del efecto de los contrastes significativos fue moderado.

Tabla 13. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en el SOPT

	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
SOPT (tiempo)	GC: 54,43 (8,59)	1,56 (89)	ns	-
	EM: 60,73 (20,59)			
SOPT (span)	GC: 8,61 (1,97)	3,38 (89)	0,001	0,34
	EM: 7,02 (2,11)			
SOPT (Total correctos)	GC: 10,14 (1,08)	3,01 (89)	0,003	0,30
	EM: 9,46 (0,96)			

DT: desviación típica, t: t-student para grupos independientes, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo.

En la variable *span* un 36,5% de los pacientes con EM puntuaron por debajo de una DT y un 11,1% por debajo de dos DT. En cuanto al total de ítems correctamente identificados, el rendimiento de un 52,4% de los pacientes con EM se situó por debajo de una DT, y un 3,2% por debajo de dos DT. En la Figura 12 se presenta el rendimiento de los pacientes y sujetos controles en ésta prueba.

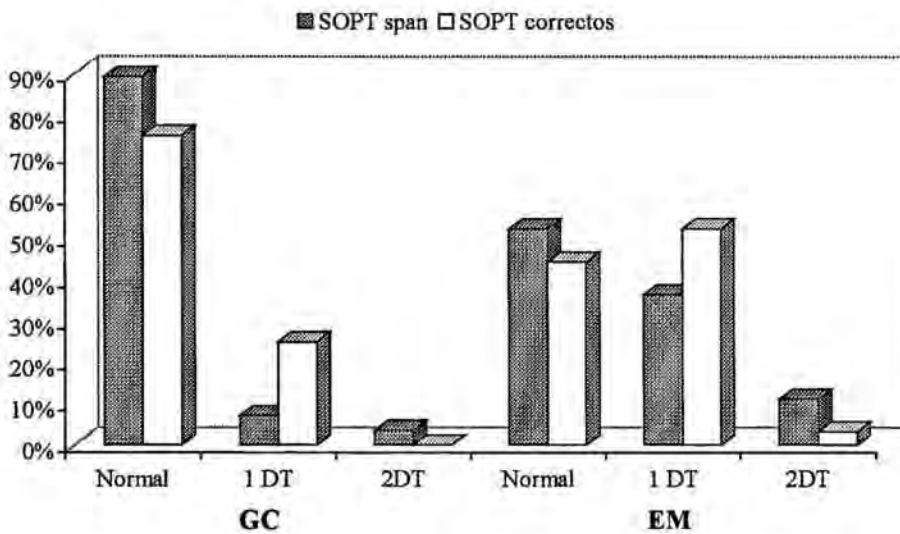


Figura 12: Rendimiento de pacientes con EM y controles en el SOPT

Fluidez verbal

Tanto en la prueba de fluidez fonética como en el test de animales, utilizado para valorar fluidez semántica, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 14). Los pacientes con EM evocaron significativamente menos palabras, comparados con el grupo control en las dos pruebas mencionadas. La intensidad de estas diferencias fue moderada-baja respectivamente.

Tabla 14. Comparación en las pruebas de fluidez semántica y fonética entre pacientes con EM y grupo control

	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
Fluidez Fonética	GC: 44,89 (11,24)	4,99 (89)	< 0,001	0,46
	EM: 32,37 (10,95)			
Fluidez Semántica	GC: 21,75 (5,16)	2,17 (89)	0,032	0,22
	EM: 19,08 (5,52)			

DT: desviación típica, t: t-student para grupos independientes, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM.

El porcentaje de pacientes con EM que puntuaron por debajo de una DT en la prueba de fluencia verbal fonética fue del 33,3%, mientras que un 19% puntuó por debajo de dos DT. En cuanto a la fluencia verbal semántica, un 25,4% tuvo un rendimiento inferior a una DT y un 7,9% inferior a dos DT, respecto al rendimiento del grupo control (Figura 13).

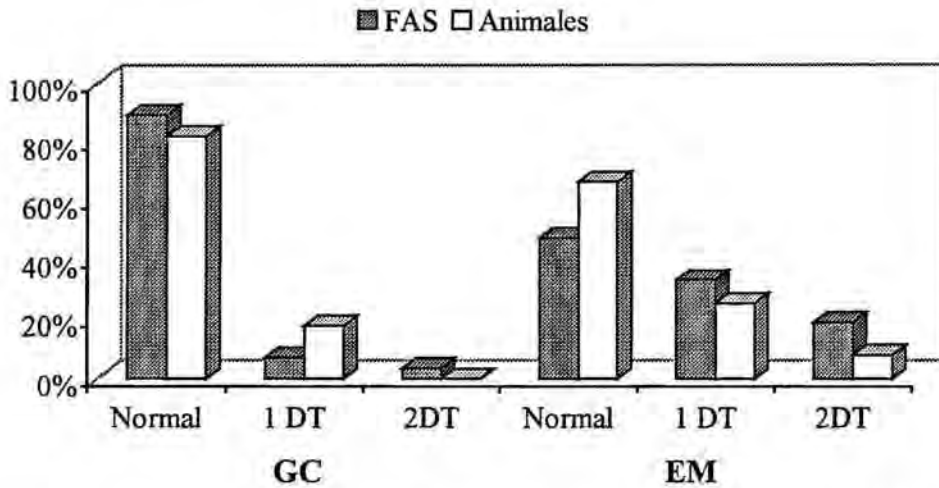


Figura 13: Rendimiento de pacientes con EM y controles las pruebas de fluidez fonética y semántica.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Los resultados a partir de la prueba de t de student para grupos independientes no mostraron diferencias significativas para ninguna de las variables que se tuvieron en cuenta en ésta prueba. En cuanto al número de respuestas y errores perseverantes, los promedios del grupo de pacientes con EM fueron mayores respecto al grupo control, pero esta diferencia en las medias no fue significativa. Los pacientes con EM consiguieron resolver menos categorías que el grupo control y utilizaron mayor número de ensayos para alcanzar la primera categoría, pero igualmente, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Tal como se observa en la Figura 14, en la mayoría de los casos el rendimiento en respuestas perseverativas (RP), errores perseverativos (EP), número de categorías resueltas (Nº cat.) y el número de ensayos para resolver la primera categoría (Ensayos 1ª cat.) del grupo de pacientes con EM, fue normal.

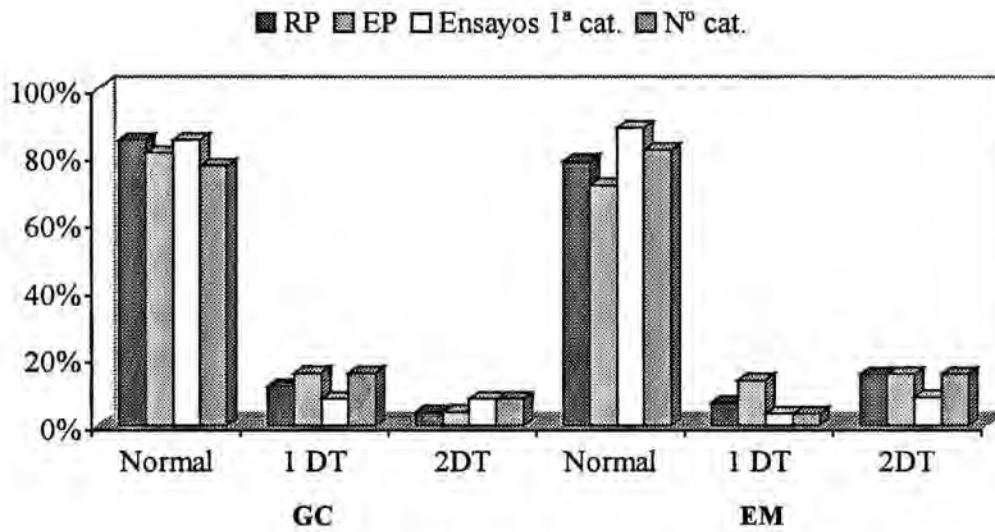


Figura 14: Rendimiento de pacientes con EM y controles en el WCST.

Semejanzas

El rendimiento de los pacientes con EM en el subtest de Semejanzas fue similar al del grupo control, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los dos grupos. El porcentaje de pacientes con EM que puntuó por debajo de una y dos DT en esta prueba en relación con el grupo control fue del 20,6% y del 15,9% respectivamente (Figura 15).

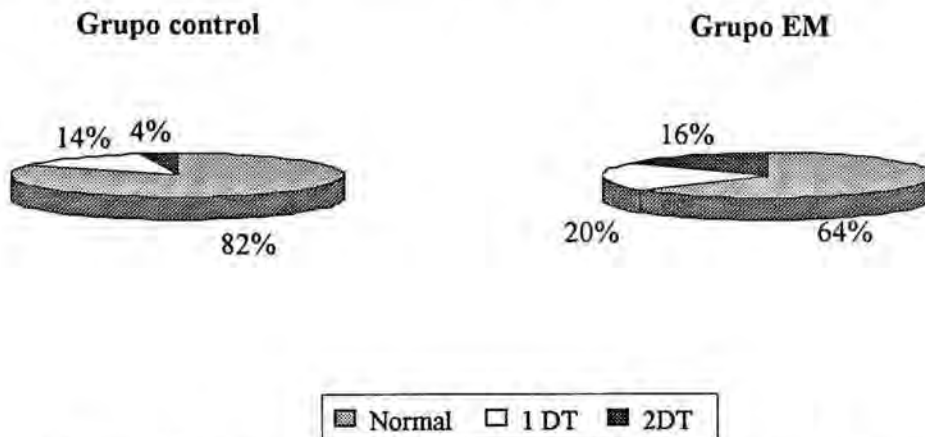


Figura 15: Rendimiento de pacientes con EM y controles en el subtest de Semejanzas.

IV.3.3. Memoria declarativa

En el siguiente apartado se analizarán si existen diferencias entre el grupo de pacientes con EM y el grupo control en las pruebas de memoria declarativa y se mostrarán los porcentajes de pacientes que presentan un rendimiento inferior a una y dos desviaciones típicas respecto a la media y desviación típica del grupo control.

Pares asociados visuales (PAV)

En comparación con el grupo control, los pacientes con EM mostraron un rendimiento significativamente inferior, tanto en el primer ensayo de la prueba como en la suma de los ítems correctamente evocados en los tres primeros ensayos de esta prueba (Tabla 15). Dado que las variancias de los dos grupos resultaron estadísticamente diferentes, la comparación de los grupos para el recuerdo con demora de los pares, se realizó a través de la prueba de U de Mann-Whitney, no observándose diferencias estadísticamente significativas. El cálculo del tamaño del efecto para los contrastes estadísticamente significativos indicaron que la intensidad de esta relación era baja.

Tabla 15. Contrastes estadísticos entre el grupo control y el grupo de pacientes con EM en el subtest de Pares Asociados Visuales (PAV)

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	Sig. (bilateral)	r
1er ensayo PAV	GC: 3,0 (1,69) EM: 2,22 (1,58)	t = 2,09 (85)	0,04	0,22
PAV 1-3	GC: 12,15 (4,04) EM: 9,58 (4,68)	t = 2,46 (85)	0,016	0,26
PAV Demora	GC: 5,33 (1) EM: 4,63 (1,58)	z = 1,76	ns	-

DT: desviación típica, t: t-student para muestras independientes, z: z de U de Mann-Whitney, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto

Teniendo en cuenta la media del grupo control, un 44,3% de los pacientes con EM, puntuaron por debajo de una DT en el rendimiento del primer ensayo de PAV. Ningún paciente con EM obtuvo una puntuación por debajo de dos DT en ésta prueba. Un 32,8% de los pacientes puntuó una DT por debajo respecto al grupo control en la suma de los tres primeros ensayos de la prueba y un 16,4% obtuvo un rendimiento por debajo de dos DT. En el recuerdo a largo plazo un 13,1% de los pacientes puntuó por debajo de una DT y un 27,9% por debajo de dos DT. Estos porcentajes se muestran gráficamente en la Figura 16.

Tomando en consideración el número de ensayos para alcanzar el criterio de recordar los seis pares correctamente se observa, que un 55,6% de los sujetos controles consiguen recordar todos los pares asociados en el tercer ensayo, en tanto que tan sólo un 35% de los pacientes con EM consiguen el criterio al tercer ensayo. Al finalizar los seis ensayos de aprendizaje, sólo un 7,4% de los sujetos controles falla en recordar los seis pares correctamente, mientras que un 36,7% de los pacientes con EM no consiguen aún recordar todos los pares.

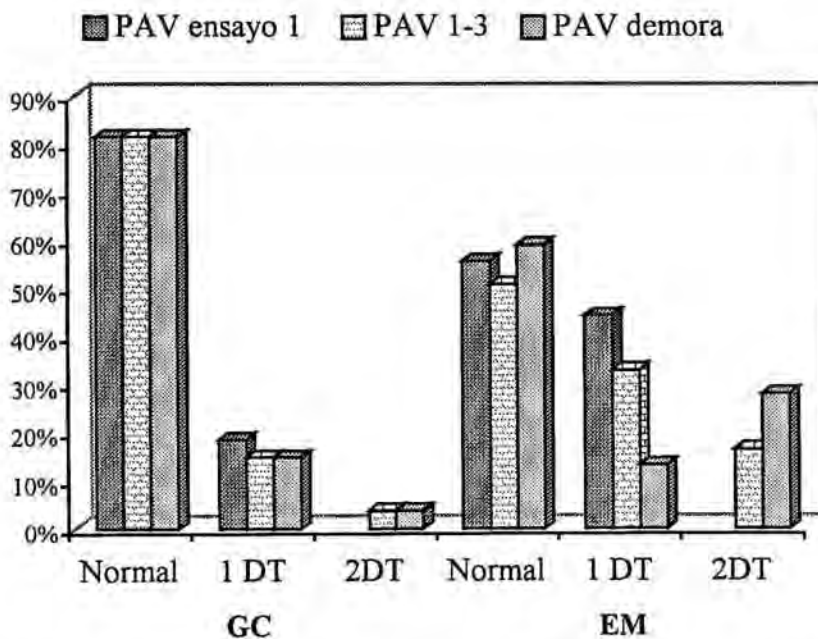


Figura 16: Rendimiento el grupo control y pacientes con EM en Pares Asociados Visuales.

Selective Reminding Test (SRT)

El rendimiento en la prueba del SRT, los pacientes con EM mostraron un rendimiento significativamente inferior, respecto al grupo control, tanto en la puntuación global de almacenamiento y recuperación como en el recuerdo con demora (Tabla 16). La medida del tamaño del efecto para estos contrastes se halló en el rango bajo-moderado.

Tabla 16. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en el Selective Reminding Test (SRT)

	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
SRT Almacenamiento	GC: 53,43 (9,61) EM: 46,49 (10,93)	2,89 (89)	0,005	0,29
SRT Recuperación	GC: 46,11 (12,46) EM: 35,6 (11,40)	3,94 (89)	< 0,001	0,39
SRT Demora	GC: 10,11 (1,89) EM: 8,24 (2,2)	3,9 (89)	< 0,001	0,38

DT: desviación típica, t: t-student, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM.

Tal como se ilustra en la Figura 17 en la variable almacenamiento a largo plazo, un 14,3% de los pacientes presentó un rendimiento inferior a una DT, respecto al grupo control y un 17,5% se situó por debajo de dos DT. El 19% de los pacientes puntuó por debajo de una DT en el recuerdo consistente de las palabras y un 17,5% por debajo de dos DT. En el recuerdo con demora, un 27% obtuvo un rendimiento inferior a una DT y un 23,8% por debajo de dos DT.

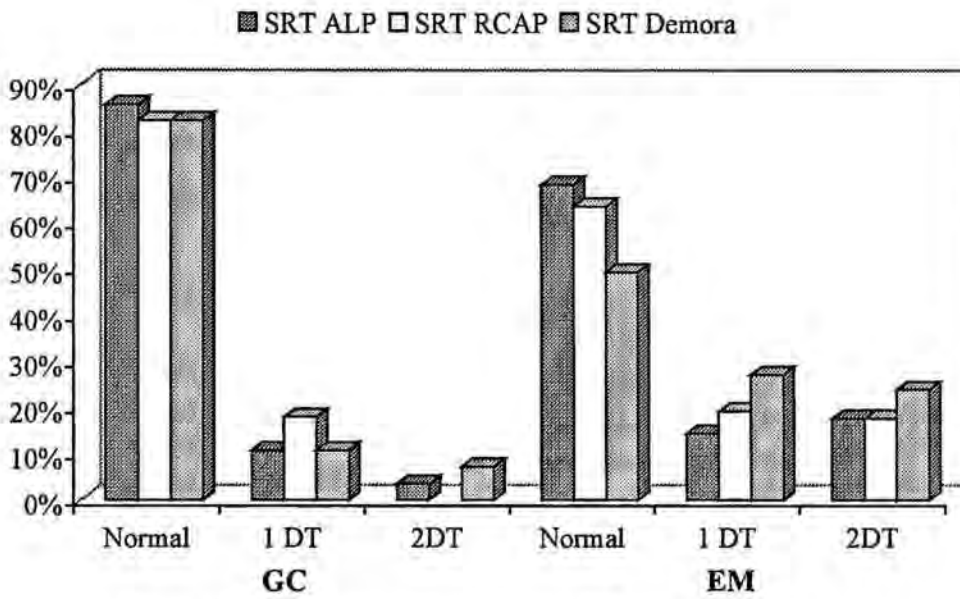


Figura 17: Rendimiento de pacientes con EM y controles en el SRT.

Recognition Memory Test (RMT): Subtest de Caras

Los pacientes con EM mostraron un rendimiento significativamente inferior en el recuerdo de caras del RMT, aunque la intensidad de esta relación fue moderada (Tabla 17).

Tabla 17. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en el Recognition Memory Test: Subtest de caras

	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
Aciertos	GC: 44,29 (4,78)	3,4 (89)	0,001	0,34
	EM: 40,02 (5,76)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras independientes, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM.

Un 20,3% de los pacientes con EM puntuó por debajo de una DT, mientras que un 18,6% tuvo un rendimiento inferior a dos DT, respecto al grupo control (Figura 18).

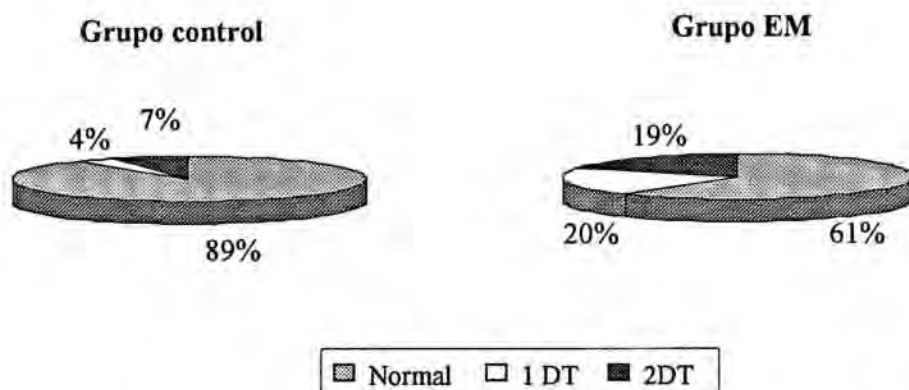


Figura 18: Rendimiento de pacientes con EM y controles en el RMT.

Recuerdo con demora de la Figura Compleja de Rey (FCR)

Dado que el rendimiento en la copia de la FCR, fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con EM respecto al grupo control ($z = 2,73$; $p = 0,006$), se realizó un análisis de la covariancia, para controlar el efecto del rendimiento en la copia de la figura, en el recuerdo con demora. Los resultados, una vez corregidos por el efecto de la variable copia de la FCR, mostraron diferencias estadísticamente significativas en el recuerdo con demora entre los dos grupos, aunque el total de varianza explicada por el modelo fue bajo. Tal como se puede observar en la Tabla 18 el grupo de pacientes con EM obtuvo un peor rendimiento en ésta prueba.

Tabla 18. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en la Figura Compleja de Rey

	Media (DT)	F (gl)	Sig. (bilateral)	η^2
Recuerdo FCR	GC: 20,82 (6,4) EM: 16,34 (6,33)	4,65 (1)	0,034	0,051

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, η^2 : tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM.

Dado que en el análisis de la covariancia, la covariable copia de la FCR resultó estadísticamente significativa ($F = 12,15$; $p = 0,001$), con el fin de obtener la proporción de pacientes con EM que presentaban un rendimiento inferior a una y dos DT respecto a la puntuación del grupo control en la variable recuerdo con demora en la FCR, se calculó, para cada sujeto, el porcentaje de recuerdo de la FCR en función de la puntuación que había obtenido en la fase de copia a partir de la fórmula siguiente (Shibuya, 2001):

$$\left[1 - \left(\frac{\text{Copia} - \text{Recuerdo}}{\text{Copia}} \right) \right] \cdot 100$$

Un 22,6% de los pacientes con EM obtuvo una puntuación inferior a una DT, en tanto que el rendimiento de un 9,7% de los pacientes se halló por debajo de dos DT respecto a la media del grupo control (Figura 19).

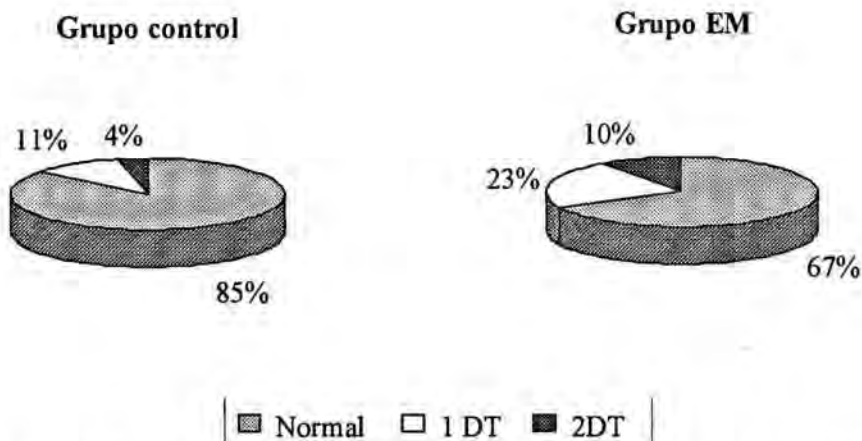


Figura 19: Rendimiento de pacientes con EM y controles en el recuerdo de la FCR.

Subtest de Dígitos

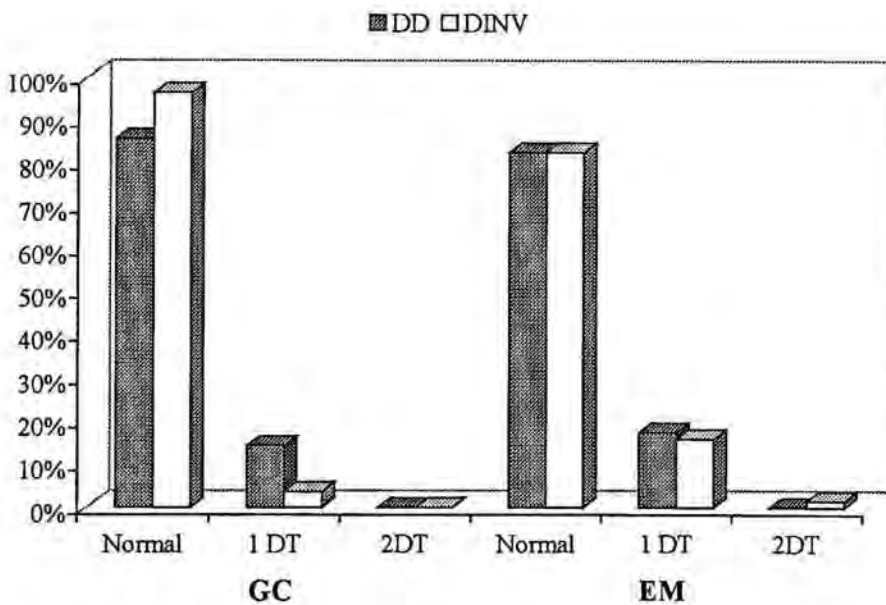
El rendimiento tanto en dígitos directos como inversos, fue inferior en el grupo de pacientes con EM, con respecto al rendimiento en el grupo control. El tamaño del efecto de estas dos comparaciones fue bajo-moderado (Tabla 19).

Tabla 19. Contrastes estadísticos entre el grupo control y pacientes con EM en la prueba de Dígitos

	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
Dígitos Directos	GC: 6,07 (1,33)	2,55 (89)	0,013	0,26
	EM: 5,46 (0,91)			
Dígitos inversos	GC: 5,11 (1,26)	3,39 (89)	0,001	0,34
	EM: 4,27 (1,0)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras independientes, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM.

Tal como se ilustra en la Figura 20 en la prueba de Dígitos Directos, un 17,5% de los pacientes con EM mostró un rendimiento inferior a una DT respecto al grupo control, mientras que en la prueba de Dígitos Inversos un 15,9% puntuó por debajo de una DT y un 1,6% por debajo de dos DT.

**Figura 20:** Rendimiento de pacientes con EM y grupo control en el subtest de Dígitos Directos e Inversos.

IV.3.4. Aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras

Para cada una de las tres pruebas procedimentales (Torre de Hanoi, Laberintos de Porteus y Circuito en Estrella), se analizó si existían diferencias en el primer, quinto y sexto ensayo realizado al cabo de una semana, entre el grupo control y el grupo de pacientes con EM, para cada una de las variables de las tres pruebas (movimientos, tiempo y errores en el caso de la Torre de Hanoi y tiempo y errores en el caso del Laberinto de Porteus y el Circuito en Estrella). Con el fin de analizar si los sujetos aprendían a realizar la tarea después de cinco ensayos consecutivos se analizó si existían diferencias entre el primer y quinto ensayo para cada una de las variables. Se consideró que los sujetos debían ejecutar mejor, es decir realizar la prueba en menos tiempo, cometer menos errores o realizar menos movimientos en el ensayo quinto respecto al primero, por lo que en este caso, se trabajó con un nivel de significación unilateral. Para los restantes contrastes, el nivel de significación indicado es bilateral. Para comprobar que este aprendizaje había sido retenido al cabo de una semana se analizó si existían diferencias entre el quinto y sexto ensayo realizado al cabo de una semana para cada una de las variables. Finalmente, se calculó el porcentaje de pacientes con EM que presentaba alteración o una ejecución normal en el aprendizaje procedimental comparados con el grupo control.

Torre de Hanoi (TH)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EM y controles en el número de movimientos para solucionar la prueba, tiempo de resolución y errores cometidos para el primer y quinto ensayo de la TH.

El análisis de datos para muestras relacionadas comparando la ejecución entre el primer y quinto ensayo, reveló que tanto los pacientes con EM como controles, ejecutaban la prueba más rápidamente y realizaban menos movimientos para solucionar la prueba en el quinto ensayo (Tabla 20). En cuanto a los errores, en el grupo de pacientes, los datos mostraron una reducción estadísticamente significativa

de estos en el quinto ensayo, con respecto al primero. En cambio, en el grupo control, no se observó ésta reducción significativa en el número de errores en el quinto ensayo respecto al primero, aunque debe señalarse que el promedio del número de errores para estos dos ensayos fue muy bajo.

El tamaño del efecto para los contrastes estadísticamente significativos fue moderado, aunque mayor en el caso de la variable tiempo de ejecución.

Tabla 20. Contrastes estadísticos para el primer y quinto ensayo en la TH en pacientes con EM y controles

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Mov. 1: 29,61 (14,28)	2,22 (27)	0,017	0,39
	Mov. 5: 23,25 (8,74)			
EM	Mov. 1: 30,22 (12,35)	2,75 (62)	0,004	0,33
	Mov. 5: 25,11 (9,58)			
GC	Tiempo 1: 133,54 (130,28)	3,15 (27)	0,002	0,52
	Tiempo 5: 56,82 (43,20)			
EM	Tiempo. 1: 176,08 (156,05)	5,19 (62)	<0,001	0,55
	Tiempo 5: 88,27 (101,75)			
GC	Errores 1: 0,68 (1,72)	1,61 (27)	ns	-
	Errores 5: 0,18 (0,48)			
EM	Errores 1: 1,57 (2,54)	4,83 (62)	<0,001	0,52
	Errores 5: 0,22 (0,73)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, Mov. 1: número de movimientos realizados en el primer ensayo, Mov. 5: número de movimientos realizados en el quinto ensayo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

Respecto al ensayo realizado al cabo de una semana (sexto ensayo), no se hallaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al número de movimientos, aunque si se observaron diferencias en el tiempo empleado para solucionar la prueba

y el número de errores cometidos en éste ensayo, siendo el grupo de pacientes con EM, aquellos que necesitaron más tiempo para resolver la prueba y los que cometieron más errores (Tabla 21).

Tabla 21. Contrastes estadísticos entre pacientes con EM y controles en el sexto ensayo de la TH

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	Sig. (bilateral)
Movimientos	GC: 24,36 (10,07) EM: 29,32 (13,35)	t = 1,75 (89)	ns
Tiempo	GC: 52,71 (30,61) EM: 101,76 (88,49)	z = 3,29	0,001
Errores	GC: 0,0 (0) EM: 0,56 (1,82)	z = 2,34	0,019

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, t: t-student para muestras independientes, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, z: z de U de Mann-Whitney.

No obstante, al comparar el rendimiento del sexto ensayo con el quinto, el grupo de pacientes con EM, mostró un aumento estadísticamente significativo del número de movimientos realizados para ejecutar la prueba en el sexto ensayo, mientras que en el grupo control, el número de movimientos permaneció estable. En el grupo control se observó un descenso, aunque no estadísticamente significativo, en el número de errores cometidos y en el tiempo empleado para solucionar la prueba en el sexto ensayo respecto al quinto, mientras que en los pacientes con EM se observó un aumento, aunque la diferencia de medias entre estos dos ensayos no fue estadísticamente significativa (Tabla 22).

Tabla 22. Contrastes estadísticos en pacientes con EM y controles para el quinto y sexto ensayo de la TH

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Mov. 5: 23,25 (8,74)	0,44 (27)	ns	-
	Mov. 6: 24,36 (10,07)			
EM	Mov. 5: 25,11 (9,58)	2,41 (62)	0,019	0,29
	Mov. 6: 29,32 (13,35)			
GC	Tiempo 5: 56,82 (43,20)	0,41 (27)	ns	-
	Tiempo 6: 52,71 (30,61)			
EM	Tiempo 5: 88,27 (101,75)	1,48 (62)	ns	-
	Tiempo. 6: 101,76 (88,49)			
GC	Errores 5: 0,18 (0,48)	1,98 (27)	ns	-
	Errores 6: 0,0 (0,0)			
EM	Errores 5: 0,22 (0,73)	1,71 (62)	ns	-
	Errores 6: 0,56 (1,82)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, Mov. 5: número de movimientos realizados en el quinto ensayo, Mov. 6: número de movimientos realizados en el sexto ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 21, 22 y 23 se ilustra la evolución del número de movimientos, tiempo y errores en la TH para cada uno de los seis ensayos del grupo control y el grupo de pacientes con EM. En la Figura en que se representan los movimientos, se observa que mientras que en el primer y quinto ensayo los pacientes con EM y el grupo control tienen rendimientos muy similares, en los ensayos tres y cuatro, la ejecución del grupo de pacientes con EM es más errática. Por lo que respecta al sexto ensayo, los pacientes con EM presentan un aumento en el número de movimientos para solucionar la prueba, llegando a ser similar al número de movimientos utilizado en el primer ensayo.

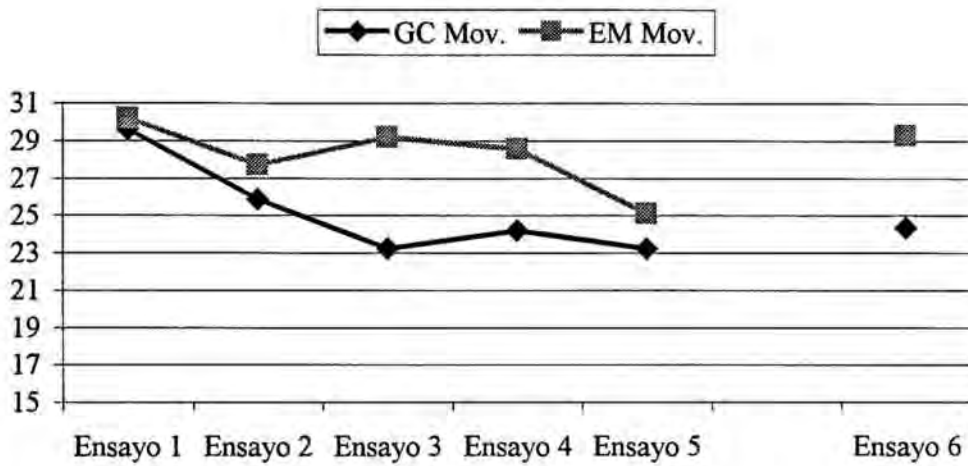


Figura 21: Movimientos en la TH para los grupos control y pacientes con EM.

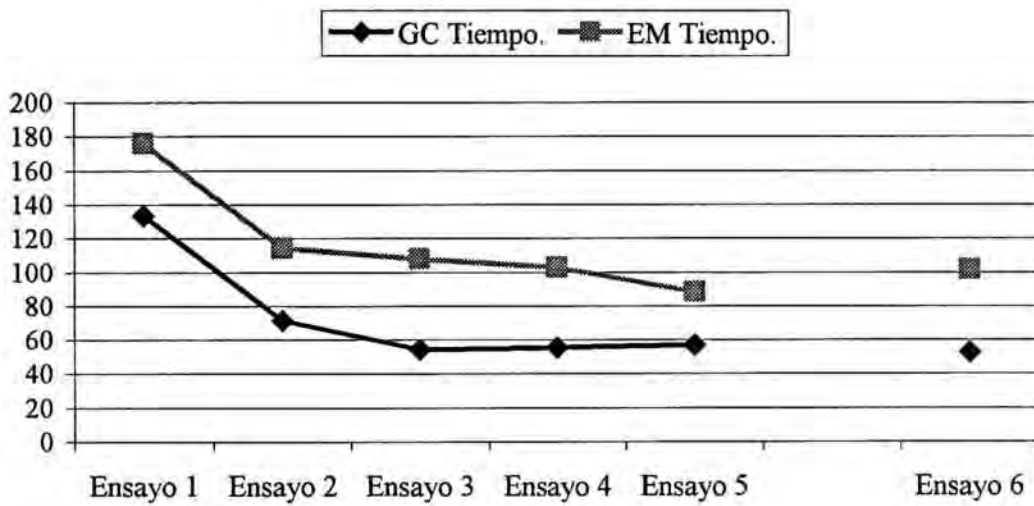


Figura 22: Tiempo en la ejecución de la TH para los grupos control y pacientes con EM.

En la figura anterior se observa que las dos curvas son muy similares, aunque el grupo de pacientes con EM es más lento en ejecutar cada uno de los ensayos.

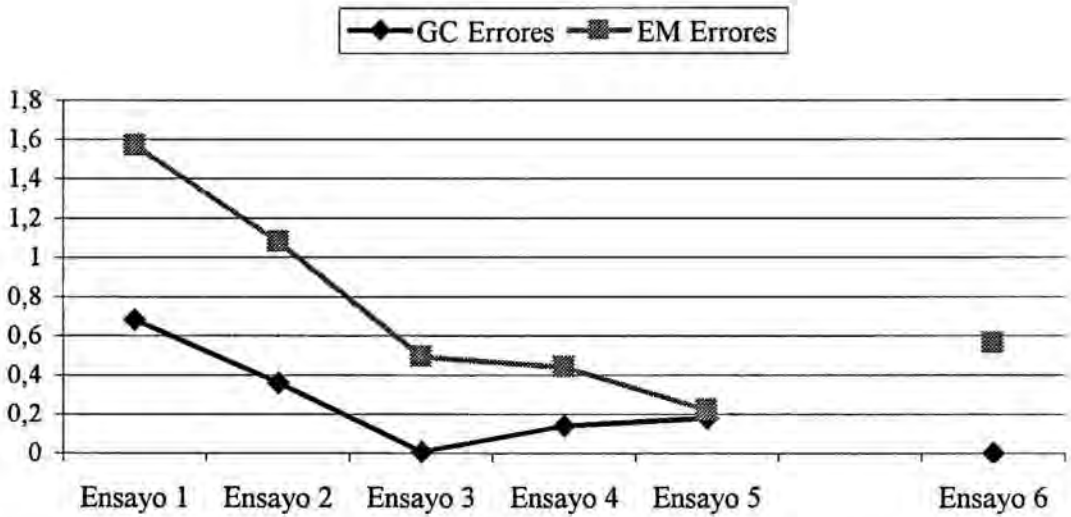


Figura 23: Errores cometidos en la ejecución de la TH para los grupos control y pacientes con EM.

En la Figura 23 se muestra que mientras en el primer ensayo el grupo de pacientes con EM comete más errores que el grupo control, en el quinto ensayo el grupo de pacientes con EM consigue una ejecución muy similar a la del grupo control, aunque en el sexto ensayo se produce un aumento de los errores.

Circuito en Estrella

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (media = 119,67; DT = 47,11) y el grupo de pacientes con EM (media = 139,22; DT = 52,56) en el tiempo de ejecución del Circuito en Estrella cuando los sujetos habían de seguir la dirección de las flechas del teclado. En cuanto a los errores, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los dos primeros ensayos en que el sujeto seguía la dirección de las flechas (GC: media = 1,67; DT = 4,9; EM: media = 5,17; DT = 10,21).

No obstante, en los restantes ensayos en que la dirección de las flechas estaba invertida, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejecución en el primer y quinto ensayo. En cuanto al número de errores, no se halló

diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguno de éstos dos ensayos (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación entre controles y pacientes con EM en el tiempo y errores en la ejecución del Circuito en Estrella

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	Sig. (bilateral)	r
Tiempo 1	GC: 156,36 (61,09) EM: 190,48 (75,15)	t= 2,09 (84)	0,04	0,22
Tiempo 5	GC: 119,68 (42,13) EM: 154,97 (63,26)	z= 2,46	0,014	-
Errores 1	GC: 2,68 (4,55) EM: 14 (26,32)	z= 1,5	ns	-
Errores 5	GC: 3,18 (5,86) EM: 11,45 (22,08)	z= 1,0	ns	-

DT: desviación típica, t: t-student para muestras independientes, Tiempo 1: Tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: Tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, z: z de U de Mann-Whitney, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM.

Los contrastes para muestras relacionadas comparando la ejecución del primer y quinto ensayo, mostraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejecución entre estos dos ensayos, tanto en sujetos controles y pacientes con EM, siendo el tiempo de ejecución para el quinto ensayo menor respecto al primero para los dos grupos. El tamaño del efecto de estas comparaciones fue alto. No obstante, no se observaron cambios estadísticamente significativos en el número de errores cometidos comparando el primer y quinto ensayo para ninguno de los dos grupos (Tabla 24).

Tabla 24. Contrastes estadísticos en pacientes con EM y controles entre el primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Tiempo 1: 156,36 (61,09)	5,98 (27)	<0,0001	0,75
	Tiempo 5: 119,68 (42,13)			
EM	Tiempo 1: 190,48 (75,15)	7,93 (57)	<0,0001	0,72
	Tiempo 5: 154,97 (63,26)			
GC	Errores 1: 2,68 (4,55)	0,45 (27)	ns	-
	Errores 5: 3,18 (5,86)			
EM	Errores 1: 14 (26,32)	1,59 (57)	ns	-
	Errores 5: 11,45 (22,08)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

En cuanto al sexto ensayo realizado al cabo de una semana, los datos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para la variable tiempo de ejecución, siendo el valor del tamaño del efecto bajo. Aunque la media de errores cometidos en este ensayo en el grupo de pacientes con EM fue mayor, la comparación de medias para muestras independientes del número de errores no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y pacientes con EM (Tabla 25).

Tabla 25. Comparación entre controles y pacientes con EM en tiempo y errores en el sexto ensayo del Circuito en Estrella

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	Sig. (bilateral)	r
Tiempo	GC: 132,39 (61,45)	t= 2,25 (84)	0,01	0,24
	EM: 173,86 (71,57)			
Errores	GC: 1,79 (3,79)	z= 1,48	ns	-
	EM: 6,55 (14,06)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras independientes, z: z de U de Mann-Whitney, gl: grados de libertad, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, ns: no significativo.

Al comparar el rendimiento entre el quinto y el sexto ensayo, los datos mostraron un aumento en el tiempo de ejecución en los dos grupos. Tal como se puede ver en la Tabla 26 se produjo una disminución en el número de errores en el sexto ensayo para ambos grupos, aunque esta disminución sólo fue estadísticamente significativa para el grupo de pacientes con EM. El tamaño del efecto para los contrastes significativos fue moderado.

Tabla 26. Comparación del quinto y sexto ensayo del Circuito en Estrella en pacientes con EM y controles

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
GC	Tiempo 5: 119,68 (42,13)	2,24 (27)	0,033	0,40
	Tiempo 6: 132,39 (61,45)			
EM	Tiempo 5: 154,97 (63,26)	3,41 (57)	<0,001	0,41
	Tiempo 6: 173,86 (71,57)			
GC	Errores 5: 3,18 (5,86)	1,29 (27)	ns	-
	Errores 6: 1,79 (3,79)			
EM	Errores 5: 11,45 (22,08)	2,34 (57)	0,023	0,30
	Errores 6: 6,55 (14,06)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

Las Figuras 24 y 25 muestran la evolución del tiempo de ejecución y errores cometidos en el Circuito en Estrella durante los seis ensayos. Como se puede observar en la Figura 24, las curvas de aprendizaje entre los dos grupos son bastante similares, aunque los tiempos en ejecutar la prueba en cada uno de los ensayos son más altos para el grupo de pacientes con EM.

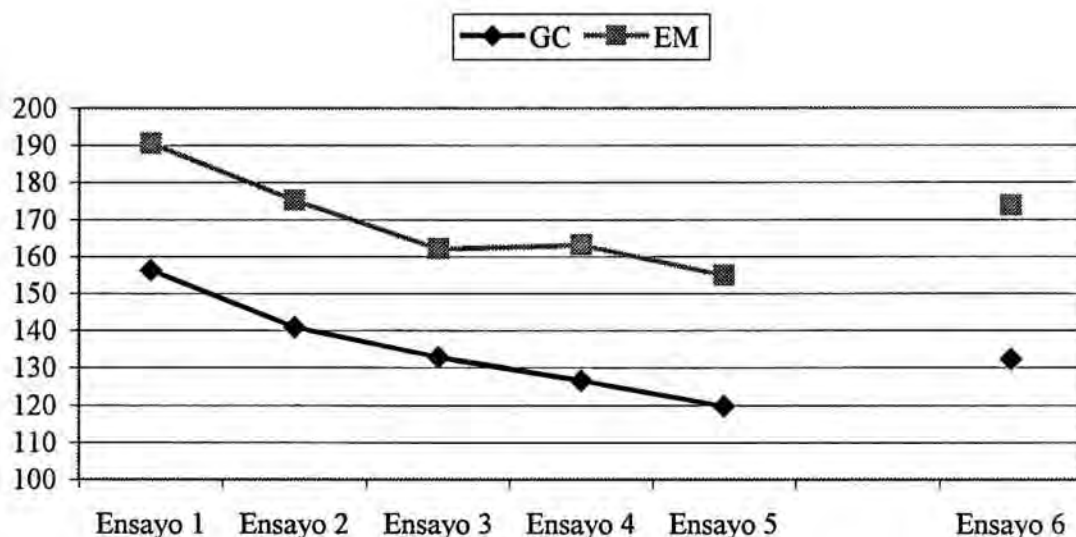


Figura 24: Evolución en el tiempo de ejecución del Circuito en Estrella en los 6 ensayos para el grupo control y pacientes con EM.

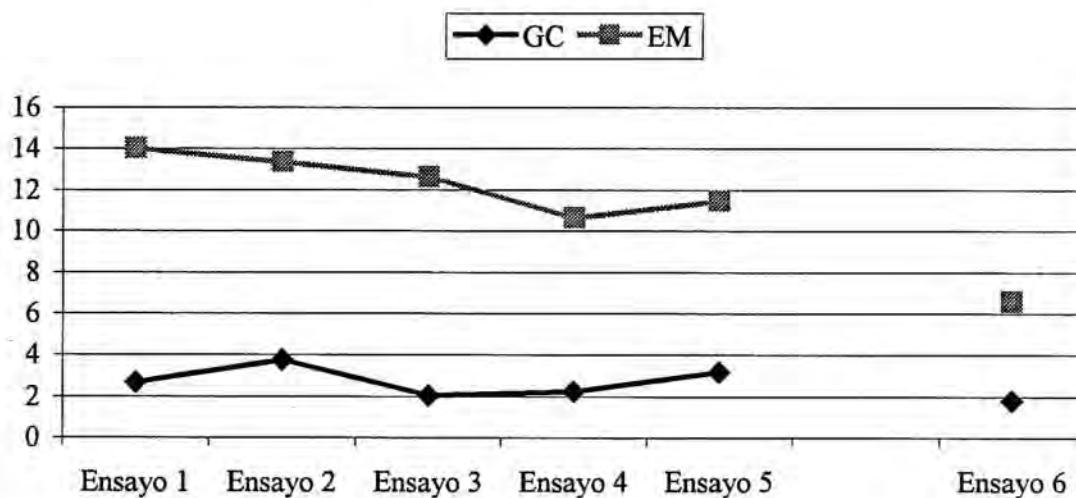


Figura 25: Evolución en los errores cometidos en el Circuito en Estrella en los 6 ensayos para el grupo control y pacientes con EM.

Tal como se observa en la figura anterior, el número de errores durante los cinco primeros ensayos no muestra demasiados cambios en ninguno de los dos grupos, no obstante, en el grupo de pacientes con EM, se observa una reducción substancial en el sexto ensayo.

Laberintos de Porteus

Dado que un factor importante en el rendimiento de ésta prueba es la velocidad motora, en primer lugar, se analizó si existían diferencias entre el grupo de pacientes con EM y el grupo control en la velocidad motora valorada a través de la mejor puntuación de la mano dominante en el Nine Hole Peg Test (NHPT), observándose diferencias estadísticamente significativas en esta prueba ($z = 6,07$; $p < 0,001$).

Con el fin de analizar la existencia de diferencias entre los dos grupos en el tiempo de ejecución en el primer y quinto ensayo de la prueba de Laberintos de Porteus, se realizó un análisis de la covariancia, tomando como covariable el tiempo en que el sujeto tardó menos en resolver el NHPT usando su mano dominante. Los análisis no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con EM y controles en ninguno de estos dos ensayos.

En cuanto al número de errores cometidos en el primer y quinto ensayo de la prueba, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Los contrastes para muestras relacionadas comparando la ejecución en tiempo del primer y quinto ensayo para los dos grupos, mostraron diferencias estadísticamente significativas tanto para pacientes con EM como controles (Tabla 27). En el grupo de pacientes con EM se halló una reducción estadísticamente significativa del número de errores cometidos en el quinto ensayo comparándolo con el primero. En el grupo control, aunque se observó una reducción en el número de errores, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Los contrastes estadísticamente significativos mostraron un tamaño del efecto moderado en todos los casos.

Tabla 27. Comparación del primer y quinto en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM y controles

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Tiempo 1: 34,29 (21,90)	4,11 (27)	<0,001	0,62
	Tiempo 5: 20,93 (17,88)			
EM	Tiempo 1: 60,43 (41,05)	7,05 (62)	<0,001	0,67
	Tiempo 5: 31,49 (19,45)			
GC	Errores 1: 0,75 (1,04)	1,67 (27)	ns	-
	Errores 5: 0,39 (0,74)			
EM	Errores 1: 0,89 (0,92)	4,1 (62)	<0,001	0,46
	Errores 5: 0,35 (0,63)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

En el ensayo realizado al cabo de una semana (sexto ensayo), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejecución ni en los errores cometidos para ejecutar la prueba, comparando los dos grupos de sujetos.

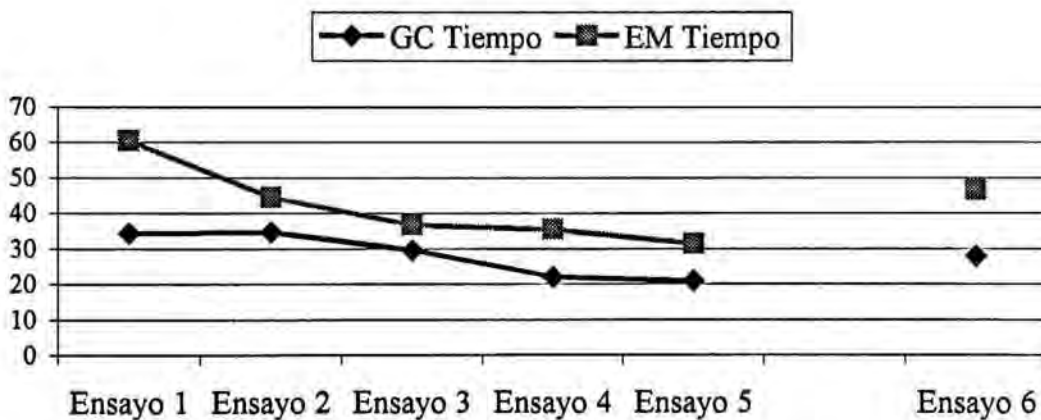
Los análisis efectuados comparando el rendimiento entre el quinto y el sexto ensayo mostraron un aumento estadísticamente significativo en cuanto al tiempo para realizar la prueba, tanto en pacientes con EM como en sujetos controles, siendo el tamaño del efecto moderado. En referencia a los errores, comparando los ensayos quinto y sexto, los datos mostraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con EM, observándose un aumento de los errores cometidos en el sexto ensayo. El tamaño del efecto de ésta última comparación resultó ser moderada. En cuanto al grupo control no se hallaron cambios significativos en el número de errores entre el quinto y sexto ensayo (Tabla 28).

Tabla 28. Comparación del quinto y sexto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM y controles

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Tiempo 5: 20,93 (17,88)	2,82 (27)	0,009	0,48
	Tiempo 6: 27,93 (25,7)			
EM	Tiempo 5: 31,49 (19,45)	3,59 (62)	0,001	0,41
	Tiempo 6: 46,48 (39,77)			
GC	Errores 5: 0,39 (0,74)	1,09 (27)	ns	-
	Errores 6: 0,57 (0,84)			
EM	Errores 5: 0,35 (0,63)	2,58 (62)	0,012	0,31
	Errores 6: 0,65 (0,83)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, EM: pacientes con EM, ns: no significativo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 26 y 27 se ilustra la evolución en el rendimiento para el tiempo y errores cometidos en la ejecución de los seis ensayos de ésta prueba para el grupo control y pacientes con EM. En la Figura 26 se observa que tanto los pacientes con EM como el grupo control realizan la prueba más rápidamente en cada uno de los ensayos, aunque en el sexto ensayo realizado una semana más tarde, los dos grupos presentan una ejecución más lenta respecto al quinto ensayo.

**Figura 26:** Rendimiento en tiempo del grupo control y pacientes con EM en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus.

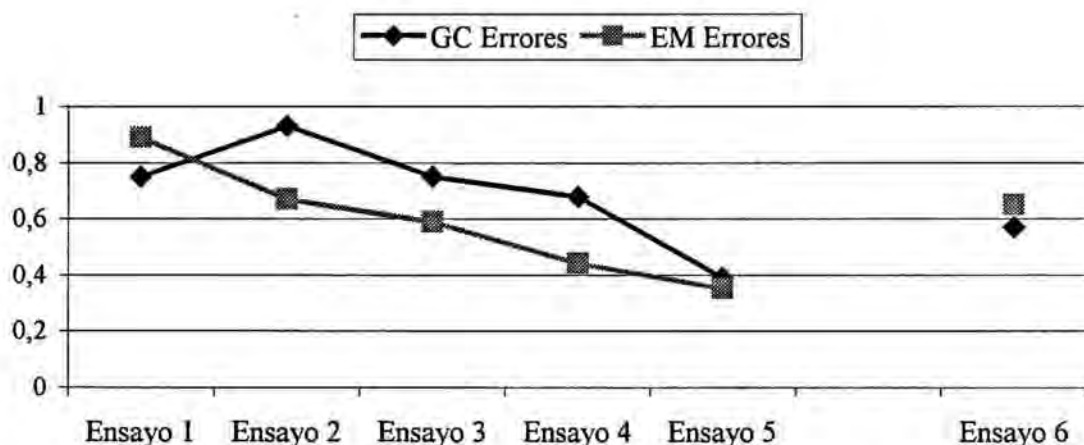


Figura 27: Errores cometidos en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus en el grupo control y pacientes con EM.

Tal como muestra la Figura 27, sorprendentemente el grupo control cometió más errores en los ensayos dos a cinco que el grupo de pacientes con EM, aunque la curva de rendimiento es bastante similar en los dos grupos. De igual manera que en la variable tiempo, en el sexto ensayo se observa un aumento en el número de errores en los dos grupos.

Porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en el grupo de pacientes con EM

Para clasificar los pacientes en cuanto a su ejecución en el aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras, se tuvo en cuenta el rendimiento obtenido en el quinto y sexto ensayo de cada prueba (TH, Circuito en Estrella y Laberintos de Porteus), otorgando un punto cuando el rendimiento era inferior a una DT respecto a la media y DT del grupo control y dos puntos cuando el rendimiento era inferior a dos DT. Posteriormente, se calculó un índice global de aprendizaje procedimental a partir del sumatorio de las variables correspondientes del quinto y sexto ensayo de las pruebas. La puntuación que correspondió al percentil 95 del grupo control en estos dos índices, sirvió para clasificar a los pacientes en: pacientes con alteración en el aprendizaje procedimental y pacientes con un rendimiento normal. El valor que sirvió como punto de corte, según el percentil 95 del grupo control, fue de 6 puntos. Un 38,1% (24/63) de los pacientes con EM fueron

clasificados con alteración en el aprendizaje procedimental, en tanto que un 61,9% (39/63) de los pacientes presentó una ejecución similar a la del grupo control (Figura 28).

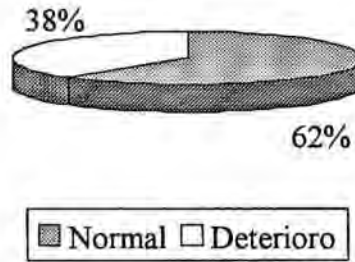


Figura 28: Porcentaje de alteración en aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en pacientes con EM.

Con el fin de valorar que el porcentaje de alteración no estaba contaminado por la velocidad de las pruebas volvió a calcularse este porcentaje, sin tener en cuenta las variables que valoraban tiempo de ejecución. En este caso la puntuación que correspondió al percentil 95 del grupo control y que sirvió de punto de corte fue de tres puntos. Un 39,7% de los pacientes con EM (25/63) presentó una puntuación superior al percentil 95 del grupo control, observándose que las pruebas de tiempo de ejecución no estaban afectando al porcentaje de alteración.

IV.4. RENDIMIENTO COGNITIVO DEL GRUPO CONTROL Y FORMAS CLÍNICAS EN LA EM EN LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

IV.4.1. Capacidad intelectual

El análisis de la variancia de un factor comparando el rendimiento del subtest de Vocabulario del WAIS de las tres formas clínicas de la EM y el grupo control no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los cuatro grupos incluidos en el análisis. Teniendo en cuenta la media y DT del grupo control un 23,8% de los pacientes con EMRR, un 25,9% de los pacientes con EMPP y un 20% de los pacientes con EMSP puntuaron por debajo de una DT. Tan sólo en el grupo de pacientes con EMPP, se observó que un 14,8% puntuaba por debajo de dos DT (Figura 29).

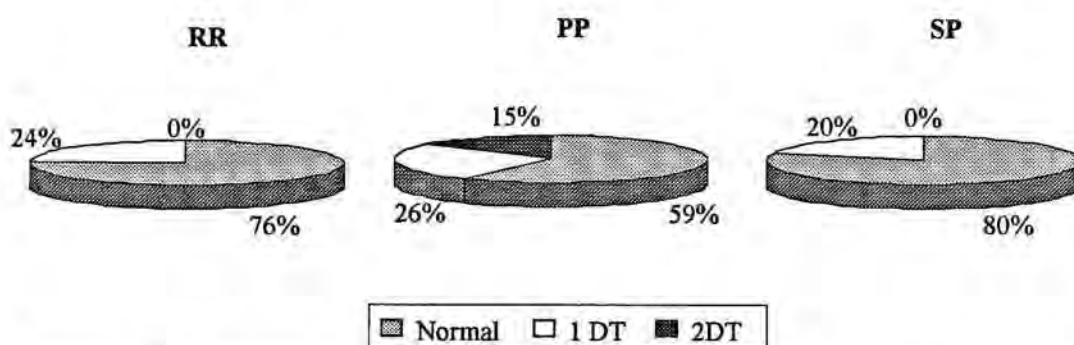


Figura 29: Rendimiento de las formas clínicas de la EM en el subtest de Vocabulario del WAIS.

IV.4.2. Funciones ejecutivas

Self Ordered Pointing Test (SOPT)

El análisis de la variancia de un factor detectó a nivel global diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos incluidos en el análisis para las variables span y número total de ítems correctamente identificados sin repetición previa. Los contrastes a posteriori utilizando la prueba de Scheffé, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes con

curso PP en estas dos variables, siendo los pacientes con EMPP aquellos que tuvieron un span más reducido y los que identificaron menos figuras correctamente.

Las variancias de los diferentes grupos en la variable tiempo de ejecución en esta prueba resultaron ser no homogéneas, por lo que se aplicó la prueba no paramétrica de H de Kruskal-Wallis. Los resultados evidenciaron diferencias a nivel global en el tiempo de ejecución. Posteriormente se realizaron los contrastes dos a dos a partir de la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes con curso PP y entre los pacientes con EMRR y EMPP. Los pacientes con EMPP fueron los que presentaron una ejecución más lenta en esta prueba (Tabla 29).

Tabla 29. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en el SOPT

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p	η^2	Dif.	z	p
Tiempo	GC: 54,43 (8,59)						
	RR: 53,33 (21,57)	$\chi^2 = 10,71$	0,01	-	GC-PP	2,11	0,03
	PP: 65,59 (18,48)	(3)			RR-PP	2,81	0,005
	SP: 62,33 (21,15)						
Span	GC: 8,61 (1,97)						
	RR: 7,48 (2,34)	F = 4,31	0,007	0,13	GC-PP	-	0,021
	PP: 6,81 (1,90)	(3, 87)					
	SP: 6,73 (2,19)						
T. correctos	GC: 10,14 (1,08)						
	RR: 9,67 (0,97)	F = 3,44	0,02	0,11	GC-PP	-	0,036
	PP: 9,33 (0,92)	(3, 87)					
	SP: 9,4 (1,06)						

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif.: diferencias entre grupos, z: z de U de Mann-Whitney, T. Correctos: Total de ítems correctamente identificados, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, χ^2 : χ^2 de H de Kruskal-Wallis, F: F de Snedecor del ANOVA.

En cuanto al tiempo de ejecución de la prueba, tomando como referencia la media y DT del grupo control, se observó que un 4,8% de los pacientes con EMRR, y un 7,4% de los pacientes con curso PP puntuaron por debajo de una DT. Ningún sujeto con EMSP, obtuvo un valor por debajo de una DT, no obstante se observó que

un 33,3% puntuó por debajo de dos DT. En las formas clínicas RR y PP, un 14,3% y un 37% respectivamente, obtuvieron una puntuación inferior a dos DT respecto al grupo control.

Los porcentajes de los pacientes con EM que presentaron un span inferior a una DT fueron respectivamente para las tres formas clínicas (RR, PP y SP) 28,6%, 33,3% y 53,3%. Un 14,3% de los pacientes con EMRR, obtuvieron una puntuación inferior a dos DT, en tanto que los pacientes con EMPP y EMSP en un 11,1% y un 6,7% puntuaron por debajo de dos DT.

En el total de ítems correctamente identificados, se observó que un 38,1% de pacientes con curso RR obtuvo un valor inferior a una DT, respecto al grupo control, mientras que en las formas clínicas PP y SP, un 59,3% y un 60% respectivamente presentaron una puntuación inferior a una DT. Los porcentajes para los valores inferiores a dos DT para las formas clínicas PP y SP fueron de 3,7% y 6,7% respectivamente.

En la Figura 30 se muestran los porcentajes de las tres formas clínicas y del grupo control para ésta prueba.

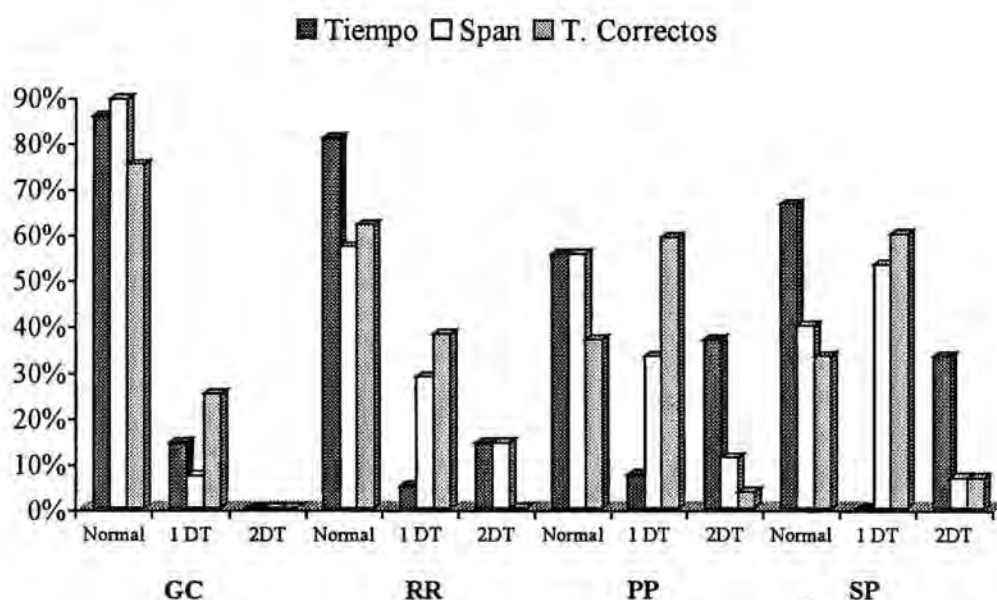


Figura 30: Rendimiento del grupo control y las diferentes formas clínicas en el SOPT.

Fluidez verbal

El análisis de la variancia de un factor evidenció diferencias a nivel global en el test de fluidez fonética pero no en el test de fluidez semántica. Los contrastes a posteriori realizados para la prueba de fluidez fonética, mostraron que los pacientes con EMPP y EMSP presentaban un rendimiento significativamente inferior respecto al grupo control (Tabla 30).

Tabla 30. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en fluidez verbal

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p	η^2	Dif.	p
Fluidez Fonética	GC: 44,89 (11,24)	F = 10,81 (3, 87)	<0,0001	0,27	GC-PP	<0,0001
	RR: 37,05 (9,76)					
	PP: 29,33 (11,51)					
	SP: 31,27 (9,84)					
Fluidez Semántica	GC: 21,75 (5,16)	F = 4,31 (3, 87)	ns	-	-	-
	RR: 19,57 (5,43)					
	PP: 19,22 (5,34)					
	SP: 18,13 (6,19)					

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif.: diferencias entre grupos, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, F: F de Snedecor del ANOVA, ns: no significativo.

En el test de fluidez fonética, el porcentaje de pacientes que puntuaron por debajo de una DT fue de 28,6% para los pacientes con EMRR, de 33,3% para los pacientes con curso PP y de 40% para los pacientes con EMSP. El porcentaje de pacientes con puntuaciones inferiores a dos DT en relación al grupo control fue de 4,8%, 29,6% y 20% respectivamente para las formas RR, PP y SP.

Aunque en el test de fluidez semántica no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos, sí se observó que un 23,8% de los pacientes con EMRR, un 22,2% de pacientes PP y un 33,3% de pacientes SP puntuaron por debajo de una DT. El porcentaje de pacientes que obtuvo

un valor inferior a dos DT en ésta prueba fue menor en todas las formas clínicas, siendo de un 4,8% para la forma RR, de un 7,4% para los pacientes con curso PP y de un 13,3% para los pacientes con EMSP.

Estos porcentajes se muestran gráficamente en la Figura 31.

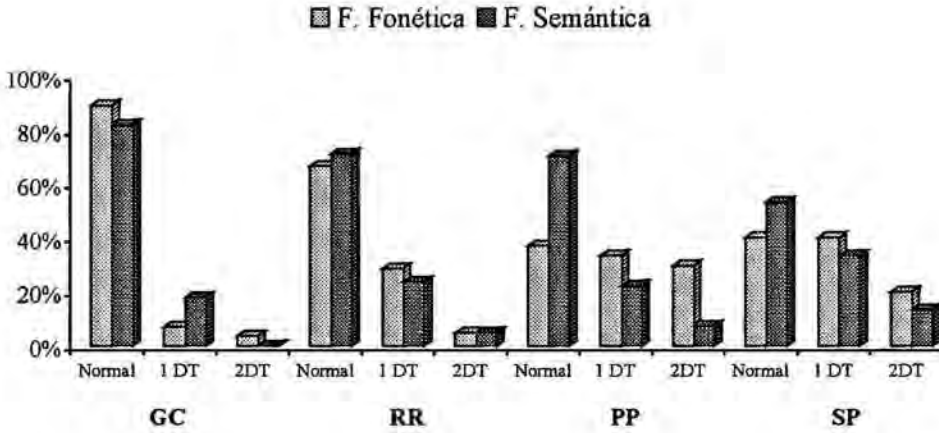


Figura 31: Rendimiento de las diferentes formas clínicas y grupo control en las pruebas de fluidez verbal.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que se tuvieron en cuenta para el análisis en la prueba del WCST. No obstante, se debe remarcar la existencia de gran variabilidad intragrupo en cada una de las variables, tal como se puede apreciar por las altas desviaciones típicas observadas (Tabla 31).

Tabla 31. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y el grupo control en la prueba del WCST

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p
Respuestas	GC: 14,69 (11,40)		
Perseverantes	RR: 17,86 (14,87) PP: 21,88 (19,50) SP: 27,92 (27,96)	F = 1,77 (3, 82)	ns
Errores	GC: 13,31 (9,33)		
Perseverantes	RR: 16,14 (12,74) PP: 19,46 (15,99) SP: 23,69 (21,03)	F = 1,74 (3, 82)	ns
Nº ensayos	GC: 14,96 (6,31)		
1ª categoría	RR: 17,57 (25,61) PP: 17,12 (14,77) SP: 17 (12,50)	F = 0,28 (3, 82)	ns
Categorías	GC: 5,08 (1,44) RR: 4,67 (1,91) PP: 4,77 (1,66) SP: 4,92 (1,44)	F = 0,12 (3, 82)	ns

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, F: F de Snedecor del ANOVA, ns: no significativo.

Tal como se observa en la Figura 32, la mayoría de pacientes de las distintas formas de la EM puntúan dentro de la normalidad o incluso presentan un rendimiento superior al del grupo control.

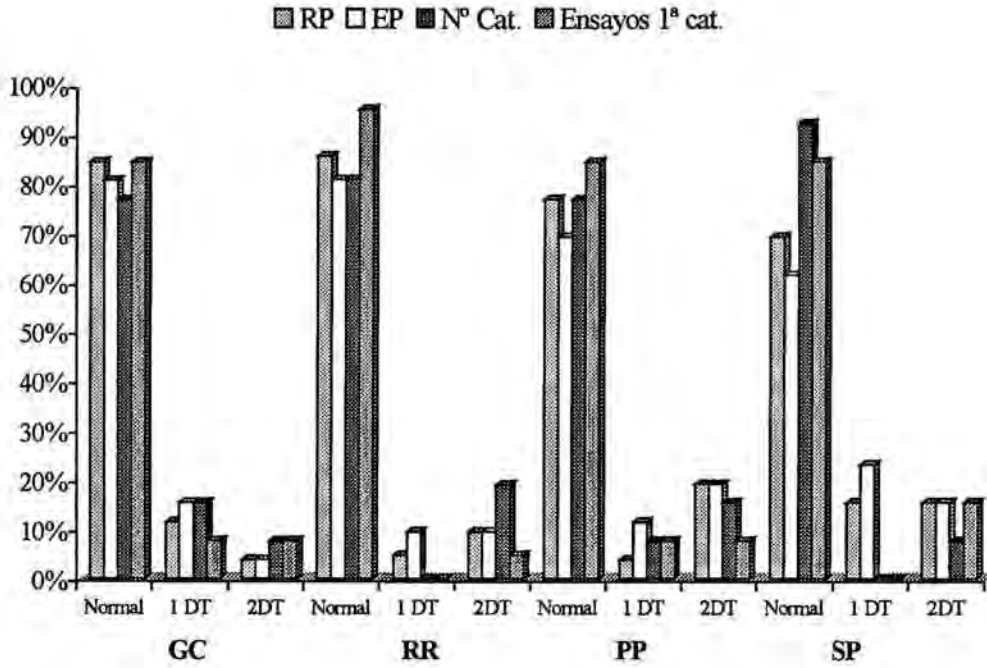


Figura 32: Rendimiento del grupo control y formas clínicas en el WCST.

Semejanzas

El análisis de la variancia de un factor no mostró diferencias estadísticamente significativas en el subtest de Semejanzas del WAIS entre las distintas formas de la EM y el grupo control, tal como se muestra en la Tabla 32.

Tabla 32. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y el grupo control en el subtest de Semejanzas

Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p
GC: 18,11 (2,67)		
RR: 17,71 (3,48)	F = 1,7 (3, 87)	ns
PP: 16,11 (4,31)		
SP: 16,60 (3,81)		

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, F: F de Snedecor del ANOVA, ns: no significativo.

No obstante, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, un 23,8% de los pacientes con un curso RR, un 14,8% de pacientes con EMPP y un 26,7% de pacientes con EMSP mostraron un rendimiento inferior a una DT. Los porcentajes para aquellos pacientes que puntuaron por debajo de dos DT fue de 9,5%, 22,2% y de 13,3% respectivamente para los pacientes con forma RR, PP y SP. Estos porcentajes se presentan gráficamente en la Figura 33.

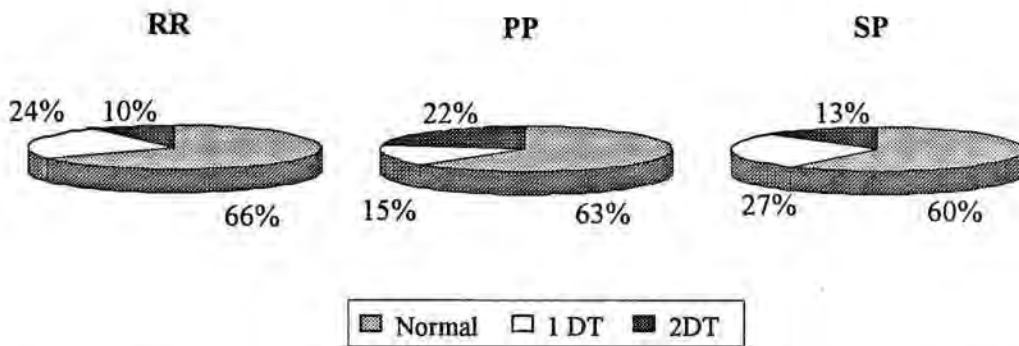


Figura 33: Rendimiento de las formas clínicas de la EM en el subtest de Semejanzas del WAIS.

IV.4.3. Memoria declarativa

En el presente apartado se analizarán si existen diferencias entre las diferentes formas clínicas de la EM y el grupo control en las pruebas de memoria declarativa y se mostrarán los porcentajes para cada una de las formas clínicas de la EM que presentan un rendimiento inferior a una y dos desviaciones típicas respecto a la media y desviación típica del grupo control.

Pares asociados visuales

Los resultados derivados del análisis de la variancia de un factor para las variables recuerdo en el primer ensayo de la prueba y suma de pares correctamente evocados durante los tres primeros ensayos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los cuatro grupos incluidos en el análisis. Dado que las variancias de la variable recuerdo con demora resultaron ser no homogéneas, el análisis se llevó a cabo a través de la prueba no paramétrica H de

Kruskal-Wallis. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los diferentes grupos en el recuerdo con demora (Tabla 33).

Tabla 33. Contrastes estadísticos en la prueba de Pares Asociados Visuales en las formas clínicas de EM y controles

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	Sig. (bilateral)
1er ensayo PAV	GC: 3,0 (1,69) RR: 2,19 (1,60) PP: 2,52 (1,71) SP: 1,71 (1,27)	F = 2,20 (3,83)	ns
PAV 1-3	GC: 12,15 (4,04) RR: 10,38 (4,41) PP: 9,28 (5,14) SP: 8,93 (4,39)	F = 2,35 (3, 83)	ns
PAV Demora	GC: 5,33 (1) RR: 4,86 (1,42) PP: 4,48 (1,76) SP: 4,57 (1,55)	$\chi^2 = 3,65 (3)$	ns

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, F: F de Snedecor del ANOVA, ns: no significativo, χ^2 : χ^2 de H de Kruskal-Wallis.

No obstante, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos, teniendo en cuenta la media y DT del grupo control del recuerdo del primer ensayo de la prueba de PAV, se observó que un 38,1% de pacientes con EMRR, un 38,5% de pacientes con EMPP y un 64,3% de pacientes con EMSP, obtuvieron un rendimiento inferior a una DT. Ningún sujeto del grupo de pacientes obtuvo una puntuación inferior a dos DT tomando como referencia la media y DT del grupo control.

Respecto al rendimiento en los tres primeros ensayos de la prueba de PAV, un 28,6% de los pacientes con un curso RR puntuó por debajo de una DT, mientras que el 9,5% puntuó por debajo de dos DT. Los pacientes con forma clínica PP, presentaron una puntuación inferior a una DT en un 30,8%, mientras que un 23,1% puntuó por debajo de dos DT. En el grupo de pacientes con EMSP un 42,9% puntuó por debajo de una DT, en tanto que un 14,3% obtuvo una puntuación inferior a dos DT.

En la variable recuerdo con demora de la prueba PAV, se observó que en el grupo de pacientes con EMRR un 19% puntuaba por debajo de una DT. En este

grupo el mismo porcentaje de pacientes puntuó por debajo de dos DT. Los pacientes con un curso PP obtuvieron una puntuación inferior a una DT en un 7,7% mientras que un 34,6% presentó una puntuación inferior a dos DT. En el grupo de pacientes con EMSP, un 14,3% obtuvo un rendimiento inferior a una DT y un 28,6% por debajo de dos DT.

En la Figura 34, se muestra gráficamente el porcentaje para cada una de las formas clínicas de la EM y el grupo control que obtuvieron una puntuación normal y inferior a una y dos DT para cada una de las variables anteriormente citadas.

Si tomamos en cuenta el criterio de recordar los seis pares asociados correctamente al tercer ensayo de la prueba, se observa que un 55,6% de los sujetos del grupo control y un 42,9% de los pacientes con EMRR consiguen recordar los seis pares al tercer ensayo, mientras que sólo un 28% de los pacientes con curso PP y un 35,7% de los pacientes con EMSP consiguen evocar los seis pares visuales correctamente al tercer ensayo. Un 44% de los pacientes con EMPP y un 50% de los pacientes con curso SP no alcanzaron el criterio de recordar los seis pares correctamente después de seis ensayos consecutivos, en tanto que sólo un 7,4% de los sujetos controles y un 19% de los pacientes con curso RR, fallaron en recordar los seis pares asociados al final de la prueba.

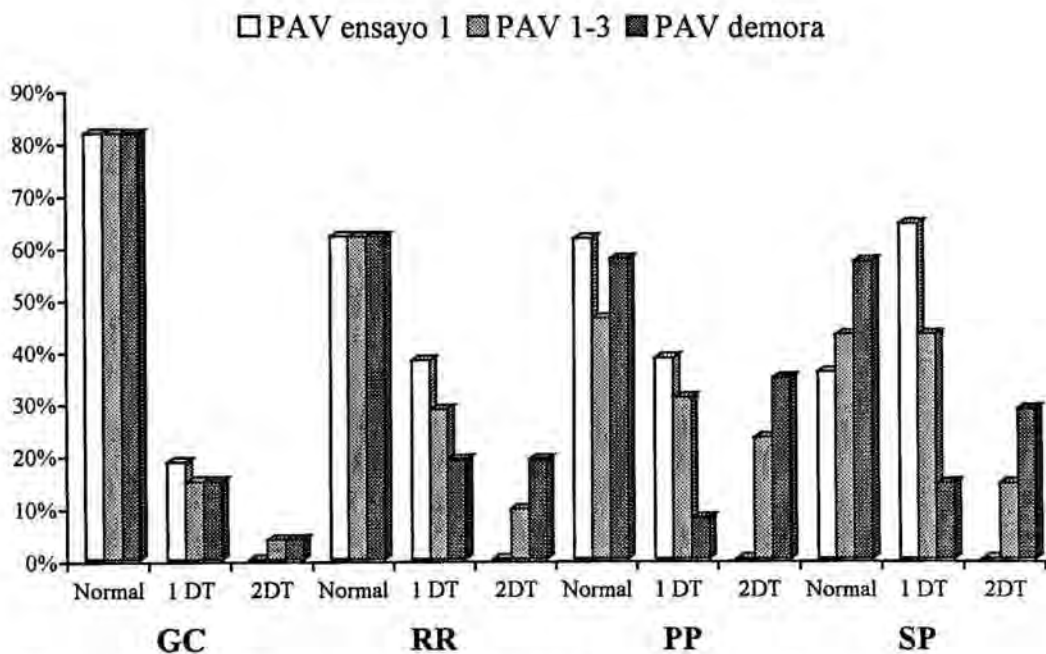


Figura 34: Rendimiento en Pares Asociados Visuales del GC y las diferentes formas de la EM.

Selective Reminding Test (SRT)

El análisis de la variancia de un factor evidenció diferencias entre las formas clínicas y el grupo control para las variables almacenamiento, recuperación y recuerdo con demora. Se utilizó la prueba de Scheffé para los contrastes a posteriori, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes con EMRR y entre el grupo control y el grupo de pacientes con EMPP para las variables recuperación y recuerdo con demora. Para la variable almacenamiento, aunque el análisis de la variancia resultó estadísticamente significativo, los contrastes a posteriori no mostraron la suficiente potencia para detectar las diferencias entre los diferentes grupos que se observaron a nivel global (Tabla 34).

Tabla 34. Contrastes estadísticos para en las formas clínicas de EM y controles en la prueba del SRT

	Media (DT)	F (gl)	Sig.	η^2	Dif.	Sig.
SRT	GC: 53,43 (9,61)					
Almacenamiento	RR: 46 (9,96)	3,19	0,028	0,01	-	-
	PP: 45,41 (12,37)	(3,87)				
	SP: 49,13 (9,64)					
SRT	GC: 46,11 (12,46)					
Recuperación	RR: 34,86 (10,44)	5,8	0,001	0,17	GC-RR	0,015
	PP: 34,19 (12,38)	(3, 87)			GC-PP	0,004
	SP: 39,20 (10,81)					
SRT Demora	GC: 10,11 (1,89)					
	RR: 7,90 (2,21)	5,58	0,002	0,16	GC-RR	0,007
	PP: 8,19 (2,35)	(3, 87)			GC-PP	0,013
	SP: 8,8 (1,9)					

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, F: F de Snedecor del ANQVA, Sig.: grado de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif: grupos entre los que existe diferencias estadísticamente significativas, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

En cuanto a la variable almacenamiento, los pacientes con curso RR, se observó que un 9,5% de ellos puntuaban por debajo de una DT, mientras que un 19%

obtuvo una puntuación inferior a dos DT respecto a la media y DT del grupo control. En el grupo de pacientes con forma clínica PP, un 14,8% se situó por debajo de una DT, en tanto que un 22,2% de estos pacientes puntuó por debajo de dos DT. Respecto al grupo de pacientes con EMSP, un 20% obtuvo una puntuación por debajo de una DT, mientras que un 6,7% se situó dos DT por debajo de la puntuación media obtenida por el grupo control.

Los porcentajes referentes a la variable recuperación sitúan a un 19% de los pacientes con EMRR, un 18,5% de los pacientes con EMPP y a un 20% de los pacientes con EMSP por debajo de una DT. Los porcentajes de pacientes que obtuvieron una puntuación inferior a dos DT, respecto al grupo control fueron de un 19% para el grupo de pacientes con EMRR, un 22,2% para los pacientes con curso PP y de un 6,7% para los pacientes con forma clínica SP.

En cuanto al rendimiento del recuerdo con demora del SRT, los porcentajes de puntuación inferior a una DT fueron de 33,3%, 22,2% y de 26,7% respectivamente para los grupos RR, PP y SP. En tanto que los porcentajes obtenidos para aquellos pacientes que puntuaron por debajo de dos DT respecto a la puntuación media del grupo control, se situaron en un 28,6%, 22,2% y de un 20% para los grupos RR, PP y SP respectivamente.

Estos porcentajes, se presentan gráficamente en la Figura 35.

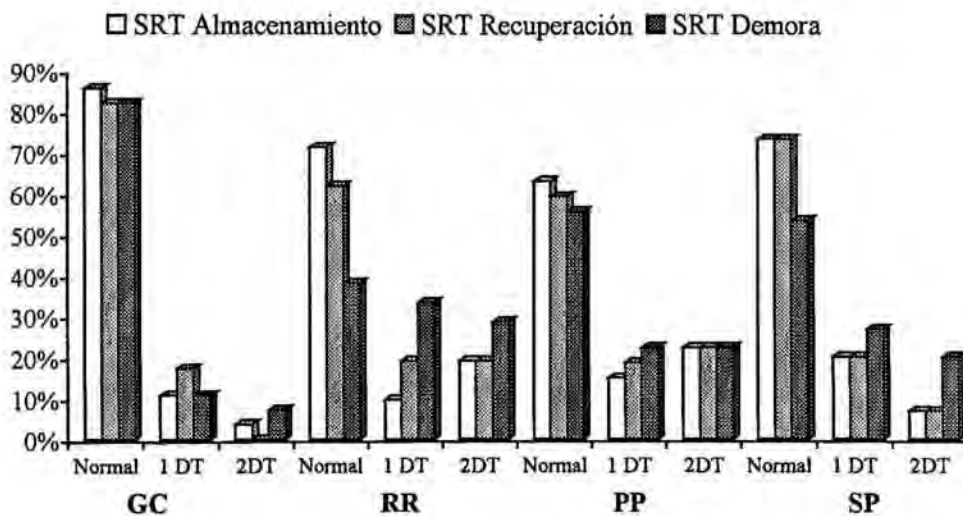


Figura 35: Rendimiento del GC y las diferentes formas clínicas de la EM en el SRT.

Recognition Memory Test (RMT): Subtest de Caras

El rendimiento en el subtest de Caras del RMT resultó ser estadísticamente diferente entre los cuatro grupos incluidos en el análisis, tal como mostró el análisis de la variancia de un factor, aunque el tamaño del efecto fue bajo. Los contrastes a posteriori, mostraron que el grupo de pacientes SP reconoció significativamente menos caras en la prueba respecto al grupo control (Tabla 35).

Tabla 35. Contrastes estadísticos para en las formas clínicas de EM y controles en el subtest de Caras de RMT

Media (DT)	F (gl)	Sig.	η^2	Dif.	Sig.
GC: 44,29 (4,78)					
RR: 40,81 (5,67)	4,21	0,008	0,13	GC-SP	0,02
PP: 40,09 (6,33)	(3, 87)				
SP: 38,8 (5,12)					

DT: desviación típica, F: F de Snedecor del ANOVA, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif: grupos entre los que existe diferencias estadísticamente significativas, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

Un 19% de pacientes con curso RR presentó una puntuación inferior a una DT respecto al grupo control, mientras que un 9,5% puntuó por debajo de dos DT. En el grupo de pacientes con EMPP, un 17,4% obtuvo una puntuación inferior a dos DT, en tanto que el rendimiento de un 21,7% fue inferior a dos DT. Un 26,7% de los pacientes con EMSP presentó una puntuación inferior a una DT. El mismo porcentaje de pacientes de este último grupo obtuvo un rendimiento inferior a dos DT.

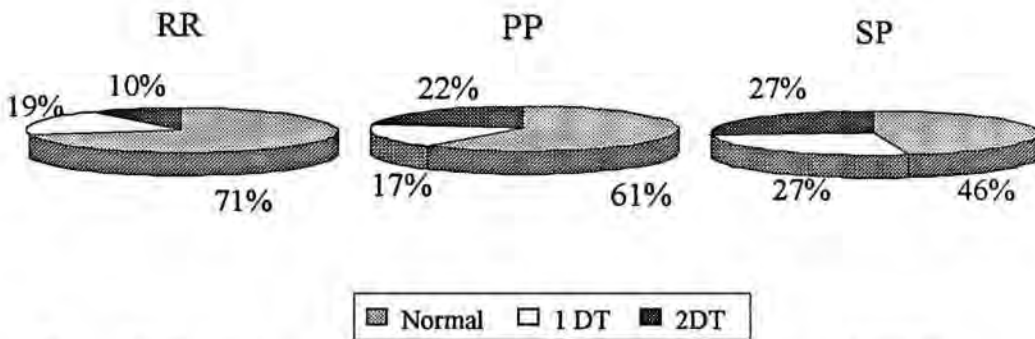


Figura 36: Rendimiento de las tres formas clínicas en el subtest de Caras del RMT.

Recuerdo con demora de la Figura Compleja de Rey (FCR)

Se utilizó la prueba no paramétrica de H de Kruskal-Wallis, para analizar las diferencias entre grupos en el rendimiento de la copia de la FCR dado que no se cumplió la condición de homocedasticidad del análisis de la variancia. Los datos mostraron diferencias entre los diferentes grupos a nivel global ($\chi^2 = 14,1$, $p = 0,003$). Posteriormente, se realizó un análisis de la covariancia, con el fin de controlar el efecto del rendimiento en la copia de la FCR, en el recuerdo con demora. Los resultados, una vez corregidos por el efecto de la variable copia de la FCR, no mostraron diferencias entre las diferentes formas de la EM y el grupo control (Tabla 36).

Tabla 36. Contrastes estadísticos para en las formas clínicas de EM y controles en la FCR

	Media (DT)	F (gl)	Sig.
	GC: 20,82 (6,4)		
Recuerdo FCR	RR: 15,92 (6,38)	2,37 (3)	ns
	PP: 16,16 (6,5)		
	SP: 17,28 (6,26)		

DT: desviación típica, F: F de Snedecor del ANOVA, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo.

Dado que en el análisis de la covariancia, la covariable copia de la FCR fue estadísticamente significativa ($F: 14,2; p: <0,0001$), con el fin de hallar la proporción de pacientes de las diferentes formas clínicas que presentaban un rendimiento inferior a una y dos DT, respecto a la puntuación media del grupo control en la ejecución del recuerdo con demora de la FCR, se procedió al cálculo para cada sujeto, del porcentaje de recuerdo de la FCR en función de la puntuación obtenida en la fase de copia, aplicando la misma fórmula de la sección IV.3.3. pag. 107.

El porcentaje de recuerdo que situó a los pacientes con curso clínico RR por debajo de una DT fue de un 28,6%, de un 18,5% para los pacientes con forma PP y de un 21,4% para los pacientes con curso SP. Un 9,5% de pacientes con EMRR y un 14,8% de pacientes con EMPP obtuvieron un porcentaje de recuerdo inferior a dos DT respecto a la media y DT del grupo control. Ningún paciente con EMSP presentó un recuerdo inferior a dos DT.

Estos porcentajes se muestran gráficamente en la Figura 37.

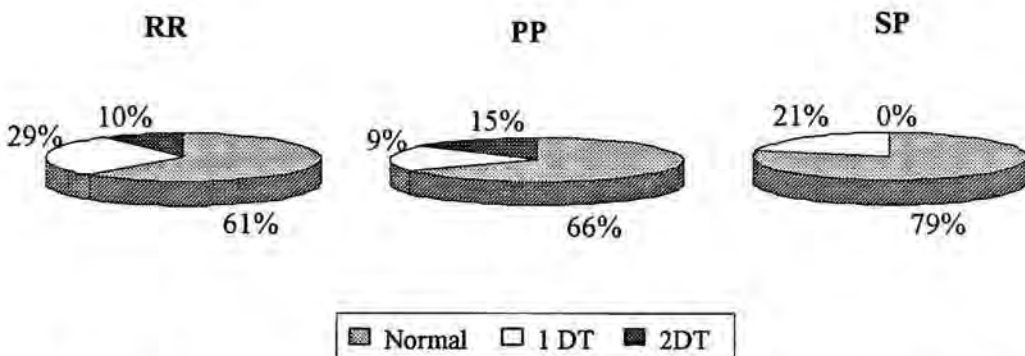


Figura 37: Rendimiento de las tres formas clínicas en el recuerdo con demora de la FCR.

Subtest de Dígitos

La puntuación en la prueba de Dígitos Directos, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos incluidos en el análisis de la variancia de un factor. No obstante, en la prueba de Dígitos Inversos, se observó a nivel global diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos,

aunque el tamaño del efecto fue bajo. Los contrastes a posteriori utilizando la prueba post hoc de Scheffé, mostraron diferencias entre el grupo control y los pacientes con curso SP (Tabla 37).

Tabla 37. Contrastes estadísticos para las formas clínicas de EM y controles en el subtest de Dígitos

	Media (DT)	F (gl)	Sig.	η^2	Dif.	Sig.
Dígitos Directos	GC: 6,07 (1,33)					
	RR: 5,52 (0,87)	2,53	ns	-	-	-
	PP: 5,56 (1,01)	(3, 87)				
	SP: 5,2 (0,77)					
Dígitos Inversos	GC: 5,11 (1,26)					
	RR: 4,52 (0,81)	4,98	0,003	0,15	GC-SP	0,007
	PP: 4,30 (1,2)	(3, 87)				
	SP: 3,87 (0,74)					

DT: desviación típica, F: F de Snedecor del ANOVA, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif: grupos entre los que existe diferencias estadísticamente significativas, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

En la prueba de Dígitos Directos, un 14,3% de pacientes con EMRR, un 18,5% de pacientes con EMPP y un 20% de pacientes con EMSP, puntuaron por debajo de una DT respecto a la media y DT del grupo control. Ninguna de las formas clínicas obtuvo una puntuación inferior a dos DT respecto a la media y DT del grupo control.

En la prueba de Dígitos Inversos, los porcentajes para aquellos sujetos que puntuaron por debajo de una DT respecto a la media del grupo control fueron del 4,8%, 25,9% y 13,3%, para las formas RR, PP y SP respectivamente. Sólo en los pacientes con curso SP se observó que un 6,7% obtuvieron una puntuación inferior a dos DT.

Estos porcentajes se muestran gráficamente en la Figura 38.

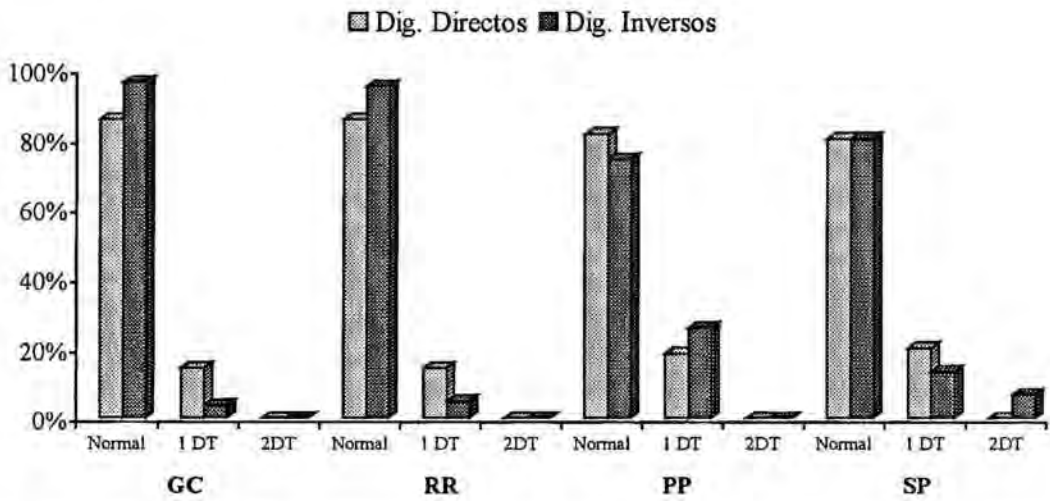


Figura 38: Rendimiento en Dígitos Directos e Inversos en las diferentes formas clínicas de la EM y grupo control.

IV.4.4. Aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras

Como en el caso la comparación del rendimiento entre el grupo control y el conjunto de pacientes con EM, para cada una de las tres pruebas procedimentales, se analizó si existían diferencias en el primer, quinto y sexto ensayo entre el grupo control y las tres formas clínicas de la EM. Se analizó si existían diferencias entre el primer y quinto ensayo, trabajando con un nivel de significación unilateral, con el fin de analizar si los sujetos mejoraban la ejecución de la tarea. Para comprobar si el aprendizaje de la habilidad había sido retenido al cabo de una semana, se analizó si existían diferencias entre el quinto y sexto ensayo. Finalmente, se calculó para cada forma clínica el porcentaje que presentaban alteración o un rendimiento normal en el aprendizaje procedimental.

Torre de Hanoi (TH)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos (RR, PP, SP y grupo control) incluidos en el análisis para las variables número de movimientos, tiempo y errores en la ejecución del primer ensayo de la TH. En la ejecución del quinto ensayo, tampoco se evidenció diferencias entre los cuatro grupos en cuanto al número de movimientos y el tiempo de ejecución para resolver la prueba. No obstante, los datos mostraron diferencias estadísticamente significativas a nivel global en cuanto al número de errores cometidos en este último ensayo utilizando la prueba H de Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 10,54$; $p = 0,014$). Los contrastes dos a dos, realizados mediante la prueba de U de Mann-Whitney mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las formas PP y SP ($z = 2,89$; $p < 0,01$).

El análisis de *t de student* para muestras relacionadas mostró que los cuatro grupos realizaron la prueba significativamente más rápido en el quinto ensayo respecto al primero. Sin embargo, sólo el grupo control y los pacientes con EMRR, resolvieron la prueba en el quinto ensayo utilizando significativamente menos movimientos en relación al primero. En cuanto a los errores, en las tres formas clínicas de pacientes con EM se observó un descenso estadísticamente significativo en el número de errores cometidos en el quinto ensayo respecto al primero. En el grupo control, se observó que los sujetos cometían menos errores en el quinto ensayo respecto al primero, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. El valor del tamaño del efecto para los contrastes significativos fue moderado. Estos datos se presentan en la Tabla 38. Como se puede observar en ésta tabla, las desviaciones típicas de los grupos son bastante altas, lo que indica que existe una gran variabilidad intragrupo.

Tabla 38. Comparación de datos apareados del primer y quinto ensayo en la TH del grupo control y formas clínicas de la EM

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Mov. 1: 29,61 (14,28)	2,22 (27)	0,017	0,39
	Mov. 5: 23,25 (8,74)			
RR	Mov. 1: 31,57 (11,66)	1,86 (20)	0,038	0,38
	Mov. 5: 26,0 (10,68)			
PP	Mov. 1: 29,48 (13,11)	1,48 (26)	ns	-
	Mov. 5: 25,30 (8,39)			
SP	Mov. 1: 29,67 (12,59)	1,37 (14)	ns	-
	Mov. 5: 23,53 (10,44)			
GC	Tiempo 1: 133,54 (130,28)	3,14 (27)	0,002	0,52
	Tiempo 5: 56,82 (43,20)			
RR	Tiempo 1: 156,29 (148,82)	4,79 (20)	<0,0001	0,73
	Tiempo 5: 82,48 (96,74)			
PP	Tiempo 1: 155,26 (131,54)	3,37 (26)	0,001	0,55
	Tiempo 5: 72 (36,93)			
SP	Tiempo 1: 241,27 (195,17)	2,2 (14)	0,02	0,51
	Tiempo 5: 125,67 (167)			
GC	Errores 1: 0,68 (1,72)	1,61(27)	ns	-
	Errores 5: 0,18 (0,48)			
RR	Errores 1: 1,24 (2,54)	3,17(20)	0,002	0,58
	Errores 5: 0,009 (0,30)			
PP	Errores 1: 1,56 (3,15)	2,71 (26)	0,006	0,34
	Errores 5: 0,007 (0,38)			
SP	Errores 1: 2,07 (2,22)	3,22 (14)	0,003	0,65
	Errores 5: 0,67 (1,29)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo, Mov. 1: número de movimientos realizados en el primer ensayo, Mov. 5: número de movimientos realizados en el quinto ensayo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

En el sexto ensayo realizado al cabo de una semana, no se observaron diferencias en cuanto al número de movimientos realizados para solucionar la tarea entre los cuatro grupos, tal como se muestra en la Tabla 39.

Para las variables tiempo y errores del sexto ensayo de la TH, se llevó a cabo la prueba no paramétrica de H de Kruskal-Wallis, dado que no se cumplieron las condiciones de aplicación del análisis de la variancia. Los datos mostraron diferencias significativas a nivel global en estas dos variables. Los contrastes dos a dos realizados a partir de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, revelaron diferencias significativas para la variable tiempo de ejecución entre sujetos controles y pacientes que seguían un curso clínico PP y SP. Para la variable errores, se observó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y pacientes con curso RR y SP. Cabe destacar que, aunque la distancia entre las medias del grupo control y el grupo de pacientes con EMPP es superior a la observada entre el grupo control y pacientes con EMRR, en el primer caso, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas ya que se ha utilizado una prueba no paramétrica, que compara la distancia entre las medias de los rangos. Dado que la variabilidad en el grupo EMPP es superior a la observada en los otros grupos, la distancia entre las medias de los rangos es menor que la observada entre las medias aritméticas.

Tabla 39. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en el sexto ensayo de la TH

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p	Dif.	z	p
Mov.	GC: 24,36 (10,07)	F = 1,813 (3, 87)	ns	-	-	-
	RR: 32,43 (12,77)					
	PP: 28,63 (14,23)					
	SP: 26,20 (12,39)					
Tiempo	GC: 52,71 (30,61)	$\chi^2 = 12,08$ (3)	0,007	GC-PP	2,96	0,003
	RR: 90,10 (71,41)			GC-SP	2,9	0,004
	PP: 91,89 (53,21)					
	SP: 135,87 (143,17)					
Errores	GC: 0 (0)	$\chi^2 = 9,92$ (3)	0,019	GC-RR	2,04	0,041
	RR: 0,24 (0,70)			GC-SP	3,21	0,001
	PP: 0,67 (2,37)					
	SP: 0,80 (1,82)					

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, Dif.: diferencias entre grupos, Mov.: Movimientos, GC: grupo control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, F: F de Snedecor del ANOVA, χ^2 : χ^2 de H de Kuskal Wallis.

Al comparar el rendimiento entre el quinto y sexto ensayo, sólo en el grupo de pacientes con EMRR se observó un aumento estadísticamente significativo del número de movimientos realizados al cabo de una semana (Tabla 40). El tamaño del efecto de éste contraste fue moderado. Para los demás grupos, no se observaron diferencias significativas entre la ejecución del quinto y sexto ensayo en las variables número de movimientos, tiempo y errores, aunque cabe remarcar que la variabilidad intragrupo es muy elevada tal como muestran las desviaciones típicas de los diferentes grupos.

Tabla 40. Comparación de datos apareados del quinto y sexto ensayo en la TH del grupo control y formas clínicas de la EM

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
GC	Mov. 5: 23,25 (8,74)	0,44 (27)	ns	-
	Mov. 6: 24,36 (10,07)			
RR	Mov. 5: 26,0 (10,68)	2,23 (20)	0,037	0,45
	Mov. 6: 32,43 (12,77)			
PP	Mov. 5: 25,30 (8,39)	1,27 (26)	ns	-
	Mov. 6: 28,63 (14,23)			
SP	Mov. 5: 23,53 (10,44)	0,66 (14)	ns	-
	Mov. 6: 26,2 (12,39)			
GC	Tiempo 5: 56,82 (43,20)	0,41 (27)	ns	-
	Tiempo 6: 52,71 (30,61)			
RR	Tiempo 5: 82,48 (96,74)	0,41 (20)	ns	-
	Tiempo 6: 90,10 (71,41)			
PP	Tiempo 5: 72 (36,93)	1,85 (26)	ns	-
	Tiempo 6: 91,89 (53,21)			
SP	Tiempo 5: 125,67 (167)	0,48 (14)	ns	-
	Tiempo 6: 135,87 (143,17)			
GC	Errores 5: 0,18 (0,48)	1,98 (27)	ns	-
	Errores 6: 0 (0)			
RR	Errores 5: 0,009 (0,30)	1,14 (20)	ns	-
	Errores 6: 0,24 (0,70)			
PP	Errores 5: 0,007 (0,38)	1,38 (26)	ns	-
	Errores 6: 0,67 (2,37)			
SP	Errores 5: 0,67 (1,29)	0,62 (14)	ns	-
	Errores 6: 0,8 (1,82)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo, Mov. 5: número de movimientos realizados en el quinto ensayo, Mov. 6: número de movimientos realizados en el sexto ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 39, 40 y 41 se ilustra la evolución en el número de movimientos, tiempo de ejecución y errores en la TH para cada una de las formas clínicas de la EM y el grupo control en los seis ensayos de la prueba. En la Figura 39 se muestra que el grupo que presenta un aprendizaje más errático es el grupo de pacientes con EMPP, aunque en el recuerdo tras una semana de intervalo se observa que el grupo que presenta un peor rendimiento es el grupo de pacientes con EMRR.

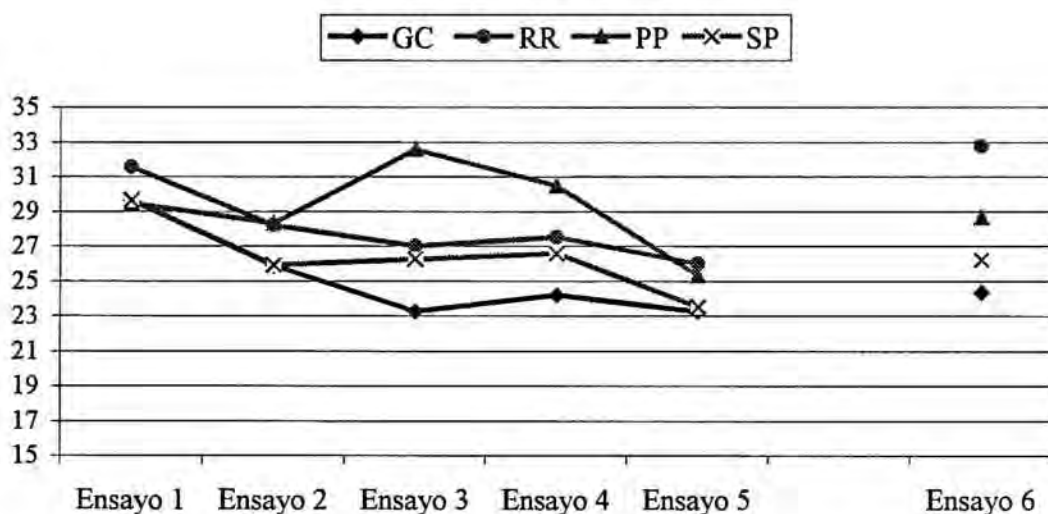


Figura 39: Movimientos en la TH para las tres formas clínicas de la EM y el grupo control.

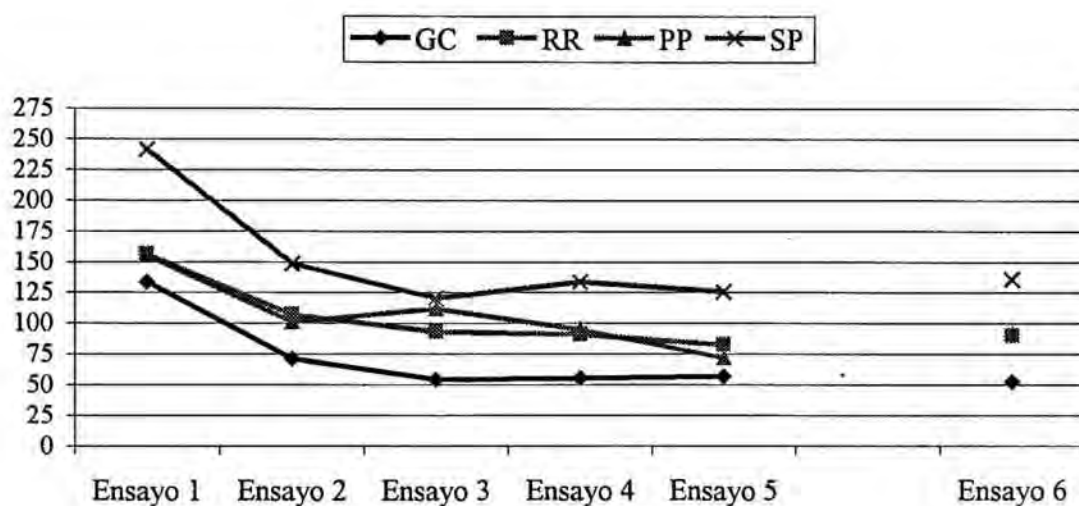


Figura 40: Tiempo en ejecutar la TH para las tres formas clínicas de la EM y el grupo control.

En la Figura anterior se observa que la curva de ejecución en tiempo es muy similar entre los cuatro grupos, aunque las diferentes formas de la EM ejecutan todos los ensayos más lentamente respecto al grupo control.

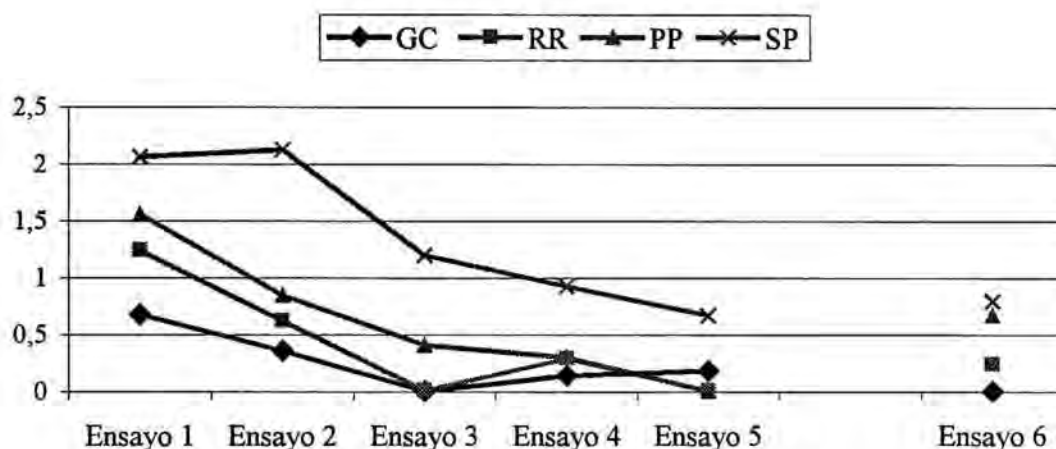


Figura 41: Errores en la TH para las tres formas clínicas de la EM y el grupo control.

En la Figura 41 se observa que los pacientes con EMSP presentan más errores que el resto de grupos en todos los ensayos.

Circuito en Estrella

Los datos mostraron diferencias estadísticamente significativas a nivel global cuando se analizó el tiempo que los sujetos tardaban en realizar la prueba cuando debían seguir la dirección de las flechas ($F = 3,05$; $p = 0,03$), aunque, los contrastes a posteriori utilizando la prueba de Scheffé no detectaron diferencias significativas entre ninguno de los grupos. Por otro lado, el tamaño del efecto del análisis de la variancia resultó ser bajo ($\eta^2 = 0,10$).

En cuanto al número de errores cometidos en los ensayos en que el sujeto había de seguir la dirección de las flechas no se observaron diferencias estadísticamente significativas a nivel global utilizando la prueba no paramétrica de H de Kruskal Wallis, dado que en este caso no se cumplieron las condiciones de aplicación de la homogeneidad de variancias para realizar el análisis de la variancia de un factor.

Para analizar si existían diferencias en el tiempo de ejecución del primer y quinto ensayo en el Circuito en Estrella entre los cuatro grupos, cuando los sujetos habían de realizar la prueba siguiendo la dirección inversa de las flechas del teclado, no se tuvo en cuenta el tiempo de ejecución de la tarea cuando las flechas seguían la misma dirección que la indicada en el teclado, dado que tal como se ha apuntado anteriormente el tamaño del efecto del contraste a nivel global fue bajo y los análisis a posteriori no detectaron diferencias entre los grupos. De esta manera, se procedió a analizar estos dos ensayos a partir del análisis de la variancia de un factor. En la Tabla 41 pueden observarse los resultados de estos contrastes.

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejecución a nivel global entre los grupos en el primer ensayo. A través de los contrastes a posteriori, se evidenció que estas diferencias se establecían entre el grupo control y los pacientes con curso SP, siendo los sujetos controles los que presentaban una ejecución más rápida.

En el quinto ensayo de la prueba, igualmente, se hallaron diferencias estadísticamente significativas a nivel global en el tiempo de ejecución. Los contrastes a posteriori utilizando la prueba de Scheffé mostraron que los pacientes con curso SP presentaban significativamente una ejecución más lenta respecto a los sujetos controles.

En cuanto a los errores, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos en ninguno de estos dos ensayos.

Tabla 41. Comparación entre las formas clínicas de la EM y controles para las variables tiempo y errores en la ejecución del primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p	η^2	Dif.	p
Tiempo 1	GC: 156,36 (61,09)					
	RR: 163,10 (73,52)	F = 4,21 (3, 82)	0,008	0,13	GC-SP	0,01
	PP: 192,42 (65,53)					
	SP: 231,15 (80,46)					
Tiempo 5	GC: 119,68 (42,13)					
	RR: 139,76 (69,52)	F = 4,25 (3, 82)	0,008	0,16	GC-SP	0,005
	PP: 152 (53,7)					
	SP: 185 (63,45)					
Errores 1	GC: 2,68 (4,55)					
	RR: 4,76 (9,42)	$\chi^2 = 5,47 (3)$	ns	-	-	-
	PP: 19,5 (29,3)					
	SP: 18,77 (35,95)					
Errores 5	GC: 3,18 (5,86)					
	RR: 3,29 (10,19)	$\chi^2 = 6,24 (3)$	ns	-	-	-
	PP: 15,29 (21,24)					
	SP: 17,54 (33,04)					

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif: Diferencias entre los grupos, F: F de Snedecor del ANOVA, χ^2 : χ^2 de H de Kruskal-Wallis, Tiempo 1: Tiempo en ejecutar la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: Tiempo en ejecutar la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: Número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: Número de errores cometidos en el quinto ensayo, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

El análisis de *t de student* para muestras relacionadas comparando la ejecución del primer y quinto ensayo, mostró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejecución en todos los grupos. Tal como se presenta en la Tabla 42, el promedio de tiempo en ejecutar el quinto ensayo fue menor en todos los grupos, mostrando que los sujetos realizaban más rápidamente la prueba en este ensayo. El tamaño del efecto para los distintos grupos fue alto, excepto en el grupo de pacientes con EMRR en el que el valor fue moderado. En referencia al número de errores cometidos, no se observaron cambios significativos para ninguno de los grupos entre estos dos ensayos.

Tabla 42. Comparación de datos apareados del primer y quinto ensayo en el Circuito en Estrella del grupo control y formas clínicas de la EM

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Tiempo 1: 156,36 (61,09)	5,97 (27)	<0,0001	0,75
	Tiempo 5: 119,68 (42,13)			
RR	Tiempo 1: 163,1 (73,52)	2,91 (20)	0,004	0,55
	Tiempo 5: 139,76 (69,52)			
PP	Tiempo 1: 192,42 (65,53)	6,99 (23)	<0,0001	0,82
	Tiempo 5: 152 (53,7)			
SP	Tiempo 1: 231,15 (80,46)	4,55 (12)	0,001	0,80
	Tiempo 5: 185 (63,45)			
GC	Errores 1: 2,68 (4,55)	0,44 (27)	ns	-
	Errores 5: 3,18 (5,86)			
RR	Errores 1: 4,76 (9,42)	1,29 (20)	ns	-
	Errores 5: 3,29 (10,19)			
PP	Errores 1: 19,50 (29,03)	1,2 (23)	ns	-
	Errores 5: 15,29 (21,24)			
SP	Errores 1: 18,77 (35,95)	0,45 (12)	ns	-
	Errores 5: 17,54 (33,04)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

Respecto al sexto ensayo realizado al cabo de una semana, el análisis de la variancia de un factor mostró diferencias estadísticamente significativas a nivel global en el tiempo de ejecución de la prueba. Tal como se presenta en la Tabla 43, los contrastes a posteriori utilizando la prueba de Scheffé, revelaron una ejecución más lenta en los pacientes con curso SP respecto al grupo control. En cuanto a los errores, utilizando la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis, se observaron diferencias significativas a nivel global. Los contrastes dos a dos utilizando la prueba de U de Mann-Whitney mostraron que los pacientes con EMPP cometían significativamente más errores respecto a los grupos control y pacientes con curso

RR. No obstante, debe señalarse que existe una gran variabilidad intragrupo, tal como indican las altas desviaciones típicas. De hecho, la media de errores para el sexto ensayo en el grupo EMSP es muy superior a la del grupo EMPP, no obstante, al aplicar la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney no se observaron diferencias estadísticamente significativas ya que posiblemente la distancia entre la media de los rangos sea menor que la distancia que se establece entre las medias aritméticas.

Tabla 43. Contrastes estadísticos entre las formas de EM y grupo control en el sexto ensayo del Circuito en Estrella

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	p	η^2	Dif.	z	p
Tiempo	GC: 132,39 (61,09)	F = 6,35 (3, 82)	0,001	0,19	GC-SP	-	0,002
	RR: 138,81 (50,70)						
	PP: 183,29 (69,81)						
	SP: 213,08 (81,08)						
Errores	GC: 1,79 (3,79)	$\chi^2 = 10,65$ (3)	0,014	-	GC-PP	2,23	0,026
	RR: 0,86 (1,93)						
	PP: 6,71 (9,55)				RR-PP	2,65	0,008
	SP: 15,46 (24,8)						

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, η^2 : tamaño del efecto, Dif.: diferencias entre grupos, F: F de Snedecor del ANOVA, χ^2 : χ^2 de H de Kruskal-Wallis, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

Comparando la ejecución del quinto y sexto ensayo a través de la prueba de *t de student* para muestras relacionadas se halló un aumento estadísticamente significativo en el tiempo de ejecución del sexto ensayo del Circuito en Estrella en relación con el quinto ensayo en el grupo control y en las formas clínicas PP y SP (Tabla 44). El tamaño del efecto para estos contrastes fue moderado.

En cuanto al número de errores cometidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas comparando la ejecución entre el quinto y el sexto ensayo. No obstante, en el grupo de pacientes con EMPP, se observó un descenso

estadísticamente significativo en el número de errores cometidos en el sexto ensayo respecto al quinto, siendo el tamaño del efecto de esta diferencia moderado.

Tabla 44. Comparación de datos apareados del quinto y sexto ensayo en el Circuito en Estrella para el grupo control y formas clínicas de la EM

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
GC	Tiempo 5: 119,68 (42,13)	2,24 (27)	0,03	0,40
	Tiempo 6: 132,39 (61,45)			
RR	Tiempo 5: 139,76 (69,52)	0,09 (20)	ns	-
	Tiempo 6: 138,81 (50,7)			
PP	Tiempo 5: 152 (53,7)	4,13 (23)	<0,0001	0,65
	Tiempo 6: 183,29 (69,81)			
SP	Tiempo 5: 185 (65,45)	2,84 (12)	0,015	0,63
	Tiempo 6: 213,08 (81,92)			
GC	Errores 5: 3,18 (5,86)	1,29 (27)	ns	-
	Errores 6: 1,79 (3,79)			
RR	Errores 5: 3,29 (10,19)	1,18 (20)	ns	-
	Errores 6: 0,86 (1,93)			
PP	Errores 5: 15,29 (21,24)	2,56 (23)	0,017	0,47
	Errores 6: 6,71 (9,55)			
SP	Errores 5: 17,54 (33,04)	0,33 (12)	ns	-
	Errores 6: 15,46 (24,8)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 42 y 43 se ilustra la evolución en tiempo y errores de la prueba de Circuito en Estrella para cada una de las formas clínicas de la EM y el grupo control.

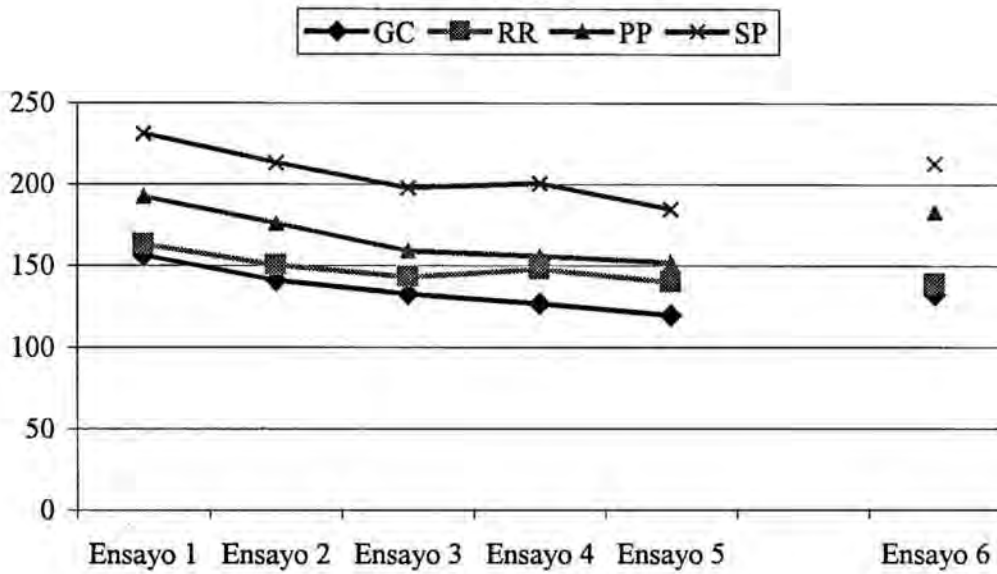


Figura 42: Evolución del tiempo de ejecución en los seis ensayos del Circuito en Estrella para el grupo control y las formas clínicas de la EM.

En la Figura 42 se observa que el grupo de pacientes con EMSP, es el que presenta la ejecución más lenta, aunque las curvas de todos los grupos son bastante similares entre sí.

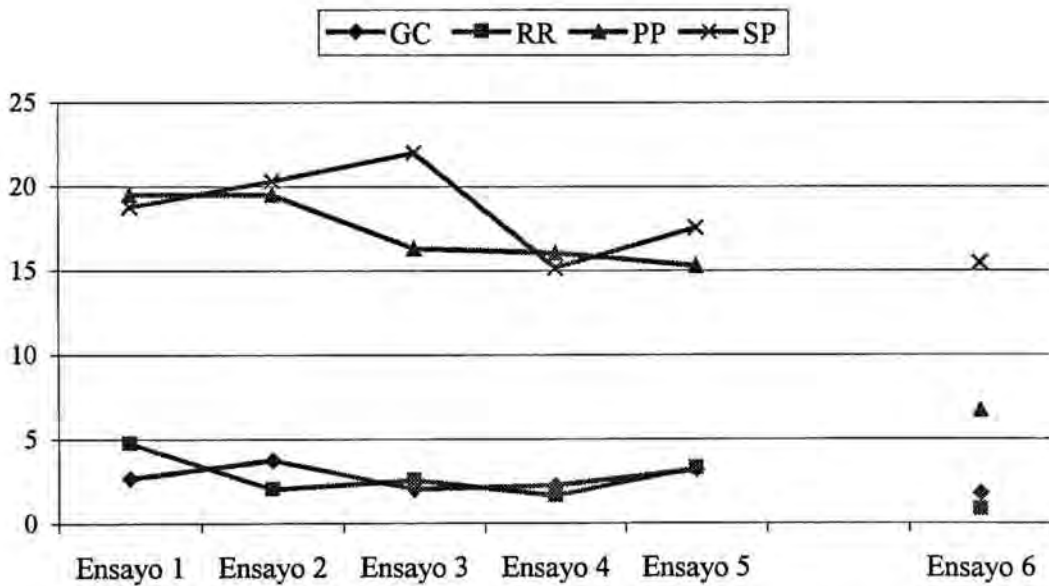


Figura 43: Número de errores en los seis ensayos del Circuito en Estrella para el grupo control y las diferentes formas clínicas de la EM.

En la figura anterior se puede apreciar como los grupos EMPP y EMSP cometen más errores en todos los ensayos de la prueba, aunque en el sexto ensayo el grupo de pacientes con EMPP presenta un descenso considerable del número de errores cometidos en este ensayo.

Laberintos de Porteus

Dado el componente de velocidad motora que requiere esta prueba, en primer lugar se analizaron si existían diferencias en la prueba NHPT entre los cuatro grupos de estudio. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a nivel global utilizando la prueba no paramétrica de H de Kruskal Wallis ($\chi^2 = 59,16$; $p < 0,0001$). Tal como se presenta en la Tabla 45, los contrastes dos a dos realizados mediante la prueba de U de Mann-Whitney, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y las restantes formas clínicas de la EM y entre la forma clínica RR y los pacientes que presentaban un curso clínico PP y SP.

Tabla 45. Contrastes estadísticos entre formas clínicas de la EM y grupo control en la prueba de velocidad motora NHPT

	Media (DT)	Valor estadístico (gl)	Sig.	Dif.	z	Sig.
NHPT	GC: 16,54 (1,17)	$\chi^2 = 59,16$ (3)	<0,0001	GC-RR	2,5	0,012
	RR: 18,47 (2,67)			GC-PP	6,13	<0,0001
	PP: 27,7 (11,11)			GC-SP	5,41	<0,0001
	SP: 33,93 (12,38)			RR-PP	4,39	<0,0001
				RR-SP	4,62	<0,0001

DT: desviación típica, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, Dif: grupos entre los que existe diferencias estadísticamente significativas, z: z de U de Mann-Whitney, χ^2 : χ^2 de H de Kruskal-Wallis, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

Dadas las diferencias observadas en la prueba de velocidad motora NHPT, se tomó ésta como covariable para analizar si existían diferencias entre los cuatro grupos de estudio en el tiempo de ejecución del primer y quinto ensayo de la prueba de Laberintos de Porteus. El análisis de covarianza no mostró diferencias entre los grupos en ninguno de los dos ensayos.

En cuanto a los errores para el primer y quinto ensayo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los contrastes para muestras relacionadas comparando la ejecución en el tiempo de ejecución entre el primer y quinto ensayo para las diferentes formas de la EM y el grupo control mostraron diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos. En el quinto ensayo, todos los grupos realizaron la prueba más rápidamente. En cuanto a los errores, los datos mostraron que todas las formas clínicas realizaban significativamente menos errores en el quinto ensayo respecto al primero. El tamaño del efecto de los contrastes significativos fue moderado. No obstante, cabe remarcar que la variabilidad intragrupo es grande, tal como se puede observar a partir de las desviaciones típicas para cada uno de los ensayos (Tabla 46).

Tabla 46. Comparación del primer y quinto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en controles y las formas clínicas de la EM

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Tiempo 1: 34,29 (21,90)	4,11 (27)	<0,001	0,62
	Tiempo 5: 20,93 (17,88)			
RR	Tiempo 1: 45,52 (27,01)	4,08 (20)	<0,001	0,67
	Tiempo 5: 22,90 (14,63)			
PP	Tiempo 1: 57,48 (32,19)	4,71 (26)	<0,001	0,68
	Tiempo 5: 32,11 (16,14)			
SP	Tiempo 1: 86,6 (58,4)	3,83 (14)	0,001	0,71
	Tiempo 5: 42,4 (25,44)			
GC	Errores 1: 0,75 (1,04)	1,67 (27)	ns	-
	Errores 5: 0,39 (0,74)			
RR	Errores 1: 1,0 (0,95)	2,28 (20)	0,02	0,61
	Errores 5: 0,38 (0,80)			
PP	Errores 1: 0,70 (0,78)	2,27 (26)	0,01	0,41
	Errores 5: 0,30 (0,54)			
SP	Errores 1: 1,07 (1,10)	2,64 (14)	0,009	0,58
	Errores 5: 0,40 (0,51)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

Se procedió a realizar un análisis de la covariancia para la variable tiempo de ejecución del sexto ensayo en el Laberinto de Porteus, pero en este caso no se cumplieron las condiciones de aplicación de la homogeneidad de variancias. Como consecuencia, se intentó corregir la distribución de ésta variable para cada uno de los grupos, a partir de la aplicación de la ecuación de regresión lineal, dada la relación con la distribución de la velocidad motora. De este modo, se intentó eliminar la variación debida a la velocidad motora. En ningún caso el análisis de regresión fue significativo, por lo que finalmente se analizó la puntuación directa de la variable tiempo de ejecución en el sexto ensayo. A nivel global se hallaron diferencias estadísticamente significativas utilizando la prueba de H de Kruskal-Wallis ($\chi^2=21,23$; $p < 0,0001$). Los contrastes dos a dos utilizando la prueba de U de Mann-Whitney mostraron diferencias entre el grupo control y las restantes formas clínicas de la EM (Tabla 47).

En cuanto a los errores en el sexto ensayo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas a nivel global entre los cuatro grupos.

Tabla 47. Contrastes estadísticos entre el grupo control y formas clínicas de la EM para la variable tiempo de ejecución en el sexto ensayo del Laberinto de Porteus

Media (DT)	z	Sig.
GC: 27,93 (25,7)	2,34	0,019
RR: 32,67 (15,40)		
GC: 27,93 (25,7)	3,87	<0,0001
PP: 46,67 (38,19)		
GC: 27,93 (25,7)	3,64	<0,0001
SP: 65,47 (57,32)		

DT: desviación típica, z: z de U de Mann-Whitney, Sig.: grado de significación, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva.

Respecto a los análisis realizados comparando el rendimiento entre el quinto y sexto ensayo se observó un aumento significativo del tiempo de ejecución en el

sexto ensayo en todos los grupos menos en el grupo de pacientes con forma SP. En cuanto a los errores, no se hallaron cambios significativos entre los dos ensayos en ninguno de los grupos (Tabla 48).

Tabla 48. Comparación del quinto y sexto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en controles y formas clínicas de la EM

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
GC	Tiempo 5: 20,93 (17,88)	2,82 (27)	0,009	0,48
	Tiempo 6: 27,93 (25,70)			
RR	Tiempo 5: 22,90 (14,63)	3,44 (20)	0,003	0,61
	Tiempo 6: 32,67 (15,40)			
PP	Tiempo 5: 32,11 (16,14)	2,22 (26)	0,035	0,40
	Tiempo 6: 46,67 (38,19)			
SP	Tiempo 5: 42,4 (25,44)	1,84 (14)	ns	-
	Tiempo 6: 65,47 (57,32)			
GC	Errores 5: 0,39 (0,74)	1,09 (27)	ns	-
	Errores 6: 0,57 (0,84)			
RR	Errores 5: 0,38 (0,80)	1,8 (20)	ns	-
	Errores 6: 0,86 (0,91)			
PP	Errores 5: 0,30 (0,54)	1,22 (26)	ns	-
	Errores 6: 0,48 (0,75)			
SP	Errores 5: 0,40 (0,51)	1,46 (14)	ns	-
	Errores 6: 0,67 (0,82)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, GC: Grupo Control, RR: Remitente Recurrente, PP: Primariamente Progresiva, SP: Secundariamente Progresiva, ns: no significativo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 44 y 45 se presenta la evolución de la ejecución en tiempo y errores en los seis ensayos de la prueba de Laberintos de Porteus para las formas de EM y el grupo control. En la Figura 44 se puede apreciar que el grupo de pacientes

con EMSP es más lento en ejecutar todos los ensayos respecto a los otros grupos, aunque las curvas de rendimiento entre los cuatro grupos son bastante similares.

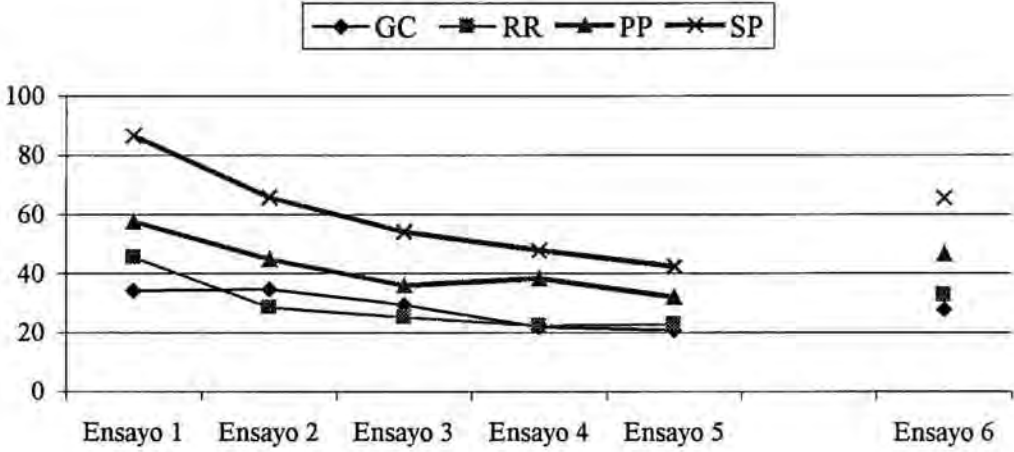


Figura 44: Rendimiento en tiempo en ejecutar los seis ensayos del Laberinto de Porteus para las formas clínicas de la EM y el grupo control.

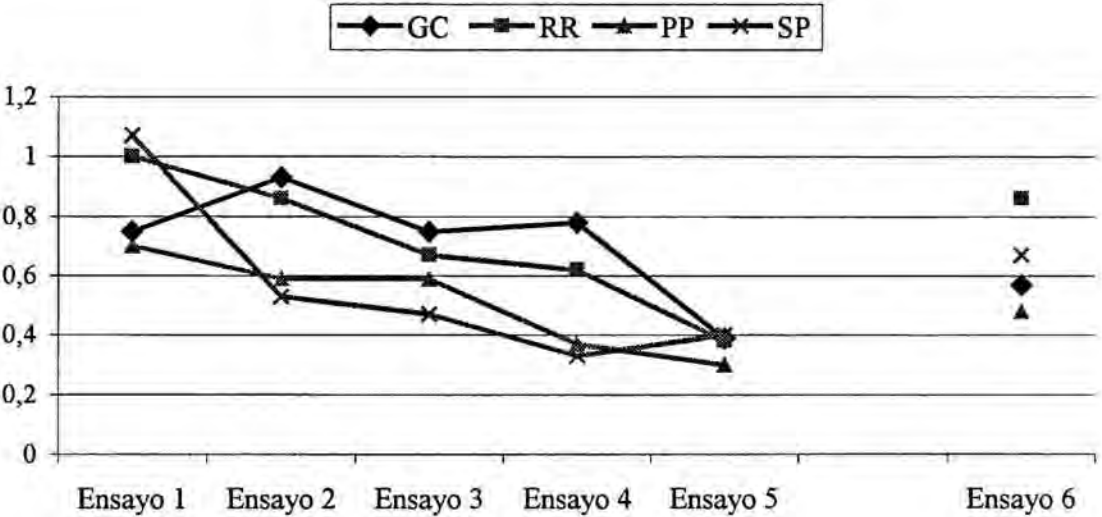


Figura 45: Número de errores cometidos en los seis ensayos del Laberinto de Porteus para las formas clínicas de la EM y el grupo control.

En la Figura 45 se muestra como hasta el cuarto ensayo los grupos son dispares en cuanto al número de errores, aunque en el quinto ensayo todos los grupos convergen en un rendimiento muy similar, no obstante, en el sexto ensayo de nuevo existe un aumento del número de errores cometidos.

Porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en las diferentes formas clínicas de la EM

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para calcular el porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental de la muestra global de pacientes con EM, se calculó el porcentaje para cada una de las formas clínicas. Un 23,8% de los pacientes con EMRR (5/21) presentaron alteración en el aprendizaje procedimental, en tanto que los pacientes con EMPP obtuvieron un rendimiento que fue clasificado como alteración en un 44,4% (12/27) de los casos. Los pacientes con EMSP presentaron alteración en un porcentaje similar, siendo la ejecución de un 46,7% (7/15) de la muestra clasificada como alterada. En la Figura 46 se muestran los porcentajes para cada una de las formas clínicas.

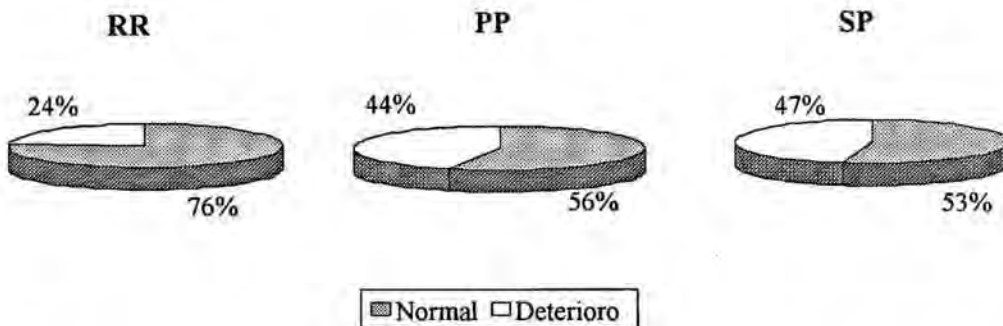


Figura 46: Porcentaje de alteración en aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en las diferentes formas clínicas de la EM.

De nuevo, volvió a calcularse el porcentaje de alteración sin tener en cuenta las variables que valoraban tiempo de ejecución, el porcentaje se mantuvo igual para las formas RR y PP, no obstante un paciente más con EMSP fue clasificado como alterado (53,3%, 8/15).

IV.5. COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON EM CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA EN EL RENDIMIENTO DE APRENDIZAJE DE HABILIDADES COGNITIVAS Y SENSORIOMOTORAS

En el presente apartado se comparará el rendimiento en las pruebas de aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras entre los pacientes con EM que presentan alteración cognitiva y aquellos pacientes con EM cuyo rendimiento en las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas es similar al del grupo control. El objetivo de estas comparaciones es el de conocer si el hecho de presentar alteración cognitiva en estas funciones afecta al rendimiento en el aprendizaje de habilidades.

La clasificación de los pacientes con EM que presentaban o no alteración cognitiva, se realizó en función de la media y DT del grupo control. De esta forma, para cada una de las variables de las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas, se asignó un 1, cuando el rendimiento del paciente era inferior a una DT respecto a la media y DT del grupo control y un 2, cuando el rendimiento del sujeto estaba por debajo de dos DT.

Una vez se hubo calculado el rendimiento de los pacientes en cada una de las variables que componían las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas, se realizó el sumatorio de todas ellas, obteniendo una puntuación global.

Se consideró que un paciente con EM presentaba alteración cognitiva cuando la puntuación obtenida era igual o superior al valor que correspondía al percentil 95 del grupo control. El valor del percentil 95 del grupo control fue de 13 puntos, por lo que los pacientes con EM fueron clasificados como pacientes con alteración cognitiva cuando obtenían una puntuación igual o superior a 13 puntos. Aquellos pacientes que obtuvieron una puntuación inferior a 13 puntos fueron clasificados como pacientes sin alteración cognitiva. En la Figura 47 se muestra el porcentaje de los pacientes con EM clasificados con o sin alteración cognitiva. Cabe destacar que 5 de los pacientes con EM no fueron clasificados en ninguno de los dos grupos dado que no se les administró algunas de las pruebas, y por lo tanto no pudo calcularse una puntuación total.

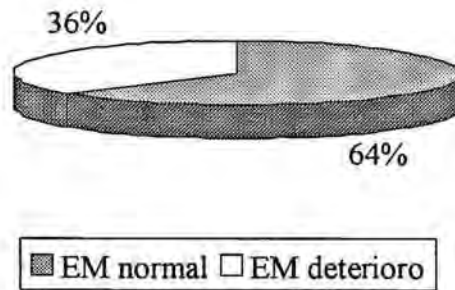


Figura 47: Porcentaje de pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

37 pacientes (63,8%) del total de la muestra de 58 pacientes con EM no presentaban alteración cognitiva, en tanto que 21 pacientes (36,2%) obtuvieron una puntuación igual o superior al percentil 95 del grupo control, por lo que fueron clasificados como pacientes con alteración cognitiva. En la Tabla 49 se muestra la mediana y rango de las puntuaciones para los dos grupos.

Tabla 49. Mediana y rango de pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

	Mediana	Rango*
EM normal	5	0-11
EM deterioro	16	13-25

* Los valores posibles de la escala de la variable oscilaban entre 0 y 38 puntos.

En cuanto a las diferentes formas de la EM, 15 pacientes con EMRR (71,4%) fueron clasificados como pacientes sin alteración cognitiva mientras que 6 pacientes con EMRR (28,6%), obtuvieron una puntuación que los asignó a la categoría de pacientes con alteración cognitiva. En la forma PP, 14 pacientes (56%) presentaron una puntuación normal, mientras que 11 (44%) fueron clasificados como pacientes que presentaban alteración cognitiva. De los pacientes con curso SP, 8 (66,7%) obtuvieron un valor que los clasificó como pacientes sin alteración cognitiva, en tanto que 4 pacientes (33,3%) fueron asignados al grupo de pacientes con alteración

cognitiva. En la Figura 48 se muestran los porcentajes para cada una de las formas clínicas de la EM.

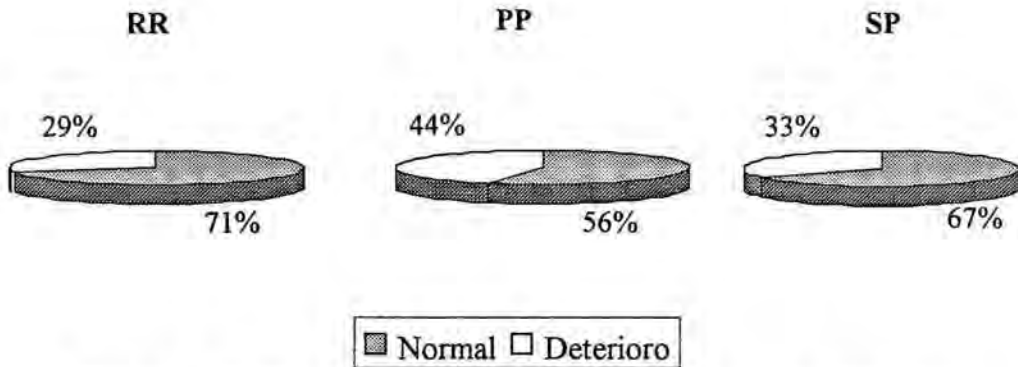


Figura 48: Clasificación de las tres formas clínicas de la EM en pacientes con y sin alteración cognitiva.

IV.5.1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con EM en cuanto a la proporción de hombres y mujeres ni en cuanto a la dominancia manual. Si se hallaron diferencias significativas en la variable actividad laboral ($\chi^2 = 6,84$; $p = 0,009$; $T^2 = 0,12$), aunque el valor del tamaño del efecto fue bajo. Los pacientes que presentaban un rendimiento similar al del grupo control fueron los que se encontraban mayoritariamente en activo. El análisis de comparación de medias para muestras independientes reveló que los pacientes con EM sin alteración cognitiva eran significativamente más jóvenes ($t = 2,07$; $p = 0,043$; $\eta^2 = 0,27$) y presentaban más años de escolarización ($t = 2,52$; $p = 0,015$; $\eta^2 = 0,32$) que los pacientes con EM con alteración cognitiva.

En cuanto a las variables clínicas, no se observó diferencias entre los dos grupos para ninguna de las variables.

En la Tabla 50, se presentan los descriptivos de las variables sociodemográficas y clínicas de ambos grupos.

Tabla 50. Características sociodemográficas y clínicas según la forma de evolución para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

	EM Normal (n = 37)	EM Deterioro (n = 21)
Sexo	13/24	10/11
(Hombre/Mujer)	(35,1% - 64,9%)	(47,6% - 52,4%)
Edad (años)	43,11 (9,26) [30 - 62] *	48,10 (7,96) [31 - 61] *
Escolaridad (años)	12,92 (3,84) [8 - 21] *	10,48 (2,94) [7 - 17] *
Situación laboral	18/19	3/18
(activo/no activo)	(48,6% - 51,4%)	(14,3% - 85,7%)
Dominancia manual	35/2	20/1
(dcha./izqda.)	(94,6% - 5,4%)	(95,2% - 4,8%)
EDSS	4,09 (1,84) [1 - 7] *	4,78 (1,44) [2 - 7] *
Años desde el diagnóstico	5,54 (4,2) [1 - 15] *	7,24 (7,35) [1 - 30] *
Años desde el 1 ^{er} síntoma	12,51 (7,86) [2 - 33] *	15,48 (11,22) [2 - 44] *
Edad 1 ^{er} síntoma	31,27 (9,93) [17 - 52] *	33,61 (10,41) [15 - 51] *

*Media (desviación típica) [Rango]

IV.5.2. Características de los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en estado de ánimo y fatiga

Tal como se muestra en la Tabla 51, los pacientes con EM que presentaban alteración cognitiva mostraron una puntuación estadísticamente superior en el cuestionario de depresión BDI, pudiendo ser considerada esta puntuación como indicadora de depresión leve. Del mismo modo, en los cuestionarios de ansiedad estado y rasgo, los pacientes con alteración cognitiva obtuvieron una puntuación promedio significativamente más elevada. El nivel de fatiga, valorado a través de la Escala de Gravedad de Fatiga, fue igualmente superior para los pacientes con alteración cognitiva. El valor del tamaño del efecto para estos contrastes fue moderado.

Tabla 51. Contrastes estadísticos entre los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en las variables de estado de ánimo y fatiga

Prueba	Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig.	r
BDI	EM normal	9,09 (6,40)	2,14 (56)	0,037	0,28
	EM Deterioro	13,38 (8,28)			
STAI-E	EM normal	14,25 (7,86)	2,75 (56)	0,008	0,34
	EM Deterioro	20,95 (9,8)			
STAI-R	EM normal	20,48 (10,06)	2,54 (56)	0,014	0,32
	EM Deterioro	27,86 (10,83)			
EGF	EM normal	43,03 (10,52)	2,59 (56)	0,012	0,33
	EM Deterioro	50,24 (9,21)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras independientes, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, EM normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva, BDI: Cuestionario de Depresión de Beck, STAI-E: Cuestionario de Ansiedad Estado, STAI-R: Cuestionario de Ansiedad-Rasgo, EGF: Escala de Gravedad de Fatiga.

IV.5.3. Rendimiento en las pruebas de aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

Con el fin de analizar si el rendimiento en el aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades cognitivas y sensoriomotoras era diferente entre los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva, se comparó el rendimiento entre estos dos grupos para cada una de las tres pruebas procedimentales (Torre de Hanoi, Laberintos de Porteus y Circuito en Estrella), en el primer, quinto y sexto ensayo. En los dos grupos se analizó si mejoraban la ejecución de la tarea después de cinco ensayos consecutivos comparando la ejecución del primer y quinto ensayo. Posteriormente se analizó si los dos grupos eran capaces de retener la habilidad aprendida una semana más tarde, comparando la ejecución entre el quinto y el sexto ensayo.

Dado que entre el grupo de pacientes con EM, existían diferencias en edad, y años de escolarización, entre aquellos que presentaban alteración cognitiva y aquellos que rendían dentro del rango de la normalidad respecto al grupo control

seleccionado, se realizó en los casos que fue posible un análisis de la covariancia, tomando como covariables la edad de los pacientes y los años de escolarización, con el fin de comparar la ejecución entre ambos grupos en cada una de las variables de las pruebas procedimentales. Cuando las condiciones de aplicación del análisis de la covariancia no se cumplieron se intentó realizar una corrección del efecto de las variables edad y años de escolarización mediante el procedimiento del análisis de regresión lineal. En el caso que el modelo resultara válido, se procedió a corregir la variable a partir del coeficiente de regresión de las variables independientes.

Torre de Hanoi (TH)

El análisis de la covariancia para el primer y quinto ensayo en las variables tiempo y número de movimientos no mostraron diferencias en el primer y quinto ensayo entre los dos grupos. Las condiciones de aplicación del análisis de la covariancia no se cumplieron para la variable error del primer y quinto ensayo, por lo que se intentó realizar una corrección a partir del análisis de la regresión lineal siguiendo el procedimiento de introducir las variables independientes, edad y años de escolarización, en un solo paso para cada uno de los grupos. El análisis de regresión no resultó estadísticamente significativo para ninguno de los dos grupos, por lo que finalmente se realizó la comparación sin tener en cuenta estas dos variables. El análisis de U de Mann-Whitney para la variable error de estos dos ensayos fue estadísticamente significativo (primer ensayo: $z = 2,04$; $p = 0,041$; quinto ensayo: $z = 3,24$; $p = 0,001$), siendo el grupo de pacientes con EM que presentaban alteración cognitiva los que cometieron significativamente más errores en ambos ensayos.

El análisis de datos para muestras relacionadas, comparando la ejecución entre el primer y quinto ensayo, reveló que ambos grupos mejoraban significativamente el rendimiento en el quinto ensayo realizando la prueba más rápidamente y cometiendo menos errores. En cuanto al número de movimientos realizados para solucionar la prueba, sólo se halló diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que presentaban un rendimiento similar al del grupo control, en tanto que los pacientes con EM con alteración cognitiva no

mostraron un aprendizaje claro, comparando la ejecución entre el primer y quinto ensayo (Tabla 52).

El tamaño del efecto para los contrastes estadísticamente significativos fue moderado.

Tabla 52. Contrastes estadísticos para el primer y quinto ensayo en la TH en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
EM normal	Mov. 1: 31,59 (12,13)	2,94 (36)	0,003	0,44
	Mov. 5: 24,57 (8,68)			
EM Deterioro	Mov. 1: 27,86 (11,31)	0,36 (20)	ns	-
	Mov. 5: 26,86 (11,51)			
EM normal	Tiempo 1: 162,16 (142,56)	3,989(36)	<0,0001	0,55
	Tiempo 5: 76,41 (110,33)			
EM Deterioro	Tiempo. 1: 191,81 (175,44)	2,91 (20)	0,004	0,54
	Tiempo 5: 112,71 (95,64)			
EM normal	Errores 1: 1 (1,29)	4,62 (36)	<0,0001	0,61
	Errores 5: 0,002 (0,16)			
EM Deterioro	Errores 1: 2,90 (3,74)	3,31 (20)	0,001	0,59
	Errores 5: 0,57 (1,16)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: grado de significación, r: tamaño del efecto, EM normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva, ns: no significativo, Mov. 1: número de movimientos realizados en el primer ensayo, Mov. 5: número de movimientos realizados en el quinto ensayo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

Con respecto al ensayo realizado al cabo de una semana (sexto ensayo), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al tiempo en ejecutar la prueba, número de movimientos y errores.

Al comparar el rendimiento del sexto ensayo con el quinto, el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva, no presentó cambios en cuanto al tiempo de ejecución y errores, aunque se observó un aumento estadísticamente significativo del número de movimientos ejecutados en el sexto ensayo respecto al quinto, siendo el valor del tamaño del efecto para este contraste moderado (Mov. 5: 24,27 (8,68);

Mov. 6: 30,62 (13,76); $t = 2,55$; $p = 0,015$; $r = 0,39$). Los datos no mostraron cambios para ninguna de estas variables en el grupo de pacientes con alteración cognitiva. En las Figuras 49, 50 y 51 se muestra cual es la evolución en el rendimiento en los seis ensayos de la TH para los dos grupos de pacientes en las variables movimientos, tiempo y errores.

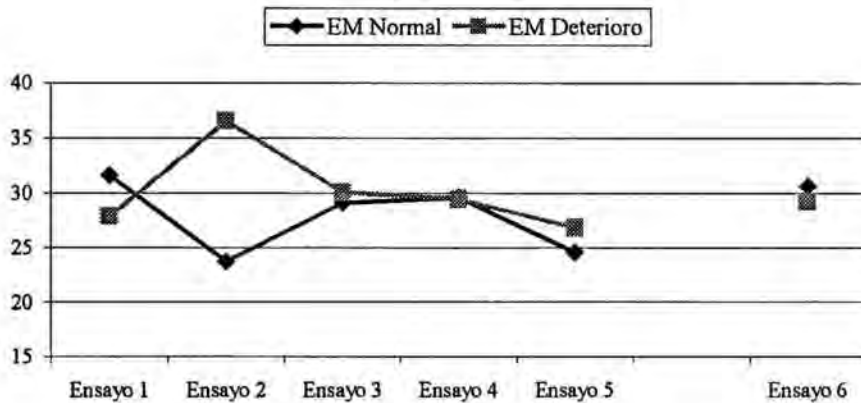


Figura 49: Movimientos en la TH en los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

Tal como puede observarse en la figura anterior, el número de movimientos para los pacientes con EM con alteración cognitiva es similar en el primer y quinto ensayo de la prueba, en tanto que se observa una ligera disminución en el quinto ensayo en el grupo de pacientes sin alteración cognitiva. En el recuerdo a largo plazo, ambos grupos de pacientes ejecutan de manera similar que en la línea base.

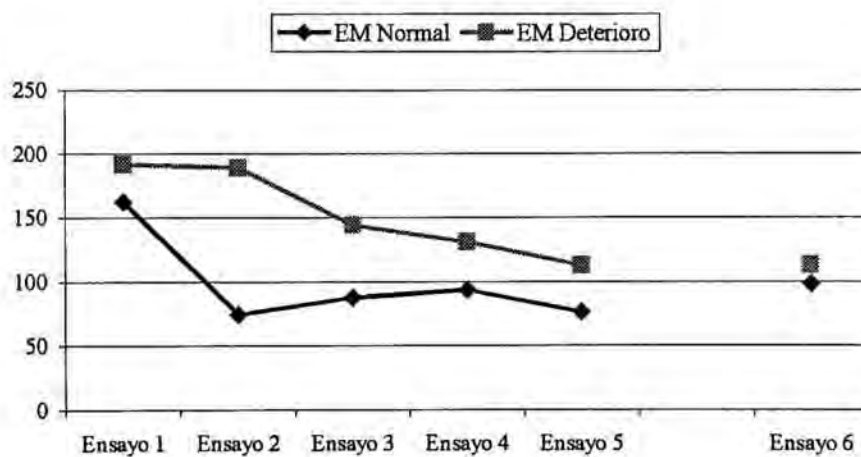


Figura 50: Tiempo en ejecutar la TH en los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

En la Figura 50 se puede apreciar como los pacientes con EM con alteración cognitiva tienen una ejecución más lenta en todos los ensayos en relación con los pacientes con EM sin alteración cognitiva, aunque para cada repetición de la prueba la ejecución es más rápida.

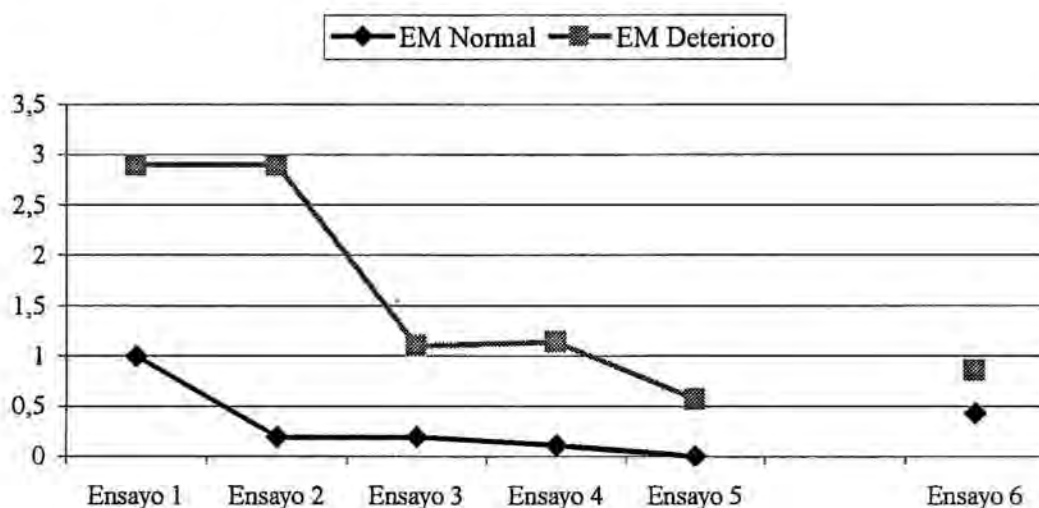


Figura 51: Errores en la TH en los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

Tal como se muestra en la Figura 51 los pacientes con EM con alteración cognitiva cometen más errores en cada uno de los ensayos, aunque para cada uno de ellos la ejecución es más precisa.

Circuito en Estrella

Se realizó un análisis de la covariancia, tomando como covariables la edad y los años de escolaridad, con el fin de conocer si existían diferencias entre los dos grupos de estudio en el tiempo de ejecución del Circuito en Estrella cuando los pacientes habían de realizar la prueba siguiendo la dirección de las flechas del teclado. Las condiciones de aplicación del análisis de la covariancia no se cumplieron por lo que se realizó un análisis de regresión para cada uno de los grupos, con el objetivo de corregir el efecto de estas dos variables. El modelo fue válido para

el grupo de pacientes sin alteración cognitiva, pero no para aquellos que presentaban alteración cognitiva. De esta manera, las puntuaciones de la variable tiempo de ejecución fueron corregidas en el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva, a partir del coeficiente de regresión de cada una de las variables independientes. En la Tabla 53 se presentan los resultados del análisis de regresión y el valor de los coeficientes de las dos variables independientes. Una vez corregida la variable, se realizó un análisis de comparación de medias entre el grupo de pacientes EM con alteración cognitiva y el grupo de pacientes sin alteración cognitiva. El resultado de éste análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los dos grupos (EM normal: media= 130,23; DT= 38,27; EM deterioro: media=146,11; DT= 61,81) siendo el rendimiento entre los dos grupos comparable.

Tabla 53. Análisis de regresión en el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva entre la variable tiempo de ejecución del Circuito en Estrella y las variables edad y años de escolarización

R ²	F (gl)	Sig.	Variables	B	t	Sig.
0,436	12,36 (2,32)	<0,0001	Edad	3,221	4,08	<0,0001
			Escolarización	-6,842	3,74	0,001

R²: Coeficiente de determinación, Sig.: nivel de significación, B: coeficiente de regresión.

En cuanto al número de errores cometidos en el ensayo en que los sujetos seguían la dirección de las flechas, tampoco se cumplieron las condiciones de aplicación del análisis de la covariancia, por lo que se intentó corregir la variable a través del análisis de regresión lineal. En este caso, el análisis de regresión no resultó ser estadísticamente significativo para ninguno de los dos grupos, por lo que se realizó la comparación entre los dos grupos sin tener en cuenta la edad y los años de escolarización. El análisis de U de Mann-Whitney mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en esta variable ($z= 3,21$; $p= 0,001$), siendo el grupo de pacientes con alteración cognitiva, los que presentaban un mayor número de errores en este ensayo.

En el análisis de covariancia para la variable tiempo de ejecución del primer ensayo en el que la dirección de las flechas estaba invertida, no se cumplieron las condiciones de aplicación por lo que se corrigió la variable mediante la aplicación de

los coeficientes de regresión de las variables edad y años de escolarización. El modelo de regresión fue estadísticamente significativo para el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva. Los valores de los coeficientes de regresión así como los resultados del análisis de regresión se presentan en la Tabla 54. Una vez aplicada la corrección a la variable, el análisis de comparación de medias mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo el grupo de pacientes con alteración cognitiva los que presentaban una ejecución más lenta ($z= 3,21$; $p= 0,001$; EM normal: media= 168,04; DT= 53,94; EM deterioro: media= 222,72; DT= 84,59).

Tabla 54. Análisis de regresión en el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva entre la variable tiempo de ejecución del primer ensayo del Circuito en Estrella y las variables edad y años de escolarización

R ²	F (gl)	Sig.	Variables	B	t	Sig.
0,31	7,17 (2,32)	0,003	Edad	3,407	3,06	0,004
			Escolarización	-7,477	-2,9	0,007

R²: Coeficiente de determinación, Sig.: nivel de significación, B: coeficiente de regresión.

En la variable tiempo en ejecutar la prueba del quinto ensayo, el análisis de covariancia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En cuanto al número de errores para el primer y quinto ensayo, en ninguno de ellos se cumplió la condición de homocedasticidad del análisis de la covariancia y cuando se intentó corregir estas variables a través del método de los coeficientes de regresión, el modelo no fue válido para ninguno de los grupos. De este modo, el rendimiento de ambos grupos fue comparado sin tener en cuenta el efecto de edad y años de escolarización. El análisis a través de la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos ensayos entre los dos grupos. Tal como se puede observar en la Tabla 55, los pacientes con EM que presentaban alteración cognitiva, cometieron más errores en ambos ensayos.

Tabla 55. Comparación entre pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en los errores cometidos en la ejecución del primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella

	Media (DT)	Valor estadístico	Sig.
Errores 1	EM Normal: 1,09 (8,86)	z: 4,15	<0,0001
	EM Deterioro: 35 (38,07)		
Errores 5	EM Normal: 3,20 (7,82)	z: 2,96	0,003
	EM Deterioro: 27,06 (32,91)		

DT: desviación típica, z: z de U de Mann-Whitney, Sig.: nivel de significación. EM Normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva.

Los contrastes para muestras relacionadas comparando la ejecución del primer y quinto ensayo, mostraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de pacientes en el tiempo de ejecución entre estos dos ensayos. Tal como se presenta en la Tabla 56, el tiempo de ejecución para el quinto ensayo fue menor respecto al primero para los dos grupos. El valor del tamaño del efecto en ambos grupos fue alto. No obstante, los datos no mostraron cambios estadísticamente significativos en el número de errores cometidos comparando el primer y quinto ensayo para ninguno de los dos grupos.

Tabla 56. Contrastes estadísticos en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva entre el primer y quinto ensayo del Circuito en Estrella

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
EM Normal	Tiempo 1: 171,09 (64,93)	7,3 (34)	<0,0001	0,78
	Tiempo 5: 137,49 (55,6)			
EM Deterioro	Tiempo 1: 222,72 (84,59)	3,6 (17)	0,002	0,66
	Tiempo 5: 183,22 (70,68)			
EM Normal	Errores 1: 4,09 (8,96)	0,75 (34)	ns	-
	Errores 5: 3,20 (7,82)			
EM Deterioro	Errores 1: 35 (38,07)	1,84 (17)	ns	-
	Errores 5: 27,06 (32,91)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, EM Normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva, ns: no significativo, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

En cuanto al sexto ensayo realizado al cabo de una semana, el análisis de la covariancia para la variable tiempo de ejecución no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes. Por lo que respecta al número de errores cometidos en este ensayo, no se cumplieron las condiciones de aplicación del análisis de la covariancia, por lo que se intentó aplicar la corrección a través del método de los coeficientes de regresión. El modelo de regresión no fue válido para ninguno de los dos grupos, por lo que el análisis de las diferencias se llevó a cabo sin tener en cuenta el efecto de la edad y años de escolarización. Tal como se observa en la Tabla 57, los pacientes con EM con alteración cognitiva cometieron significativamente más errores en el sexto ensayo realizado al cabo de una semana que aquellos pacientes con EM sin alteración cognitiva.

Tabla 57. Comparación entre pacientes con EM con y sin alteración cognitiva en el tiempo de ejecución y errores en el sexto ensayo del Circuito en Estrella

	Media (DT)	Valor estadístico	Sig.
Tiempo	EM Normal: 155,66 (65,37) EM Deterioro: 197,44 (79,37)	F: 0,022	ns
Errores	EM Normal: 3,86 (10,66) EM Deterioro: 12,11 (19,15)	z: 2,38	0,017

DT: desviación típica, F: F del análisis de la covariancia, Sig.: nivel de significación, ns: no significativo, EM Normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva.

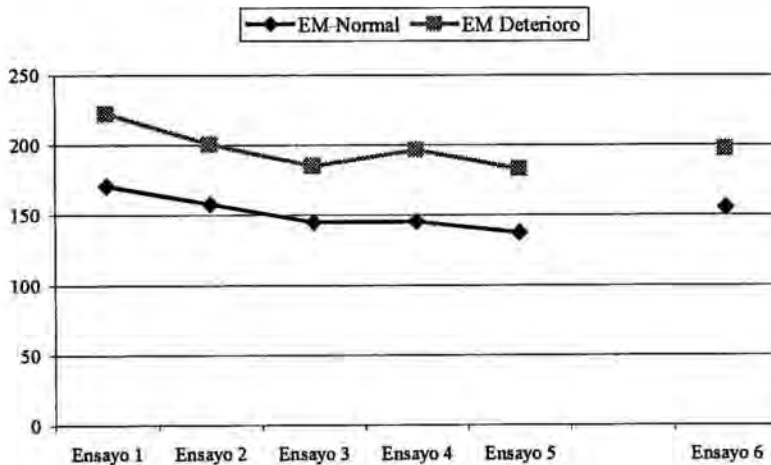
Al comparar el rendimiento entre el quinto y el sexto ensayo, ambos grupos presentaron un aumento en el tiempo de ejecución del sexto ensayo, pero en el grupo de pacientes con alteración cognitiva este aumento fue estadísticamente significativo. En cuanto a los errores, en el grupo de pacientes con EM con alteración cognitiva se produjo una reducción significativa del número de errores cometidos en el sexto ensayo respecto al quinto, mientras que en el grupo de pacientes sin alteración cognitiva los errores permanecieron prácticamente iguales (Tabla 58).

Tabla 58. Comparación del quinto y sexto ensayo del Circuito en Estrella en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig.	r
EM Normal	Tiempo 5: 137,49 (55,6)	4,16 (34)	<0,0001	0,58
	Tiempo 6: 155,66 (65,37)			
EM Deterioro	Tiempo 5: 183,22 (70,68)	0,92 (17)	ns	-
	Tiempo 6: 197,44 (79,37)			
EM Normal	Errores 5: 3,20 (7,82)	0,32 (34)	ns	-
	Errores 6: 3,86 (10,66)			
EM Deterioro	Errores 5: 27,06 (32,91)	3,29 (17)	0,004	0,62
	Errores 6: 12,11 (19,15)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, EM Normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva, ns: no significativo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 52 y 53 se presenta la evolución en la variable tiempo y errores en el Circuito en Estrella durante los 6 ensayos. Como se puede observar en la figura 52, las curvas de aprendizaje entre los dos grupos son bastante similares, aunque los tiempos en ejecutar la prueba en cada uno de los ensayos son más altos para el grupo de pacientes con EM con alteración cognitiva.

**Figura 52:** Evolución en el tiempo de ejecución del Circuito en Estrella en los 6 ensayos para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

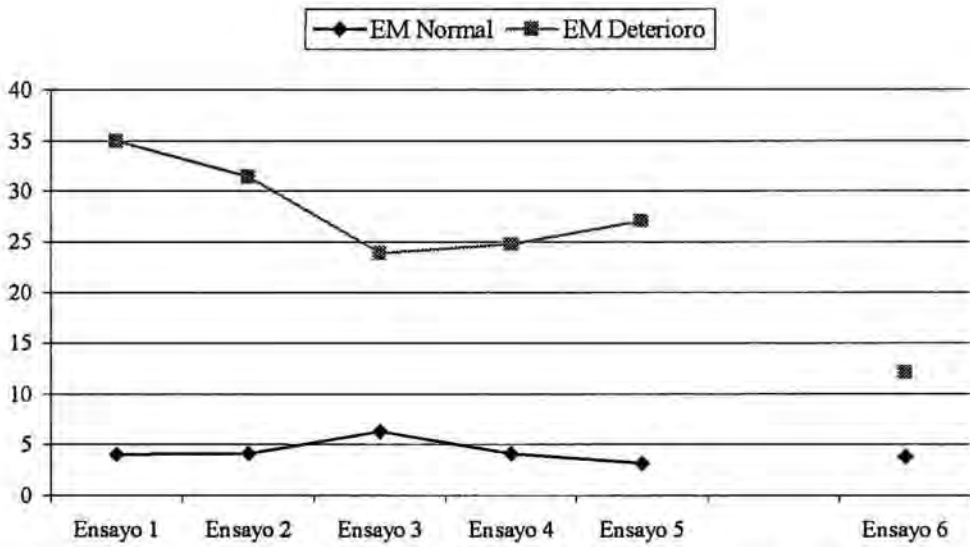


Figura 53: Evolución en el número de errores cometidos en el Circuito en Estrella en los 6 ensayos para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

En la figura anterior, se puede apreciar que los pacientes con EM que presentan alteración cognitiva cometen más errores en cada uno de los ensayos, no obstante se observa una reducción importante de estos en el sexto ensayo.

Laberintos de Porteus

En primer lugar, se realizó un análisis de la covariancia, tomando como covariables la edad y los años de escolarización, con el fin de analizar si existían diferencias entre el grupo de pacientes con EM que presentaba alteración cognitiva y el grupo de pacientes con EM sin alteración cognitiva en la velocidad motora valorada a través de la prueba del Nine Hole Peg Test (NHPT). Los resultados, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes, siendo las medias de ambos grupos bastante similares (EM normal: media= 26,76; DT= 16,91; EM Deterioro: media= 24,53; DT: 7,01). En consecuencia, no se controló esta variable (NHPT) en los análisis posteriores.

Con el fin de analizar si existían diferencias entre los dos grupos de pacientes en el tiempo de ejecución y el número de errores cometidos durante el primer y

quinto ensayo de la prueba de Laberintos de Porteus, se realizó un análisis de la covariancia, tomando como covariables la edad y años de escolarización. Los análisis no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes en el tiempo de ejecución ni en los errores cometidos en ninguno de estos dos ensayos.

Los contrastes para muestras relacionadas comparando la ejecución en tiempo y errores del primer y quinto ensayo para los dos grupos, mostraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de pacientes, observándose una reducción en el tiempo para solucionar la prueba y en el número de errores en el quinto ensayo en relación al primero. El tamaño del efecto para las comparaciones de ambos grupos fue moderado (Tabla 59).

Tabla 59. Comparación del primer y quinto en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (unilateral)	r
EM Normal	Tiempo 1: 58,84 (45,88)	5,21 (36)	<0,0001	0,66
	Tiempo 5: 28,84 (19,30)			
EM Deterioro	Tiempo 1: 63,52 (35,81)	4,08 (20)	<0,0001	0,67
	Tiempo 5: 34,52 (18,67)			
EM Normal	Errores 1: 1,0 (1,03)	3,47 (36)	<0,0001	0,5
	Errores 5: 0,35 (0,54)			
EM Deterioro	Errores 1: 0,90 (0,70)	2,22 (20)	0,019	0,45
	Errores 5: 0,43 (0,81)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, EM normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo.

En el ensayo realizado al cabo de una semana (sexto ensayo), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de ejecución ni en los errores cometidos para ejecutar la prueba entre los dos grupos de pacientes.

Los análisis efectuados comparando el rendimiento entre el quinto y el sexto ensayo muestran en ambos grupos un aumento en el tiempo de ejecución y errores en el sexto ensayo, aunque sólo en el grupo de pacientes sin alteración cognitiva este aumento fue estadísticamente significativo. (Tabla 60).

Tabla 60. Comparación del quinto y sexto ensayo en la prueba de Laberintos de Porteus en pacientes con EM con y sin alteración cognitiva

Sujetos	Media (DT)	t (gl)	Sig. (bilateral)	r
EM normal	Tiempo 5: 28,84 (19,30)	3,08 (36)	0,004	0,46
	Tiempo 6: 43,86 (36,85)			
EM Deterioro	Tiempo 5: 34,52 (18,67)	1,93 (20)	ns	-
	Tiempo 6: 52,24 (48,47)			
EM normal	Errores 5: 0,35 (0,54)	3,00 (36)	0,005	0,45
	Errores 6: 0,81 (0,91)			
EM Deterioro	Errores 5: 0,43 (0,81)	0,22 (20)	ns	-
	Errores 6: 0,48 (0,68)			

DT: desviación típica, t: t-student para muestras relacionadas, gl: grados de libertad, Sig.: nivel de significación, r: tamaño del efecto, EM normal: pacientes con EM sin alteración cognitiva, EM Deterioro: pacientes con EM con alteración cognitiva, ns: no significativo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo.

En las Figuras 54 y 55 se muestra la evolución en el tiempo de ejecución y errores en los seis ensayos en la prueba de Laberintos de Porteus para los dos grupos de pacientes con EM. Tal y como se puede ver en la Figura 54, aunque el tiempo de ejecución siempre es superior en el grupo de pacientes con EM que presentan alteración cognitiva, las curvas de ambos grupos de pacientes son muy similares entre sí.

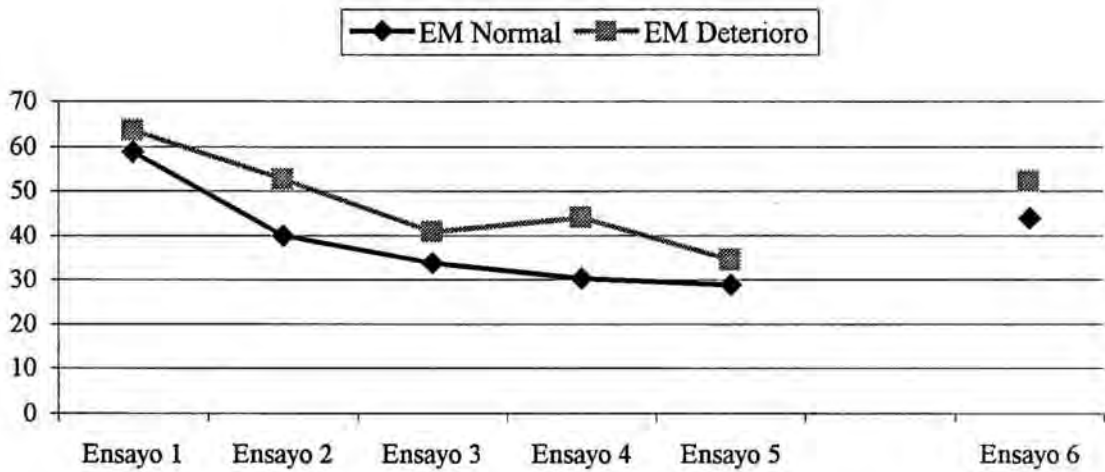


Figura 54: Tiempo de ejecución en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

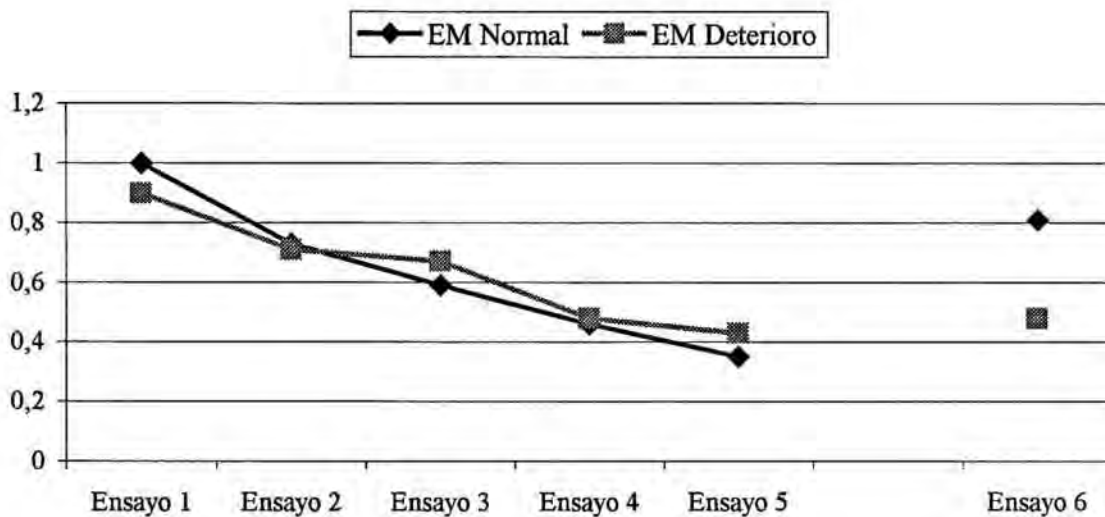


Figura 55: Número de errores cometidos en los seis ensayos de la prueba Laberintos de Porteus para los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva.

Como se observa en la figura anterior, el número de errores para ambos grupos es prácticamente idéntico, no obstante, el número de errores en el sexto ensayo para el grupo de pacientes sin alteración cognitiva es más elevado.

Porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en los pacientes con EM con y sin alteración en memoria declarativa y funciones ejecutivas

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para calcular el porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental de la muestra global de pacientes con EM, se calculó el porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental para aquellos pacientes con alteración en memoria declarativa y funciones ejecutivas. Un 52,4% de los pacientes (11/21) que fueron clasificados como pacientes con alteración en memoria declarativa y funciones ejecutivas, también presentaron alteración en el aprendizaje procedimental, en tanto que un 27% (10/37) de los que no presentaban alteración en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas, presentaron alteración en el aprendizaje procedimental. En la Figura 56 se muestran los porcentajes para ambos grupos.

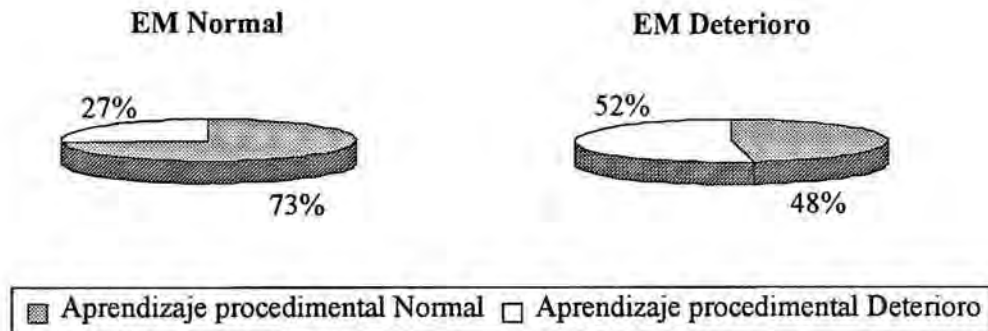


Figura 56: Porcentaje de alteración en aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo en pacientes con y sin alteración en memoria declarativa y funciones ejecutivas.

Cuando se eliminaron las variables de tiempo, para valorar que el porcentaje de alteración no estaba contaminado por la velocidad motora, no se observaron cambios en el grupo de pacientes con alteración en la memoria declarativa y funciones ejecutivas, en cambio dos pacientes clasificados como pacientes cognitivamente preservados fueron clasificados como pacientes con alteración cognitiva en el aprendizaje procedimental (32,4%; 12/37).

IV.6. ESTUDIO SOBRE LAS VARIABLES QUE INCIDEN EN EL APRENDIZAJE Y RECUERDO A LARGO PLAZO DE HABILIDADES COGNITIVAS Y SENSORIOMOTORAS

Con el fin de explorar cuales eran las variables que tenían un efecto en las pruebas que valoraban el aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras en el grupo de pacientes con EM, se ejecutaron tres modelos a partir del procedimiento exploratorio basado en el modelo de regresión. Para cada una de las variables de las pruebas procedimentales (variables dependientes o criterio) se llevaron a cabo los tres modelos propuestos. En cada modelo (Tabla 61) se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo, de fatiga y de rendimiento en pruebas neuropsicológicas como variables independientes (variables predictoras).

Tabla 61. Variables incluidas en cada uno de los modelos de regresión

Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Edad	Edad	Edad
Escolaridad	Escolaridad	Escolaridad
FE (RR, PP, SP)	FE (RR, PP, SP)	FE (RR, PP, SP)
EDSS	EDSS	EDSS
1er síntoma	1er síntoma	1er síntoma
Deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo	AFE
BDI	AFE	AMD
STAI-R	AMD	AMLP
STAI-E	AMLP	BDI
EGF	BDI	STAI-R
	STAI-R	STAI-E
	STAI-E	EGF
	EGF	

FE: Forma de evolución, 1er síntoma: años de evolución desde el primer síntoma, AFE: Alteración en pruebas de funciones ejecutivas, AMD: Alteración en pruebas de Memoria Declarativa, AMLP: Alteración en pruebas de Memoria a Largo Plazo, EGF: Escala de Gravedad de Fatiga.

La diferencia entre estos tres modelos radicó en las variables de rendimiento neuropsicológico. En el primer modelo, se incluyó la variable “deterioro cognitivo” como un indicador de la alteración cognitiva global. Esta variable fue derivada a partir del sumatorio de cada una de las variables en las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas que clasificaba la ejecución de los pacientes, como

dentro de la normalidad, comparado con el grupo control, como un rendimiento inferior a una DT respecto a la media y DT del grupo control o como un rendimiento inferior a dos DT respecto a la media del grupo control. Este modelo fue descartado dado que presentó un bajo nivel de variancia explicada.

En el segundo modelo propuesto, se incluyeron las variables: Deterioro cognitivo, alteración en pruebas de funciones ejecutivas, alteración en pruebas de memoria declarativa y alteración en pruebas de memoria declarativa a largo plazo. La variable deterioro cognitivo se derivó tal como se ha especificado en el párrafo anterior, en tanto que las restantes tres variables, se crearon a partir del sumatorio de la puntuación obtenida en las variables que valoraban cada una de estas funciones (función ejecutiva, memoria declarativa y memoria a largo plazo) y que clasificaban el rendimiento de los pacientes como una ejecución dentro de la normalidad comparado con el grupo control y un rendimiento inferior a una y dos desviaciones típicas respecto al grupo control. Este modelo fue igualmente descartado por la alta colinealidad observada entre los índices de alteración neuropsicológica. Las variables utilizadas para calcular cada uno de estos tres índices de alteración se detallan en la tabla siguiente.

Tabla 62. Variables que utilizaron para la creación de los índices de alteración

Alteración Función Ejecutiva	Alteración Memoria Declarativa	Alteración AMLP
▪ <i>Span</i> SOPT	▪ PAV 1er ensayo	▪ PAV Demora
▪ Semejanzas	▪ PAV ensayos 1-3	▪ SRT Demora
▪ Fluidez fonética	▪ SRT Almacenamiento	▪ FCR porcentaje de recuerdo
▪ Fluidez semántica	▪ SRT Recuperación	
▪ WCST respuestas perseverativas	▪ Dígitos directos	
▪ WCST errores perseverativos	▪ Dígitos inversos	
▪ WCST N° de categorías	▪ RMT (Subtest Caras)	
▪ WCST N° de ensayos para completar la 1ª categoría		

SOPT: Self Ordered Pointing Test, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, PAV: Pares asociados visuales, SRT: Selective Reminding Test, RMT: Recognition Memory Test, FCR: Figura compleja de Rey.

En el tercer modelo, se incluyeron las variables alteración en funciones ejecutivas, alteración en pruebas de memoria declarativa y alteración en pruebas de memoria declarativa a largo plazo. Se descartó el índice de alteración cognitiva global con el fin de evitar la colinealidad entre las variables regresoras. Estas tres variables fueron derivadas tal como se especifica en el apartado anterior. Este modelo fue considerado el más adecuado dado que los coeficientes de determinación, en la mayoría de los casos, indicaban que a partir de la ecuación de regresión, se explicaba una proporción de variancia explicada aceptable y los índices de tolerancia eran altos, lo que mostraba la poca relación que existía entre los distintos regresores.

A continuación se expondrán, los resultados de este tercer modelo para cada una de las variables que componían las pruebas procedimentales administradas.

Torre de Hanoi

En la Tabla 63, se presentan para cada una de las variables de la TH los coeficientes de determinación y el nivel de significación, así como las variables regresoras que obtuvieron una F de Snedecor significativa y el grado de tolerancia asociado a cada una de ellas. El modelo no fue válido para cinco de las variables de esta prueba (Tiempo 5, Tiempo 6, Mov.1, Mov.6 y Errores 6), aunque a nivel descriptivo se anotan aquellas variables regresoras que obtuvieron un nivel de significación inferior a 0,05. Ninguna variable de estado de ánimo y fatiga fue explicativa del modelo, en tanto que se observa que las variables sociodemográficas, tienen un peso poco específico, dado que tan sólo la variable años de escolaridad aparece como variable explicativa en la variable número de movimientos en el sexto ensayo. Las variables clínicas y los índices de alteración cognitiva son las que parecen tener un valor explicativo mayor, siendo los índices de alteración cognitiva los que tienen en general, un peso explicativo más elevado. En cuanto a las variables clínicas, se observa que la forma de evolución y la puntuación en la EDSS, son las que más frecuentemente tienen un valor explicativo significativo en el modelo.

En las variables que valoran los errores cometidos en los diferentes ensayos, los índices de alteración cognitiva presentan un valor explicativo importante, con

valores de tolerancia moderadamente altos. En todos los casos, la alteración de las funciones ejecutivas se presenta como la variable regresora más importante para la explicación del modelo.

Tabla 63. Resultados de la regresión en la prueba de TH

VD	R ²	F*(gl)	p	Variable regresora	F	p<	Tolerancia
Tiempo 1	0,44	3,35 (12, 50)	0,001	FE	11,83	0,005	0,65
				EDSS	15,53	0,001	0,63
				AMLP	11,07	0,005	0,73
Tiempo 5	0,29	1,73 (12, 50)	ns	FE	5,08	0,05	0,75
Tiempo 6	0,18	0,97 (12, 50)	ns	-	-	-	-
Mov. 1	0,092	0,42 (12, 50)	ns	-	-	-	-
Mov. 5	0,34	2,15 (12, 50)	0,03	AMD	6,13	0,025	0,54
				AMLP	12,2	0,001	0,70
Mov. 6	0,29	1,71 (12, 50)	ns	Educación	5,75	0,025	0,80
				EDSS	5,13	0,05	0,63
				AFE	6,23	0,025	0,64
				AMD	4,50	0,05	0,58
Errores 1	0,71	10,42 (12, 50)	0,0001	FE	5,24	0,05	0,45
				EDSS	17,48	0,001	0,50
				AFE	63,57	0,001	0,62
				AMD	25,66	0,001	0,54
				AMLP	9,12	0,005	0,55
Errores 5	0,60	6,44 (12, 50)	0,0001	FE	5,63	0,02	0,33
				1 ^{er} SINT.	14,19	0,001	0,78
				AFE	28,43	0,001	0,68
				AMD	4,52	0,05	0,54
				AMLP	14,99	0,001	0,72
Errores 6	0,31	1,91 (12, 50)	ns	AFE	8,87	0,005	0,63
				AMD	4,36	0,05	0,47
				AMLP	7,54	0,01	0,57

VD: variable dependiente, R²: Coeficiente de determinación, F*: F de Snedecor del modelo general, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, ns: no significativo, F: F de Snedecor de cada uno de los regresores, p<: nivel de significación inferior al indicado, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Mov. 1: número de movimientos realizados en el primer ensayo, Mov. 5: número de movimientos realizados en el quinto ensayo, Mov. 6: número de movimientos realizados en el sexto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo, FE: Forma de Evolución, AMLP: Alteración Memoria a Largo Plazo, AMD: Alteración Memoria Declarativa, AFE: Alteración Funciones Ejecutivas, 1^{er} Sint.: Años de evolución desde el primer síntoma de la enfermedad.

Circuito en Estrella

En la prueba del Circuito en Estrella, tal como se muestra en la Tabla 64, se observa que el modelo propuesto fue válido para todas las variables dependientes, con coeficientes de determinación que presentan un nivel de variancia explicada que oscila entre el 50% y el 62%.

Las variables regresoras sociodemográficas (edad y años de escolaridad) obtuvieron un efecto importante en las variables que valoran tiempo de ejecución y en el número de errores cometidos en el sexto ensayo de esta prueba, siendo la variable edad la que presentó un valor explicativo más elevado.

El efecto de la ansiedad estado, valorado a través del cuestionario STAI-E, mostró un valor explicativo significativo para las variables número de errores cometidos en el primer y quinto ensayo, efecto que desapareció en el sexto ensayo de la prueba. En este último ensayo es el grado de fatiga de los pacientes el que presentó un valor explicativo significativo para el modelo propuesto.

En cuanto a las variables clínicas, se observa, en general, que la forma de evolución tiene un valor explicativo más elevado respecto a las variables puntuación en la EDSS y años de evolución desde el primer síntoma de la enfermedad. En concreto, la variable regresora forma de evolución, parece tener un papel explicativo más importante en el tiempo de ejecución de la prueba.

Los resultados sobre los índices de alteración cognitiva, muestran que son variables importantes para la explicación del modelo. El índice de alteración en memoria declarativa parece tener un peso más elevado que el resto, en el tiempo de ejecución de la prueba, en tanto que en el número de errores cometidos en el primer y quinto ensayo de la prueba, el índice de alteración en funciones frontales parece ser la variable con más poder explicativo. No obstante, en el número de errores cometidos en el sexto ensayo, el índice de alteración en la memoria a largo plazo presenta un valor explicativo más elevado, en tanto que el índice de alteración en funciones frontales no parece tener un poder explicativo significativo en esta variable.

Tabla 64. Resultados de la regresión en la prueba del Circuito en Estrella

VD	R ²	F [*] (gl)	p	Variable regresora	F	p <	Tolerancia
Tiempo 1	0,50	4,23 (12, 50)	0,0001	Edad	5,28	0,05	0,64
				Educación	4,28	0,05	0,84
				FE	12,07	0,001	0,73
				EDSS	4,13	0,05	0,74
				AFE	6,92	0,025	0,65
				AMD	19,96	0,001	0,56
				AMLP	5,22	0,05	0,73
Tiempo 5	0,59	5,99 (12, 50)	0,0001	Edad	7,97	0,01	0,61
				Educación	5,93	0,025	0,80
				FE	10,54	0,005	0,80
				EDSS	5,59	0,025	0,80
				AFE	5,45	0,025	0,55
				AMD	24,55	0,001	0,60
				AMLP	12,06	0,005	0,73
Tiempo 6	0,58	5,88 (12, 50)	0,0001	Edad	19,41	0,001	0,70
				Educación	14,83	0,001	0,85
				FE	14,71	0,001	0,65
				EDSS	4,38	0,05	0,61
				AMD	12,1	0,005	0,69
				AMLP	8,45	0,01	0,81
Errores 1	0,61	6,55 (12, 50)	0,0001	1 ^{er} SINT.	12,69	0,001	0,70
				EDSS	4,89	0,05	0,75
				STAI-E	5,21	0,05	0,46
				AFE	21,04	0,001	0,59
				AMD	14,56	0,001	0,55
Errores 5	0,62	6,88 (12, 50)	0,0001	FE	4,71	0,05	0,66
				1 ^{er} SINT.	17,53	0,001	0,63
				EDSS	6,25	0,025	0,68
				STAI-E	4,66	0,05	0,45
				AFE	19,64	0,001	0,58
				AMD	15,52	0,001	0,58
Errores 6	0,62	7,02 (12, 50)	0,0001	Edad	12,49	0,001	0,55
				Educación	4,97	0,05	0,83
				FE	20,86	0,001	0,67
				1 ^{er} SINT.	5,05	0,05	0,65
				EDSS	16,55	0,001	0,67
				EGF	6,63	0,025	0,82
				AMD	10,06	0,005	0,68
				AMLP	20,35	0,001	0,79

VD: variable dependiente, R²: Coeficiente de determinación, F^{*}: F de Snedecor del modelo general, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, F: F de Snedecor de cada uno de los regresores, p<: nivel de significación inferior al indicado, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo, FE: Forma de Evolución, Educación: Años de escolarización, AMLP: Alteración Memoria a Largo Plazo, AMD: Alteración Memoria Declarativa, AFE: Alteración Funciones Ejecutivas, 1er Sint.: Años de evolución desde el primer sintoma de la enfermedad, EGF: Escala de Gravedad de Fatiga.

Laberintos de Porteus

En la prueba de Laberintos de Porteus, el modelo fue válido para todas las variables menos para el número de errores cometidos en el sexto ensayo, aunque a nivel descriptivo se especifica la variable regresora que obtuvo un nivel de significación inferior a 0,05. Los coeficientes de determinación para las variables con modelos válidos oscilaron entre 0,40 y 0,52 (Tabla 65).

La edad de los pacientes tuvo un efecto importante en el tiempo de ejecución del quinto y sexto ensayo en tanto que la variable años de escolarización, presentó un valor explicativo significativo en el número de errores cometidos en el primer ensayo de la prueba, aunque en los posteriores ensayos no se observó este efecto.

En cuanto al número de errores cometidos en el primer y quinto ensayo, se observa que la ansiedad estado presentó un valor explicativo importante para el modelo propuesto, siendo en el primer ensayo, la variable con un poder explicativo más alto.

Las variables clínicas presentan un efecto importante en el tiempo de ejecución de la prueba, especialmente la variable forma de evolución, en tanto que para las variables que valoran el número de errores, la forma de evolución deja de tener un efecto significativo y es la puntuación en la EDSS y los años de evolución desde el primer síntoma de la enfermedad, las que presentan valores explicativos más elevados.

El índice de alteración en memoria declarativa, es, en general, la variable que presenta un valor explicativo más alto, en tanto que los índices para la alteración en funciones ejecutivas y memoria a largo plazo tienen efectos menores y menos significativos. En la variable número de errores cometidos en el sexto ensayo, en que el modelo no fue válido, la variable regresora que presentó un valor estadísticamente significativo fue el índice de alteración en memoria declarativa.

Los valores de tolerancia para las variables regresoras estadísticamente significativas, son altos, lo que indica la adecuación de incluirlas en el modelo ya que la estimación de los parámetros no queda sesgada por la existencia de colinealidad.

Tabla 65. Resultados de la regresión en la prueba de Laberintos de Porteus

VD	R ²	F (gl)	p	Variable regresora	F	p <	Tolerancia
Tiempo 1	0,46	3,61 (12, 50)	0,001	FE	17,96	0,001	0,77
				EDSS	5,04	0,05	0,72
				AFE	4,98	0,05	0,65
				AMD	18,42	0,001	0,51
				AMLP	7,66	0,01	0,58
Tiempo 5	0,52	4,64 (12, 50)	0,0001	Edad	20,65	0,001	0,68
				FE	18,20	0,001	0,78
				AMD	14,0	0,001	0,68
Tiempo 6	0,51	4,40 (12, 50)	0,0001	Edad	10,6	0,005	0,6
				FE	12,54	0,001	0,57
				1 ^{er} SINT.	5,99	0,01	0,82
				STAI-E	7,0	0,025	0,53
				AFE	4,97	0,05	0,78
				AMD	12,19	0,001	0,64
Errores 1	0,40	2,83 (12, 50)	0,005	Educación	10,20	0,005	0,85
				EDSS	7,29	0,01	0,73
				STAI-E	13,96	0,001	0,45
				AMLP	8,94	0,005	0,80
Errores 5	0,43	3,14 (12, 50)	0,002	1 ^{er} SINT.	7,78	0,01	0,78
				STAI-E	6,85	0,025	0,48
				AMD	8,72	0,005	0,58
Errores 6	0,28	1,67 (12, 50)	ns	AMD	10,36	0,005	0,50

VD: variable dependiente, R²: Coeficiente de determinación, F: F de Snedecor del modelo general, gl: grados de libertad, p: nivel de significación, ns: no significativo, F: F de Snedecor de cada uno de los regresores, p<: nivel de significación inferior al indicado, Tiempo 1: tiempo en resolver la prueba en el primer ensayo, Tiempo 5: tiempo en resolver la prueba en el quinto ensayo, Tiempo 6: tiempo en resolver la prueba en el sexto ensayo, Errores 1: número de errores cometidos en el primer ensayo, Errores 5: número de errores cometidos en el quinto ensayo, Errores 6: número de errores cometidos en el sexto ensayo, FE: Forma de Evolución, Educación: Años de escolarización, AMLP: Alteración Memoria a Largo Plazo, AMD: Alteración Memoria Declarativa, AFE: Alteración Funciones Ejecutivas, 1er Sint.: Años de evolución desde el primer síntoma de la enfermedad.

IV.7. ESTUDIO SOBRE LA RELACIÓN ENTRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON EMPP Y VARIABLES DE RM, ITM Y ERM

La relación entre el rendimiento cognitivo y los diferentes parámetros de RM convencional, ITM y ERM obtenidos, se llevó a cabo mediante la comparación de dos muestras independientes, con el fin de estudiar si existían diferencias en los diferentes parámetros entre dos grupos de pacientes con EMPP con diferente rendimiento cognitivo en la función cognitiva global, funciones ejecutivas, memoria declarativa, memoria declarativa a largo plazo, aprendizaje y recuerdo a largo del aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras. Se realizó un análisis discriminante con el objetivo de determinar las variables de neuroimagen que predecían la ejecución cognitiva de los pacientes con EMPP en estas áreas. Finalmente, se realizó un estudio de correlaciones mediante el coeficiente de correlación de Pearson entre los diferentes parámetros de RM, ITM y ERM y las puntuaciones directas de las pruebas neuropsicológicas.

Con este objetivo, se dividió la muestra de pacientes con EMPP, en pacientes que presentaban alteración cognitiva global y aquellos que presentaban una ejecución similar a la del grupo control. Esta clasificación se realizó en base a la puntuación que correspondía al percentil 95 del grupo control, tal y como se detalla en el apartado IV.5.

De forma análoga, se realizó la clasificación de los pacientes en función de su rendimiento en funciones ejecutivas, memoria declarativa, memoria a largo plazo, aprendizaje procedimental y su recuerdo a largo plazo, con el objetivo de estudiar si existía relación entre los diferentes parámetros de RM obtenidos y el rendimiento en estas funciones. Las variables que se tuvieron en cuenta para la clasificación de los pacientes en las tres primeras funciones se detallan en la tabla 64 del apartado IV.6. El valor que sirvió de punto de corte, basado en el valor correspondiente al percentil 95 del grupo control, fue de 7 puntos para la función ejecutiva, 4 puntos para las pruebas de memoria declarativa y 2 puntos para las pruebas de memoria a largo plazo.

Para clasificar los pacientes en cuanto a su ejecución en el aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y su recuerdo a largo plazo, se tuvo en cuenta el rendimiento obtenido en el quinto y sexto ensayo de cada prueba respectivamente (TH, Circuito en Estrella y Laberintos de Porteus), otorgando un punto cuando el rendimiento era inferior a una DT respecto a la media y DT del grupo control y dos puntos cuando el rendimiento era inferior a dos DT. Posteriormente, se calculó un índice global de aprendizaje procedimental a partir del sumatorio de las variables correspondientes al quinto ensayo de las pruebas y un índice global de recuerdo a largo plazo a partir del sumatorio de las variables correspondientes al sexto ensayo de las pruebas. La puntuación que correspondió al percentil 95 del grupo control en estos dos índices, sirvió para clasificar a los pacientes en: pacientes con alteración en el aprendizaje procedimental o alteración en el recuerdo a largo plazo y pacientes con un rendimiento normal. Se observó que los grupos formados eran bastante desequilibrados, por lo que se optó por realizar un índice global de aprendizaje procedimental que contemplara el rendimiento tanto en el quinto como en el sexto ensayo de las pruebas, tal y como se detalla en el apartado IV.3.4. El valor que sirvió como punto de corte, según el percentil 95 del grupo control, fue de 6 puntos.

En la Tabla 66 se indica el tamaño de los grupos y el porcentaje de pacientes con EMPP que presentó una ejecución similar a la del grupo control y aquellos que presentaron alteración en los diferentes índices comentados. Tal como se puede apreciar en la tabla, el tamaño de los grupos para la variable que valoraba funciones ejecutivas, fue muy desequilibrado, por lo que no se tuvo en cuenta esta variable para los posteriores análisis.

Tabla 66. Tamaño de los grupos y porcentaje de pacientes con y sin alteración en cada uno de los índices

	RCG	FE	MD	MLP	MP
EMPP Normal	14 (56%)	20 (74,1%)	13 (50%)	12 (46,2%)	15 (55,6%)
EMPP Deterioro	11 (44%)	6 (23,1%)	13 (50%)	14 (53,8%)	12 (44,4%)
N Total	25	26	26	26	27

RCG: Rendimiento Cognitivo Global, FE: Funciones Ejecutivas, MD: Memoria Declarativa, MLP: Memoria a Largo Plazo, MP: Memoria Procedimental.

IV.7.1. Relación entre el rendimiento cognitivo global y variables de RM, ITM y ERM

Del total de los 27 pacientes con EMPP que componía la muestra se pudo obtener el índice de rendimiento cognitivo global en 25 de ellos. Catorce pacientes presentaban una ejecución similar a la del grupo control, mientras que 11 presentaban un rendimiento que fue clasificado como alteración cognitiva global. Estos grupos sirvieron para realizar los contrastes para los parámetros de RM y ITM.

Aunque el tamaño de los grupos fue reducido se procedió a examinar si los grupos diferían en las variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables clínicas, de estado de ánimo, fatiga, edad, dominancia manual y proporción de hombres y mujeres clasificados en cada uno de los grupos. No obstante, se observó que ninguno de los pacientes con EMPP clasificados como pacientes con alteración cognitiva, era activo laboralmente en el momento de la valoración ($p_{\text{Fisher}} = 0,038$) y en conjunto, presentaban menos años de escolarización comparados con los pacientes con EMPP sin alteración cognitiva ($z = 2,92$; $p = 0,003$).

El estudio mediante espectroscopia de protón se llevó a cabo en 18 pacientes con EMPP del total de los 27 pacientes que componía la muestra. La ejecución de 9 pacientes (56,3%) fue clasificada como similar a la del grupo control, mientras que 7 pacientes (43,8%) fueron clasificados como pacientes que presentaban alteración cognitiva global. En dos de los pacientes no pudo calcularse el índice de alteración cognitiva global dado que no se les había administrado algunas de las pruebas.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las variables clínicas, de estado de ánimo, fatiga, edad, proporción de hombres y mujeres y dominancia manual. No obstante, el grupo de pacientes con alteración cognitiva global presentó significativamente menos años de escolarización ($t = 3,97$; $p = 0,001$) y ninguno de estos pacientes se encontraba laboralmente activo en el momento de la exploración ($p_{\text{Fisher}} = 0,029$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con EMPP con y sin alteración cognitiva global en ninguno de los parámetros de RM, ITM y ERM. Posteriormente, se realizó un análisis discriminante

mediante el método de inclusión por pasos, con el fin de determinar si alguna de las variables de neuroimagen era capaz de discriminar entre los dos grupos formados. Se consideró como variable criterio, el índice de alteración cognitiva y como variables predictoras los parámetros de neuroimagen. Ninguna variable de neuroimagen consiguió superar la F mínima para entrar en el análisis.

IV.7.2. Relación entre el rendimiento en memoria declarativa y variables de RM, ITM y ERM

El índice de rendimiento en memoria declarativa fue calculado en 26 pacientes con EMPP. Trece pacientes fueron clasificados como pacientes sin alteración en pruebas de memoria declarativa, en tanto que 13 pacientes fueron clasificados como pacientes con alteración. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los años de escolarización, variables clínicas, de estado de ánimo ni fatiga. No obstante, se observó un porcentaje mayor de hombres en el grupo de pacientes con alteración en memoria declarativa ($\chi^2 = 5,57$; $p = 0,018$; $T^2 = 0,21$), aunque el valor del tamaño del efecto fue bajo. Estos grupos sirvieron para realizar el análisis de los parámetros de RM y ITM.

El estudio mediante espectroscopia de protón se llevó a cabo en 18 pacientes con EMPP del total de los 27 pacientes que componía la muestra. No obstante, sólo en 17 pudo calcularse el índice de alteración en memoria declarativa. Siete pacientes (41,2%) fueron clasificados en el grupo sin alteración, en tanto que 10 pacientes (58,8%) presentaron alteración en memoria declarativa. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo, ni fatiga.

La comparación de los dos grupos mediante la prueba de U de Mann-Whitney mostró diferencias estadísticamente significativas en el volumen lesional medido a partir de las imágenes potenciadas en DP y en la fracción de parénquima cerebral. El grupo de pacientes con alteración en memoria declarativa presentó un mayor volumen lesional y un menor porcentaje de parénquima cerebral. Tal como se observa en la Tabla 67 los pacientes con EMPP que presentaban alteración en la

memoria declarativa mostraron valores más altos en todas las variables que valoraban volumen de lesión, aunque las desviaciones típicas fueron muy altas, indicando un alto grado de dispersión intragrupo.

Tabla 67. Comparación de los valores de resonancia magnética entre los pacientes con y sin alteración en la memoria declarativa

Variables	Sujetos	Media (DT)	z	p
VLDP	EM Normal	9915,21 (10634,11)	2,07	0,039
	EM Deterioro	20769,27 (15927,41)		
VLT1	EM Normal	3394,93 (3043,16)	1,92	ns
	EM Deterioro	8816,79 (7879,09)		
PLDP	EM Normal	0,73 (0,81)	1,92	ns
	EM Deterioro	1,37 (1,01)		
PLT1	EM Normal	0,24 (0,21)	1,85	ns
	EM Deterioro	0,57 (0,48)		
FPC	EM Normal	75,90 (5,23)	2,23	0,026
	EM Deterioro	71,39 (5,62)		

VLDP: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en DP, VLT1: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en T1, PLDP: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en DP, PLT1: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en T1, FPC: Fracción de Parénquima Cerebral, z: z de U de Mann-Whitney, p: nivel de significación, ns: no significativo.

Con el fin de conocer cual de las variables de RM era predictora del rendimiento en la memoria declarativa se realizó un análisis discriminante mediante el método de inclusión por pasos. El índice de alteración en memoria declarativa fue considerado como variable criterio en tanto que se consideraron como variables predictoras los diferentes parámetros de RM. La variable en el primer paso del análisis con el mínimo valor de Lambda de Wilks, fue el volumen de lesión detectado en las imágenes potenciadas en T1 (Λ : 0,818; $F= 5,35$, $p= 0,03$). En el segundo paso, ninguna de las restantes variables consiguió superar la F mínima para entrar en el análisis, por lo que sólo se consideró la variable volumen de lesión

detectado en las imágenes potenciadas en T1. Esta variable fue capaz de clasificar correctamente el 69,2% de los casos agrupados originales. En la Tabla 68 se presenta la tabla resumen, como se observa, existe una alta especificidad y una baja sensibilidad.

Tabla 68. Tabla resumen del análisis discriminante (Memoria declarativa)

Memoria Declarativa	Grupo de pertenencia pronosticado	
	Normal	Alterado
Normal	11 (84,6%)	2 (15,4%)
Alterada	6 (46,2%)	7 (53,8%)

Cabría remarcar, que el hecho que en el análisis de relación se observen diferencias en el volumen de lesión detectado en imágenes potenciadas en DP y en la fracción de parénquima cerebral, mientras que en el análisis discriminante, la variable seleccionada sea el volumen de lesión detectado en imágenes potenciadas en T1, puede ser debido a que en el primer caso se utilizaron pruebas no paramétricas basadas en los rangos de la variable, en tanto que el análisis discriminante se basa en el modelo lineal general.

Los valores derivados a partir del histograma de ITM y los parámetros valorados mediante la técnica de ERM no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con EMPP. Como en los casos anteriores, se realizó un análisis discriminante mediante el método de inclusión por pasos, con el fin de determinar si alguna de las variables de ITM o ERM discriminaba entre el grupo con alteración cognitiva en memoria declarativa y los pacientes con una ejecución similar a la del grupo control. Se tomó como variable criterio el índice de alteración en memoria declarativa y como variables predictoras los parámetros de resonancia. Ninguna variable de IMT ni de ERM, consiguió superar la F mínima para entrar en el análisis.

El análisis de correlación mostró una relación estadísticamente significativa entre diferentes parámetros de RM estructural y las variables de recuperación y

almacenamiento del SRT y el Subtest de caras del RMT. Ningún parámetro de ITM y ERM mostró relación significativa con las pruebas neuropsicológicas que valoraban memoria declarativa. En la Tabla 69 se muestran el coeficiente de correlación y la significación asociada para las relaciones estadísticamente significativas.

Tabla 69. Correlaciones entre RM y pruebas de memoria declarativa

Variables	SRT almacenamiento	SRT recuperación	RMT
VLDP	ns	ns	r = -0,66 p = 0,0006
VLT1	r = -0,47 p = 0,01	r = -0,51 p = 0,006	ns
PLDP	ns	ns	r = -0,62 p = 0,001
PLT1	r = -0,44 p = 0,01	r = -0,46 p = 0,01	ns
FPC	r = 0,49 p = 0,008	r = 0,62 p = 0,0005	r = 0,51 p = 0,01

VLDP: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en DP, VLT1: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en T1, PLDP: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en DP, PLT1: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en T1, FPC: Fracción de Parénquima Cerebral, SRT: Selective Reminding Test, RMT: Subtest de Caras del Recognition Memory Test, r: coeficiente de correlación de Pearson, p: nivel de significación, ns: no significativo.

IV.7.3. Relación entre el rendimiento en memoria declarativa a largo plazo y variables de RM, ITM y ERM

El índice de rendimiento en memoria a largo plazo pudo obtenerse en 26 de los 27 pacientes con EMPP que componían la muestra. Doce pacientes presentaron una ejecución similar a la del grupo control, en tanto que 14 fueron clasificados como pacientes con alteración en memoria a largo plazo. Estos grupos fueron considerados para los análisis realizados para la técnica de RM y ITM.

Los resultados de la comparación entre los dos grupos, mostraron diferencias en los años de escolarización entre los pacientes que presentaban alteración en memoria a largo plazo y el grupo de pacientes con una ejecución similar a la del grupo control ($z = 2,92$; $p = 0,003$), siendo el grupo de pacientes con alteración los que presentaron menos años de escolarización. Por otro lado, los datos mostraron que ningún paciente con alteración en memoria a largo plazo estaba activo laboralmente en el momento de la valoración, observándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin alteración ($p_{\text{Fisher}} = 0,012$). El resto de variables clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo y fatiga no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En 17 de los 18 pacientes con EMPP de los que se habían tomado medidas de ERM, pudo calcularse el índice de rendimiento en memoria a largo plazo. Seis pacientes fueron clasificados sin alteración en memoria a largo plazo, mientras que 11 presentaron alteración.

Los análisis efectuados comparando los dos grupos, mostraron diferencias estadísticamente significativas en los años de escolarización entre los pacientes que presentaban alteración en memoria a largo plazo y el grupo de pacientes con una ejecución similar a la del grupo control ($z = 3,37$; $p = 0,001$), siendo el grupo de pacientes con alteración los que presentaron menos años de escolarización. Ningún paciente con alteración en memoria a largo plazo se encontraba activo laboralmente en el momento de la valoración, observándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin alteración ($p_{\text{Fisher}}=0,001$). Para el resto de variables clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo y fatiga no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con EMPP con y sin alteración en memoria a largo plazo en ninguno de los parámetros de RM, ITM y ERM. Se procedió a realizar un análisis discriminante mediante el método de inclusión por pasos, con el objetivo de determinar si alguna de las variables de RM era capaz de discriminar entre los dos grupos. Se consideró como variable criterio, el índice de alteración en memoria a largo plazo y como variables predictoras los distintos parámetros de resonancia.

Ningún parámetro de RM, ITM y ERM consiguió superar la F mínima para entrar en el análisis.

El análisis de correlaciones mostró relaciones moderadas pero estadísticamente significativas entre todos los parámetros de RM estructural y las variables recuerdo con demora en el SRT y el porcentaje de recuerdo en la FCR corregido por la fase de copia. Ninguna variable de ITM y ERM mostró relación significativa con las pruebas neuropsicológicas que valoraban memoria declarativa a largo plazo. En la Tabla 70 se muestran los coeficientes de correlación y la significación asociada para las relaciones estadísticamente significativas.

Tabla 70. Correlaciones entre RM y pruebas de memoria declarativa a largo plazo

Variables	SRT demora	FCR % recuerdo
VLDP	$r = -0,48$ $p = 0,01$	$r = -0,45$ $p = 0,01$
VLT1	$r = -0,55$ $p = 0,002$	$r = -0,46$ $p = 0,01$
PLDP	$r = -0,46$ $p = 0,01$	$r = -0,47$ $p = 0,01$
PLT1	$r = -0,57$ $p = 0,002$	$r = -0,50$ $p = 0,007$
FPC	$r = 0,63$ $p = 0,0003$	$r = 0,43$ $p = 0,02$

VLDP: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en DP, VLT1: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en T1, PLDP: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en DP, PLT1: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en T1, FPC: Fracción de Parénquima Cerebral, SRT: Selective Reminding Test, FCR % recuerdo: Porcentaje de recuerdo en la Figura Compleja de Rey, r: coeficiente de correlación de Pearson, p: nivel de significación.

IV.7.4. Relación entre el aprendizaje y recuerdo a largo plazo procedimental y variables de RM, ITM y ERM

El índice de rendimiento en aprendizaje procedimental pudo obtenerse en el total de la muestra de EMPP. Quince pacientes fueron clasificados en el grupo sin alteración, en tanto que 12 fueron clasificados como pacientes con alteración en el aprendizaje procedimental. Estos dos grupos fueron considerados para los contrastes con los datos de RM y ITM.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo y fatiga.

De los 18 pacientes con EMPP de los que se habían obtenido datos de ERM, 10 fueron clasificados como pacientes sin alteración en el aprendizaje de pruebas procedimentales, en tanto que 8 pacientes fueron clasificados en el grupo de pacientes con alteración.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes en ninguna de las variables clínicas, sociodemográficas, de estado de ánimo y fatiga.

Los resultados derivados de la prueba de U de Mann-Whitney, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el volumen lesional medido a partir de las imágenes potenciadas en DP y T1 y en el porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal valorado a través de las imágenes potenciadas en DP y T1. El grupo de pacientes con alteración en el aprendizaje procedimental presentó en todos los casos un mayor volumen lesional y un mayor porcentaje lesional corregido por el volumen de región intracraneal (Tabla 71). No obstante, cabe señalar, tal como indican las desviaciones típicas, que existe una amplia dispersión dentro de los grupos.

Tabla 71. Comparación de los valores de resonancia magnética entre los pacientes con y sin alteración en el aprendizaje procedimental

Variables	Sujetos	Media (DT)	z	p
VLDP	EM Normal	10059,54 (9792,29)	2,24	0,025
	EM Deterioro	23199,32 (16212,95)		
VLT1	EM Normal	3630,63 (3765,95)	2,39	0,016
	EM Deterioro	10016,44 (7799,86)		
PLDP	EM Normal	0,70 (0,63)	2,29	0,021
	EM Deterioro	1,56 (1,10)		
PLT1	EM Normal	0,25 (0,24)	2,27	0,021
	EM Deterioro	0,66 (0,48)		
FPC	EM Normal	75,24 (4,78)	1,81	ns
	EM Deterioro	71,29 (6,27)		

VLDP: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en DP, VLT1: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en T1, PLDP: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en DP, PLT1: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en T1, FPC: Fracción de Parénquima Cerebral, z: z de U de Mann-Whitney, p: nivel de significación, ns: no significativo.

Con el fin de conocer cual de las variables de RM era predictora del rendimiento en la memoria procedimental se realizó un análisis discriminante mediante el método de inclusión por pasos. El índice de alteración en el aprendizaje procedimental fue considerado como variable criterio en tanto que los diferentes parámetros de RM fueron considerados como variables predictoras. La variable con el mínimo valor de Lambda de Wilks en el primer paso del análisis, fue el porcentaje de carga lesional detectado en imágenes potenciadas en T1 respecto al volumen de región intracraneal (Λ : 0,748; $F= 8,40$, $p= 0,008$). En el segundo paso, ninguna de las restantes variables consiguió superar la F mínima para entrar en el análisis, por lo que sólo se consideró la variable porcentaje lesional detectado en imágenes potenciadas en T1 respecto al volumen de región intracraneal para el análisis. Esta variable fue capaz de clasificar correctamente el 70,4% de los casos a discriminar. En la Tabla 72 se presenta la tabla resumen, como se puede observar, al igual que en el caso de la memoria declarativa, existe una alta especificidad y una baja sensibilidad.

Tabla 72. Tabla resumen del análisis discriminante (Aprendizaje procedimental)

Aprendizaje procedimental	Grupo de pertenencia pronosticado	
	Normal	Alterado
Normal	13 (86,7%)	2 (13,3%)
Alterada	6 (50%)	6 (50%)

Respecto a los datos derivados del histograma de ITM y los parámetros de ERM, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el análisis discriminante realizado mediante el método de inclusión por pasos, ninguna variable consiguió superar la F mínima para entrar en el análisis.

El análisis de correlaciones (Tabla 73) mostró relaciones estadísticamente significativas entre diferentes parámetros de RM estructural y algunas de las variables de aprendizaje y recuerdo a largo plazo procedimental. El cociente de NAA/Cr se relacionó con el número de movimientos en el sexto ensayo de la TH. Ninguna variable de ITM mostró una relación significativa con las pruebas neuropsicológicas que valoraban aprendizaje o recuerdo a largo plazo procedimental.

Tabla 73. Correlaciones entre RM y pruebas de aprendizaje y recuerdo a largo plazo procedimental

Variables	LP 5 tiempo	CE 5 err.	TH 5 tiempo	CE 6 err.	TH 6 mov.
VLDP	r = 0,41 p = 0,03	r = 0,44 p = 0,02	ns	r = 0,48 p = 0,01	ns
VLT1	r = 0,39 p = 0,04	r = 0,47 p = 0,01	r = 0,39 p = 0,03	r = 0,58 p = 0,002	ns
PLDP	r = 0,41 p = 0,03	r = 0,44 p = 0,02	ns	r = 0,42 p = 0,03	ns
PLT1	r = 0,40 p = 0,03	r = 0,48 p = 0,01	r = 0,38 p = 0,04	r = 0,55 p = 0,004	ns
FPC	ns	ns	r = -0,41 p = 0,03	r = -0,44 p = 0,03	ns
NAA/Cr	ns	ns	ns	ns	r = -0,53 p = 0,02

VLDP: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en DP, VLT1: Volumen de Lesión detectado en imágenes potenciadas en T1, PLDP: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en DP, PLT1: Porcentaje lesional respecto al volumen de región intracraneal en imágenes potenciadas en T1, FPC: Fracción de Parénquima Cerebral, LP: Laberintos de Porteus, CE: Circuito en Estrella, TH: Torre de Hanoi, r: coeficiente de correlación de Pearson, p: nivel de significación, ns: no significativo.

V. DISCUSIÓN

Tal y como se apunta en el apartado de Justificación y Objetivos, en el presente trabajo debe destacarse, entre otros, un objetivo fundamental que es el estudio del rendimiento en pruebas de aprendizaje procedimental en una muestra de pacientes con EM. Así mismo, se ha estudiado las posibles diferencias en el rendimiento según las diversas formas clínicas de la enfermedad y según el rendimiento obtenido en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas. Por otro lado, se ha realizado un estudio sobre las variables sociodemográficas, clínicas, cognitivas, de estado de ánimo y fatiga que inciden en el rendimiento de pruebas procedimentales. Por último, se ha querido estudiar la relación entre diferentes variables obtenidas mediante técnicas de resonancia magnética estructural, espectroscopia de protón y transferencia de magnetización, y el rendimiento cognitivo en una submuestra de pacientes con EM que presentaban un curso PP. A continuación, se comentan los resultados obtenidos.

V.1. ESTUDIO DE LA MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES CON EM Y GRUPO CONTROL

V.1.1. Variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga

Los pacientes y controles fueron comparables en cuanto a la edad y años de escolarización, mostrando ambos una media de edad relativamente joven (42-44 años) y un nivel educativo que correspondería a un nivel de estudios secundario. En la muestra de pacientes el índice de desocupación es importante, lo que es congruente con otros estudios que indican el efecto devastador que la EM conlleva en el funcionamiento psicosocial del paciente (Rao *et al.*, 1991a; Mohr *et al.*, 2001). En relación a la composición de la muestra respecto al sexo de los pacientes, existe una proporción más elevada de mujeres que padecen una EM, tal como indican los estudios epidemiológicos, aunque la proporción es ligeramente más baja (1,4) que la indicada por otros autores (Baum *et al.*, 1981, Brassington *et al.*, 1998), posiblemente debido al hecho que un número importante de pacientes de la muestra

presentaban un curso PP, curso clínico en el que se ha observado que la ratio hombre/mujer es de aproximadamente de 1:1,3 (Rice *et al.*, 2002).

La puntuación media de discapacidad neurológica del grupo de pacientes con EM, valorada con la EDSS, es de 4,5, la cual indica una capacidad de deambulación sin ayuda durante la mayor parte del día o andar 300 metros sin ayuda ni descanso, aunque el paciente presenta una discapacidad relativamente grave en un sistema funcional o una combinación de discapacidades menores en varios sistemas funcionales. El número de años transcurridos desde el primer síntoma de la enfermedad (13,49 años) indica que la mayoría de los pacientes presentaba una evolución relativamente larga.

En relación a las medidas de estado de ánimo y fatiga, los pacientes con EM, mostraron una puntuación más elevada en el cuestionario de depresión BDI comparados con el grupo control, aunque esta puntuación no era indicadora de signos depresivos importantes (Spreen *et al.*, 1998). En congruencia con los resultados de otros estudios (Krupp *et al.*, 1994; Colosimo *et al.*, 1995, DeLuca *et al.*, 1995; Archibald *et al.*, 2000), el nivel de fatiga percibido fue superior en el grupo de pacientes con EM.

V.1.2. Rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas

Como otros autores (Grant *et al.*, 1984; DeLuca *et al.*, 1994, Gaudino *et al.*, 2001), utilizando el subtest de Vocabulario del WAIS para valorar la inteligencia premórbida de los sujetos, no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos, aunque la puntuación de los pacientes con EM fue ligeramente inferior.

Respecto a las funciones ejecutivas, en sólo dos pruebas de las cuatro administradas, el conjunto de pacientes con EM obtuvo una puntuación significativamente inferior respecto al grupo control. Congruentemente con la literatura (Heaton *et al.*, 1985, Caine *et al.*, 1986, Huber *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1988, Beatty *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989b, Rao *et al.*, 1989a, Klonoff *et al.*, 1991, Beatty *et al.*, 1994, Grigsby *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996b, Foong *et al.*, 1997, DeLuca *et al.*, 1998, Tröster *et al.*, 1998, Camp *et al.*,

1999, Foong *et al.*, 1999, Friend *et al.*, 1999, Sperling *et al.*, 2001), los pacientes con EM presentaron una fluidez fonética y semántica más reducida que el grupo control, emitiendo menos palabras correctas. Las pruebas de fluidez verbal requieren una rápida recuperación del material verbal y implican distintas funciones cognitivas para su normal ejecución, incluyendo capacidades lingüísticas, velocidad del procesamiento de la información y funciones ejecutivas (Friend *et al.*, 1999). Las capacidades lingüísticas parecen estar preservadas en la mayoría de pacientes con EM (Jambor, 1969; Grossman *et al.*, 1995; Marié *et al.*, 2001), por lo que estos déficit en pruebas de fluidez verbal, podrían indicar un fallo en la recuperación de la información previamente almacenada, enlentecimiento en el procesamiento de la información o un fracaso en generar y sostener una estrategia eficiente para recuperar esta información. En la muestra estudiada, las diferencias entre los dos grupos son más evidentes en la prueba de fluidez fonética. El estudio de los porcentajes de rendimiento en las pruebas de fluidez, muestra que un 7,9% de pacientes con EM puntuaron por debajo de dos DT respecto a la media y DT del grupo control en la prueba de fluidez semántica, en tanto que en la prueba de fluidez fonética, fue un 19% de los pacientes los que puntuaron por debajo de dos DT, lo que indica que la prueba de fluidez fonética requiere un esfuerzo cognitivo mayor para los pacientes con EM.

En el SOPT, los pacientes con EM presentaron un *span* más reducido y un menor número de respuestas correctas. Esta prueba requiere que el sujeto dirija sus propias respuestas siguiendo una secuencia creada por el mismo, por lo que diversas investigaciones señalan que los pacientes con lesiones frontales fracasan en ejecutar esta tarea (Petrides *et al.*, 1982, Spreen *et al.*, 1998). No obstante, esta disfunción frontal en los pacientes de la muestra no se ve apoyada por los resultados obtenidos en el WCST y en el subtest de Semejanzas del WAIS. Contrariamente a lo observado en la mayoría de los estudios revisados (Rao *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1989a, Beatty *et al.*, 1989b, Beatty *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996b, D'Esposito *et al.*, 1996, Nocentini *et al.*, 2001), aunque los pacientes con EM consiguieron resolver menos categorías y presentaron más errores y respuestas perseverativas en el WCST respecto al grupo control, las diferencias no alcanzaron significación

estadística, debido probablemente a la alta variabilidad en las puntuaciones de esta prueba.

En el caso de la evaluación de la formación de conceptos verbales, valorado a partir del subtest de Semejanzas del WAIS, aunque un 20,6% de la muestra presentaba un rendimiento inferior a una DT respecto a la media y DT del grupo control y un 15,9% obtuvo un rendimiento inferior a dos DT, las diferencias entre los dos grupos no resultaron estadísticamente significativas. Es posible que la menor puntuación de los pacientes con EM sea debida a que estos no den respuestas de naturaleza abstracta, tal como sería deseable en esta prueba, sino respuestas más concretas ante la similitud de los estímulos presentados, pero aun así, consigan puntuar al menos un punto según las normas de corrección del manual.

La puntuación en el subtest del Dígitos del WAIS, fue inferior para el grupo de pacientes con EM tanto por lo que respecta a los dígitos en orden directo como inverso, siendo estos datos congruentes con los publicados por algunos autores (Huber *et al.*, 1987, Minden *et al.*, 1990b, Grigsby *et al.*, 1994, DeLuca *et al.*, 1994, Beatty *et al.*, 1995, Beatty *et al.*, 1996a), pero no por otros (Jambor, 1969, Rao *et al.*, 1984a, Heaton *et al.*, 1985, Litvan *et al.*, 1988a, Litvan *et al.*, 1988b, Rao *et al.*, 1989a, Klonoff *et al.*, 1991, Anzola *et al.*, 1990, Jennekens-Schinkel *et al.*, 1990a, Pozzilli *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992, Amato *et al.*, 1995, DeLuca *et al.*, 1998, Marié *et al.*, 2001, Staffen *et al.*, 2002). Similarmente, en el primer ensayo de los PAV, el rendimiento de los pacientes con EM fue inferior respecto al grupo control. El análisis de los porcentajes que deja por debajo a los pacientes con un rendimiento inferior a una y dos DT, muestra que al menos una parte de los pacientes con EM presenta una alteración leve en la memoria inmediata, pero que en muy pocos casos se observa una disfunción grave. Una explicación a estas diferencias en la memoria inmediata, puede ser el hecho que una buena parte de la muestra de pacientes con EM está compuesta por pacientes con curso progresivo (66,67%), curso en el que algunos autores han hallado un peor rendimiento cognitivo (Minden *et al.*, 1990b, Comi *et al.*, 1993, Filippi *et al.*, 1995; Patti *et al.*, 1995; Borràs *et al.*, 1998, Gaudino *et al.*, 2001).

En el subtest de caras del RMT, los pacientes con EM identificaron menos ítems correctamente comparados con el grupo control sano. Estos resultados son

similares a los de otros estudios utilizando esta misma prueba (Ron *et al.*, 1991; Demaree *et al.*, 2000). En el estudio de Demaree *et al.*, (2000), se observó que los pacientes con EM, necesitaban más ensayos de aprendizaje en relación al grupo control, para alcanzar el criterio establecido en identificar 47 caras correctamente. No obstante, el procedimiento de administración de la prueba que utilizaron los autores en este estudio, fue diferente al utilizado en el presente trabajo, y los autores interpretaron el fracaso de los pacientes con EM en esta prueba como un déficit en la adquisición del material, más que como un déficit en la recuperación de la información. En nuestro caso, el objetivo no era diferenciar entre los procesos de adquisición y recuperación de la información, aunque por los resultados obtenidos en el subtest de PAV, los datos muestran que mientras en la fase de aprendizaje (rendimiento en los tres primeros ensayos de la prueba) los pacientes con EM obtienen un rendimiento inferior comparados con los controles, en el recuerdo con demora, el rendimiento es similar en ambos grupos. Este hecho sugiere que los pacientes con EM pueden beneficiarse de los ensayos adicionales administrados en esta prueba (hasta un máximo de tres ensayos adicionales), permitiéndoles mejorar la calidad de la codificación del material y de este modo conseguir retener y recuperar la información previamente adquirida de la misma manera que el grupo control sano. De hecho, sólo un 35% de la muestra de pacientes con EM es capaz de recordar los seis pares asociados después de los tres primeros ensayos de la prueba, en tanto que un 63,3% de los pacientes consigue recordar los 6 pares asociados si se les permite realizar hasta un máximo de tres ensayos adicionales.

Utilizado la prueba del SRT, se observa que los pacientes con EM muestran déficit tanto en la medida de almacenamiento, como en la de recuperación de la información. No obstante, es lógico pensar que cuando la información no es codificada y almacenada correctamente, ésta no pueda ser recuperada.

Existe una notable evidencia que los pacientes con EM no muestran todos ellos déficit en memoria o en otras funciones cognitivas, o un mismo grado de alteración (Beatty, 1993a; Rao *et al.*, 1991b; Beatty *et al.*, 1996a; Kujala *et al.*, 1996a), por lo que no se descarta que una proporción de pacientes afectados por EM presente déficit tanto en los procesos de codificación como en los de recuperación, tal como han apuntado algunos autores (Beatty *et al.*, 1996a).

El recuerdo con demora de la FCR, muestra una vez corregido por la eficiencia en la fase de copia de la figura, que los pacientes presentan un rendimiento inferior respecto al grupo control. Estos resultados son congruentes con los resultados del estudio de Pozzilli *et al.*, (1991), en el que estudiando un grupo de pacientes con EMRR con una mínima discapacidad física, observó un peor rendimiento respecto a sujetos sanos en esta prueba. No obstante, Nocentini *et al.*, (2001) con una muestra compuesta de pacientes con curso SP no halló diferencias en el recuerdo a largo plazo de la FCR. Sin embargo, debe remarcarse, que en éste último estudio, la prueba se llevó a cabo dos veces, la primera para valorar la ejecución de la memoria inmediata y la segunda para evaluar el recuerdo a largo plazo. Es quizá, por este motivo, que durante la primera ejecución de la prueba hubiera un efecto de aprendizaje y facilitador para el recuerdo a largo plazo. En otro estudio (DeLuca *et al.*, 1995), utilizando el mismo procedimiento de administración que Nocentini *et al.*, (2001), tampoco se detectaron diferencias entre un grupo de pacientes con EM que englobaba las diferentes formas clínicas y un grupo de sujetos controles.

El porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental en los pacientes con EM, se situó en el 38%, tomando como punto de corte el percentil 95 del grupo control, no obstante se observan diferencias en el rendimiento en relación a las distintas pruebas procedimentales aplicadas.

Respecto al aprendizaje procedimental de habilidades cognitivas valorado a través de la TH, los datos muestran que no existen diferencias entre pacientes con EM y controles en el número de movimientos, errores cometidos y tiempo empleado para solucionar la prueba después de cinco ensayos consecutivos. La ejecución de pacientes y controles fue similar ya en el primer ensayo, no observándose diferencias en ninguna de las variables incluidas en el análisis. La TH es una prueba que ha sido utilizada ampliamente para valorar el aprendizaje de habilidades cognitivas a partir de la práctica repetida (Cohen, 1984; Cohen *et al.*, 1985; Butters *et al.*, 1985; Saint-Cyr *et al.*, 1988; Kim *et al.*, 1995; Schmidtke *et al.*, 1996; Cavedini *et al.*, 2001), pero también dado que la tarea requiere planificación y capacidad de resolución de problemas, ha sido también utilizada como prueba para evaluar las funciones ejecutivas en la EM (Arnett *et al.*, 1997), hallándose, en contradicción con los

resultados del presente estudio, que los pacientes realizaban más movimientos y necesitaban más tiempo para ejecutar la tarea respecto a sujetos controles sanos. Una explicación a este hecho, sea que en los pacientes de nuestro estudio, muestren una capacidad de resolución de problemas preservada, tal como muestran los resultados de la prueba del WCST, y de esta manera puedan ejecutar correctamente la TH desde el primer ensayo.

Comparando la ejecución basal con la ejecución del quinto ensayo, se observa una disminución tanto en el número de movimientos, errores y tiempo para solucionar la prueba en el grupo control y pacientes con EM, lo que sugiere que ambos son capaces de beneficiarse de la práctica repetida y mejorar la ejecución de la tarea. No obstante, la valoración del recuerdo al cabo de una semana, mostró que los pacientes con EM necesitaban más tiempo y cometían más errores respecto a los sujetos controles, y en relación a la ejecución del quinto ensayo necesitaban realizar más movimientos para conseguir resolver la prueba.

Este es el primer estudio que valora el aprendizaje de habilidades cognitivas en la EM, por lo que no es posible comparar estos resultados con otros de investigaciones previas. Aunque, sí existen diferentes trabajos que indican que el aprendizaje de habilidades cognitivas, utilizando la TH o variantes de ésta, se encuentra alterado en diferentes trastornos que cursan con demencia subcortical, como en la enfermedad de Parkinson o Huntington (Saint-Cyr *et al.*, 1988; Kim *et al.*, 1995), y en contra, se encuentra preservado en pacientes amnésicos, observándose que la retención a largo plazo de la habilidad se conserva durante meses (Cohen, 1984; Cohen *et al.*, 1985; Saint-Cyr *et al.*, 1988). En el presente estudio, los pacientes con EM presentan un aprendizaje similar al del grupo control, aunque los datos muestran un decaimiento del recuerdo a largo plazo de la habilidad adquirida. Estos resultados no se explican por una alteración en la capacidad de solución de problemas, dado que en el primer ensayo, los pacientes con EM y los sujetos controles presentaron una ejecución muy similar. Tampoco es probable que la peor ejecución a largo plazo sea debida por el déficit en memoria declarativa, dado que en los pacientes amnésicos el recuerdo de habilidades puede mantenerse durante meses (Cohen, 1980, Cohen, 1984). Es posible que los pacientes con EM, no presentaran ya una adecuada adquisición de la habilidad necesaria para solucionar la

prueba en la fase de aprendizaje o que esta adquisición se realizara de manera superficial, aún sin hallarse diferencias estadísticamente significativas con el grupo control en la ejecución del último ensayo de la prueba, aunque también es plausible que los pacientes con EM presenten un decaimiento en el recuerdo de la habilidad aprendida.

En cuanto al aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, valorado mediante la ejecución del Circuito en Estrella, los resultados muestran que comparados con el grupo control, los pacientes con EM presentan una ejecución más lenta en el primer ensayo de la prueba cuando la dirección de las flechas del teclado estaba invertida, pero no cuando se conservaba la dirección original. Estas diferencias se hacen más evidentes en el quinto y sexto ensayo de la prueba. El hecho de que se observe una mayor lentitud en los pacientes con EM en esta prueba, puede ser debido a que cuando la tarea se hace más complicada (cuando la dirección de las flechas está invertida) se requiera un control motor más fino y los pacientes disminuyan la velocidad para evitar cometer errores. A pesar de que no se observan diferencias en el número de errores entre ambos grupos, los datos muestran una amplia variabilidad en la ejecución de los pacientes con EM en esta tarea. No obstante, cuando se compara el tiempo empleado para realizar el primer y el quinto ensayo, ambos grupos presentan una mejora con la práctica, ejecutando la tarea más rápidamente, aunque el nivel de precisión, valorado mediante el número de errores, es similar en la línea base como al finalizar el proceso de aprendizaje.

La ejecución de la tarea una semana más tarde, presenta un aumento en el tiempo de ejecución tanto en los pacientes con EM como en los controles, aunque los pacientes con EM, realizan este último ensayo con un nivel de precisión mayor comparado con la ejecución del quinto ensayo de la fase de aprendizaje. En ambos grupos, pacientes con EM y controles, se observa un aumento en la precisión en el sexto ensayo, pero a costa de un decremento en la velocidad de la realización de la prueba. Este aumento en el tiempo para ejecutar el sexto ensayo es similar en ambos grupos, por lo que se considera que no existe un decaimiento en el recuerdo de la habilidad para realizar la tarea en el grupo de pacientes con EM.

En la prueba de los Laberintos de Porteus, los dos grupos presentan una ejecución similar y ambos mejoran con la práctica durante la fase de aprendizaje,

mientras que, en la ejecución tras una semana de demora, se observa un aumento en el tiempo de ejecución y el número de errores cometidos tanto en el grupo de pacientes con EM como en el grupo control, siendo el recuerdo de la habilidad para realizar la tarea similar en ambos.

Los resultados de estas dos últimas pruebas de aprendizaje sensoriomotor, muestran que los pacientes con EM a nivel global, son capaces de beneficiarse de la práctica repetida al igual que los sujetos controles y el decaimiento en el recuerdo de la habilidad es similar al de un grupo control sano. No obstante, los resultados de diferentes estudios utilizando pruebas para valorar la capacidad de aprendizaje de habilidades sensoriomotoras no son congruentes. En el estudio de Rao *et al.*, (1993) utilizando una prueba de tiempo de reacción serial, encuentran que la ejecución de los pacientes con EM es similar a la de los sujetos controles. En contra, en un estudio reciente (Janculjak *et al.*, 2002) que aplicaba una tarea de seguimiento de una señal, hallan un peor rendimiento en el grupo de pacientes con EM comparados con sujetos sanos, cuando utilizaban su mano no dominante para ejecutar la tarea. Nuestros datos confirman, análogamente con los resultados de Rao *et al.*, (1993) que los pacientes con EM a nivel global, presentan un aprendizaje de habilidades sensoriomotoras dentro de la normalidad.

V.2. ESTUDIO DE LAS DIFERENTES FORMAS CLÍNICAS DE LA EM Y GRUPO CONTROL

V.2.1. Variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga

Las tres formas clínicas de la EM y los sujetos controles fueron comparables en cuanto al nivel de estudios y la proporción de hombres y mujeres que componían cada uno de los grupos, no obstante, en el grupo de pacientes con EMPP existe una proporción mayor de hombres que de mujeres. Tal como indican diferentes estudios, la ratio hombre/mujer parece estar invertida en este curso clínico (Thompson *et al.*,

2000), como mínimo cuando la enfermedad debuta durante la segunda y tercera década de edad (Rice *et al.*, 2002).

Se obtuvieron diferencias en la media de edad entre el grupo de pacientes PP y RR, lo cual es congruente con la literatura, ya que los pacientes con curso PP debutan aproximadamente una década más tarde que el resto de formas clínicas (Thompson *et al.*, 2000, Rice *et al.*, 2002). En cuanto a las variables clínicas, los pacientes con curso RR presentaron una puntuación inferior en la EDSS respecto a las otras dos formas clínicas y el tiempo de evolución como cabría esperar dado el inicio más tardío de la enfermedad fue menor para el grupo de pacientes con EMPP en comparación con las formas RR y SP. En cuanto a la discapacidad neurológica, los pacientes con curso RR presentaron una puntuación media en la EDSS de 2,64, la cual corresponde a una discapacidad mínima en dos sistemas funcionales, en tanto que las formas progresivas (PP y SP) obtuvieron una puntuación media de aproximadamente 5 puntos, la cual corresponde a una discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual y tan sólo permite la capacidad de andar 200 metros sin ayuda, ni descanso. Estas diferencias explican el hecho de que los pacientes con curso PP y SP presenten, en conjunto, un índice menor de actividad laboral.

Similarmente a los resultados del estudio de Colosimo *et al.*, (1995), los pacientes con formas progresivas (PP y SP) presentaron una puntuación mayor en la Escala de Gravedad de Fatiga. Por el contrario, los cuatro grupos estudiados fueron comparables en cuanto a las variables de ansiedad y depresión.

V.2.2. Rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas

No se observaron diferencias entre las tres formas clínicas y el grupo control en la inteligencia premórbida valorada a través del subtest de Vocabulario del WAIS, aunque debe señalarse que un 15% de los pacientes con EMPP presentó una puntuación por debajo de dos DT respecto a la media y DT del grupo control. Otros autores (Gaudino *et al.*, 2001; Comi *et al.*, 1993), aunque no han hallado diferencias estadísticamente significativas, han aportado datos que permiten apreciar que los

pacientes con curso PP presentan una puntuación inferior tanto en el cociente de inteligencia verbal, valorado a partir de la escala del WAIS, como en el subtest de Vocabulario.

Respecto a las funciones ejecutivas, las formas progresivas (PP y SP) presentan una peor ejecución en todas las pruebas administradas, aunque sólo en dos de ellas, fluidez verbal fonética y SOPT las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto al grupo control. En la prueba de fluidez verbal fonética, ambas formas progresivas ejecutan peor la tarea, en tanto que en la prueba de fluidez verbal semántica no se observan diferencias entre ninguno de los cuatro grupos incluidos en el análisis. Estos datos, en contra de las conclusiones aportadas por el estudio de meta-análisis realizado por Zakzanis (2000), en el que afirma que la fluencia verbal semántica es más sensible para detectar diferencias entre la población de enfermos con EM y controles sanos, confirman los resultados descritos en el apartado anterior, de que la prueba de fluidez verbal fonética es más sensible en nuestra muestra al déficit cognitivo en la EM. No obstante, otros autores han hallado déficit en muestras de pacientes con cursos progresivos tanto en la prueba de fluidez verbal fonética como semántica (Friend *et al.*, 1999).

En el SOPT, sólo los pacientes con curso PP presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los sujetos controles en el span y en el número de estímulos correctamente identificados como nuevos. Se puede apreciar que la media en el span del SOPT en grupo de pacientes con EMSP, es la menor de las obtenidas con relación a los restantes grupos, si bien, la variabilidad en la ejecución de esta prueba en los pacientes SP, no permite detectar diferencias estadísticamente significativas. No obstante, el análisis de los porcentajes obtenidos en el span de la prueba, indica que los déficit son más leves para los pacientes con curso SP, dado que mientras que los pacientes con curso SP presentan en un 53,3% y 6,7% una puntuación inferior a una y dos DT respecto a la media y DT del grupo control respectivamente, un 33,3% y 11,1% de los pacientes con EMPP obtienen una puntuación equivalente.

Los datos muestran que las formas progresivas de la enfermedad cometen un mayor número de respuestas y errores perseverantes en el WCST y obtienen una menor puntuación en el subtest de Semejanzas respecto al grupo control y pacientes

con EMRR, aunque estos datos no alcanzan significación estadística. No obstante, tomando el conjunto de resultados de las pruebas ejecutivas de nuestra muestra se puede concluir que, acorde con la literatura (Heaton *et al.*, 1985; Rao *et al.*, 1987; Friend *et al.*, 1999; Zakzanis, 2000; Nocentini *et al.*, 2001), las formas progresivas presentan un peor rendimiento en pruebas que implican funciones ejecutivas.

En cuanto a las pruebas de memoria declarativa se observa un perfil más variable respecto al rendimiento de las diferentes formas clínicas. El grupo de pacientes con EMSP presentó, comparado con el grupo control, una puntuación inferior en el subtest de Dígitos inversos del WAIS e identificó menos caras correctamente en el RMT. Aunque las demás formas clínicas obtuvieron una puntuación también inferior respecto al grupo control, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. El estudio de Foong *et al.*, (2000) comparando las formas SP y PP y el estudio de Archibald *et al.*, (2000) comparando las formas RR y SP con la ejecución de un grupo control sano, hallaron una puntuación inferior en los pacientes con curso SP en el subtest de Dígitos inversos, aunque en ninguno de estos dos estudios las diferencias resultaron ser estadísticamente significativas. No obstante, la puntuación obtenida en nuestra muestra de pacientes con EMSP es incluso menor que la obtenida por estos estudios. En cuanto al resultado obtenido en el RMT, se observa, analizando los porcentajes de alteración que un 26,7% de pacientes con EMSP y un 21,7% de pacientes con curso PP presenta una puntuación por debajo de dos DT respecto a la media y DT del grupo control, en tanto que un 9,5% de los pacientes con EMRR presenta este grado de alteración.

Los resultados derivados del SRT muestran que las formas RR y PP presentan una peor recuperación de la información almacenada y un rendimiento en el recuerdo con demora inferior respecto al grupo control. Estos datos son sorprendentes y están en contradicción con los del estudio de Gaudino *et al.*, (2001) que propone que la forma RR presenta un mejor rendimiento en las pruebas de aprendizaje verbal respecto a las formas progresivas. En este estudio, los autores no hallan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EMRR y controles en el rendimiento del SRT, si bien, encuentran que las formas progresivas (PP y SP) necesitan más ensayos de aprendizaje para conseguir aprender una lista de palabras. No obstante, otros autores han hallado un peor rendimiento en los pacientes con

curso RR respecto a controles sanos en el SRT (Ling *et al.*, 1998). Es posible que el tamaño de la muestra más reducido en el grupo de pacientes con EMSP en nuestro estudio, haya impedido observar diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control, dado que las medias y los porcentajes de alteración, muestran que un peor rendimiento de los pacientes con EMSP respecto al grupo control en las tres variables incluidas en el análisis.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de PAV ni en el porcentaje de recuerdo de la FCR corregido por el rendimiento en la fase de copia, aunque, el análisis de los porcentajes de alteración, indica que en la prueba de PAV, las formas progresivas de la enfermedad tuvieron un rendimiento inferior respecto a la forma RR, en especial en el recuerdo demorado. Concretamente, mientras que ningún paciente con EMRR presentó una puntuación inferior a dos DT, en relación a la media y DT del grupo control, un 34,6% y un 28,6% de los pacientes con EM PP y SP respectivamente, presentaron una puntuación a este nivel. No obstante, cabe remarcar que, un 44% de los pacientes con curso PP y un 50% de los pacientes con forma clínica SP no alcanzaron el criterio de recordar correctamente los seis pares asociados después de seis ensayos consecutivos de la prueba, en tanto que sólo un 19% de los pacientes con EMRR fallaron en recordar los seis pares asociados al finalizar la prueba. Estos datos indican que el mayor porcentaje de pacientes con formas progresivas que presentan una puntuación inferior a dos DT en el recuerdo demorado respecto al grupo control, viene dado por una deficiente ejecución en la fase de aprendizaje y que las formas progresivas, necesitarían aún más ensayos para alcanzar el criterio de aprendizaje deseado.

Respecto al aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras, las formas progresivas son las que presentan un porcentaje más elevado de alteración. En concreto, un 44,4% de los pacientes con curso PP y un 46,7% de los pacientes con EMSP presentaron alteración en el aprendizaje procedimental, en tanto que sólo un 23,8% de los pacientes con EMRR fue clasificado como alterado. No obstante, se observan diferencias en cuanto al rendimiento en las diferentes pruebas utilizadas.

En relación a los datos obtenidos a partir de la prueba de TH para valorar el aprendizaje procedimental de habilidades cognitivas, el rendimiento de los cuatro grupos fue similar en relación a la ejecución del primer y quinto ensayo de la prueba.

Así pues, las diferentes formas clínicas no se diferenciaron del rendimiento obtenido por el grupo control. Comparando la ejecución entre el primer y el quinto ensayo, se observó que tanto controles como pacientes solucionaban la tarea más rápidamente, cometían menos errores y utilizaban menos movimientos. Sin embargo, sólo el grupo control y el grupo de pacientes con EMRR, presentaron una disminución estadísticamente significativa en el número de movimientos realizados para solucionar la tarea. En conjunto, estos resultados apuntan a que tanto las formas progresivas como RR de la EM pueden beneficiarse de la práctica repetida para aprender una habilidad cognitiva. No obstante, cuando se valoró el recuerdo al cabo de una semana del aprendizaje realizado, los datos mostraron un aumento estadísticamente significativo del tiempo y número de errores cometidos para solucionar la TH en las formas progresivas (PP y SP) respecto al grupo control, si bien, no se hallaron cambios respecto al quinto ensayo de la prueba. Por el contrario, los pacientes con EMRR presentaron un aumento significativo del número de movimientos para solucionar la prueba comparando la ejecución entre el quinto y el sexto ensayo, siendo el número de movimientos utilizado en este último ensayo similar al de la línea base. Estos datos señalan, que los pacientes con EMRR tienen dificultades para mantener el recuerdo de una habilidad cognitiva o que no son capaces de adquirir la habilidad con el mismo número de ensayos que el grupo control. De hecho, diversas investigaciones han evidenciado que los pacientes con EM necesitan más ensayos de aprendizaje comparados con sujetos sanos para adquirir material de tipo verbal o visual (DeLuca *et al.*, 1994, DeLuca *et al.*, 1998, Demaree *et al.*, 2000, Gaudino *et al.*, 2001).

Los resultados del aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, valorado a través de la ejecución del Circuito en Estrella, mostraron que aunque todos los grupos presentaron una ejecución más rápida al finalizar la fase de aprendizaje, los pacientes con EMSP ejecutaron más lentamente la prueba en relación al grupo control. No se observaron cambios a nivel del número de errores cometidos para solucionar la prueba. No obstante, cabe señalar, que la ejecución de las formas progresivas estuvo marcada por una gran heterogeneidad y cometieron muchos más errores en comparación con el grupo control y pacientes con EMRR, aunque esta diferente ejecución no fue estadísticamente significativa. El recuerdo de la habilidad

aprendida tras una semana de demora mostró que los pacientes EMSP fueron significativamente más lentos que el grupo control, incrementándose las diferencias halladas en la fase de aprendizaje y que el grupo de pacientes con curso PP presentó mayor número de errores respecto a los pacientes EMRR y el grupo control, no obstante, los pacientes con EMPP cometieron significativamente menos errores en el sexto ensayo que en el último ensayo de la fase de aprendizaje, por lo que los pacientes EMPP mejoraron su ejecución en esta prueba después de una semana de demora. El hecho que se detectaran diferencias estadísticamente significativas en el sexto ensayo y no en el quinto cuando el número de errores era mayor, es debido a que los pacientes con EMPP, mejoraron su ejecución globalmente, reduciendo así la variabilidad hallada durante la fase de aprendizaje. Comparando la ejecución en la velocidad de ejecución del quinto y sexto ensayo, se observa tanto en los sujetos controles como en las formas progresivas un aumento en el tiempo para realizar el sexto ensayo. Estos datos nos indican que, aunque el aumento en tiempo para ejecutar el sexto ensayo en las formas progresivas es casi el doble del que se produce en el grupo control, esta disminución en la velocidad de ejecución es relativamente normal.

En la tarea de Laberintos de Porteus, se observa que todas las formas clínicas y el grupo control se benefician de los ensayos de práctica durante la fase de aprendizaje, disminuyendo el tiempo empleado para completar la tarea y el número de errores, no hallándose diferencias entre la ejecución del grupo control y los demás cursos clínicos de la enfermedad. Respecto al recuerdo del aprendizaje valorado al cabo de una semana, los datos mostraron diferencias entre todas las formas clínicas y el grupo control. No obstante, debe señalarse, que para éste análisis no fue posible realizar la corrección de la velocidad motora de los sujetos, por lo que estas diferencias pueden estar reflejando diferencias en la velocidad motora, más que una pérdida del recuerdo de cómo realizar la tarea. De hecho, cuando se compara la ejecución entre el último ensayo de la fase de aprendizaje y el ensayo realizado tras una semana de demora, todos los grupos, incluido el grupo control, presentan un aumento en el tiempo de ejecución de la tarea.

Hasta la fecha, no existen trabajos que comparen la ejecución de las diferentes formas de evolución de la EM en tareas de aprendizaje de habilidades

sensoriomotoras o cognitivas. Los datos hasta aquí expuestos, señalan que todas las formas clínicas de la EM son capaces de mejorar con la práctica y aprender una habilidad sensoriomotora y cognitiva al igual que el grupo control, sin embargo, los pacientes con EMRR presentan déficit en mantener estas habilidades a largo plazo, al menos cuando se trata de una habilidad cognitiva. Es posible que aumentando el número de ensayos, estas diferencias en el recuerdo a largo plazo desaparezcan, al igual que ocurre con las pruebas de memoria declarativa, (DeLuca *et al.*, 1994; DeLuca *et al.*, 1998; Demaree *et al.*, 2000; Gaudino *et al.*, 2001).

V.3. ESTUDIO SOBRE EL RENDIMIENTO EN LAS PRUEBAS DE APRENDIZAJE Y RECUERDO A LARGO PLAZO DE HABILIDADES COGNITIVAS Y SENSORIOMOTORAS DE LOS PACIENTES CON EM CON Y SIN ALTERACIÓN COGNITIVA

V.3.1. Criterio de clasificación y porcentajes de alteración cognitiva

El porcentaje de alteración cognitiva en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas en la muestra global de pacientes con EM es de un 36,2%, porcentaje muy similar al que hallamos clasificando a los sujetos en función de su rendimiento en el aprendizaje procedimental. No obstante, este porcentaje es inferior al observado en algunas investigaciones (Comi *et al.*, 1993, Kujala *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1996a, Kujala *et al.*, 1996b, Kujala *et al.*, 1997), aunque similar al que otros autores han hallado (Filippi *et al.*, 1994). Las variaciones en el porcentaje de alteración se deben, en parte, al criterio escogido para clasificar a los pacientes como alterados o preservados cognitivamente. La mayoría de los estudios (Comi *et al.*, 1993, Kujala *et al.*, 1994, Filippi *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1996a, Kujala *et al.*, 1996b, Kujala *et al.*, 1997, Camp *et al.*, 1999, Amato *et al.*, 2001) han aplicado un criterio clínico, que consistía en clasificar a los sujetos con EM dependiendo del número de test fallados respecto al grupo control, considerando el fracaso en un test cuando la puntuación del sujeto caía por debajo de 1,5 ó 2 DT respecto a la media y DT del grupo control. En las diversas investigaciones, se observa que éste criterio

clínico de clasificación es diferente. En el estudio de Comi *et al.*, (1993), se clasificó a los sujetos como pacientes con alteración cognitiva moderada, cuando fallaban un test de la batería neuropsicológica administrada y como pacientes con alteración cognitiva severa, cuando fallaban más de dos test. En cambio, en el artículo de Amato *et al.*, se consideró que un paciente presentaba una alteración leve, cuando fallaba entre 3 y 5 test y una alteración moderada, cuando fallaba más de 5 test de la batería administrada. En nuestro caso el criterio de clasificación de los pacientes con EM, no se ha basado en un criterio clínico, sino en la ejecución del grupo control de referencia, tomando el percentil 95 como punto de corte. La utilización de diferentes criterios para clasificar a los sujetos hace difícil la comparación de datos, no obstante, cuando se toman criterios clínicos más estrictos, el porcentaje de alteración cognitiva es similar al observado en presente estudio (Filippi *et al.*, 1994, Amato *et al.*, 2001).

Otra fuente de variación en los porcentajes de alteración cognitiva, es el tipo de pruebas neuropsicológicas utilizadas y el tipo de funciones valoradas. En nuestro caso, la batería neuropsicológica administrada sólo se componía de pruebas que valoraban funciones ejecutivas y memoria declarativa, por lo que es posible que en el caso de haber incorporado pruebas para valorar otras funciones en las que los pacientes con EM presentan déficit, como medidas de atención, velocidad de procesamiento de la información o funciones visuoespaciales, los porcentajes de alteración hubieran sido diferentes.

Al igual que los resultados obtenidos en otras investigaciones (Comi *et al.*, 1993, Kujala *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1996a, Kujala *et al.*, 1996b, Kujala *et al.*, 1997) los porcentajes de alteración cognitiva teniendo en cuenta las diferentes formas clínicas de la EM, muestran que la forma clínica que presenta un menor porcentaje de alteración es la forma RR (28,6%). Sin embargo, nuestros datos están en contradicción con los observados por otros autores (Comi *et al.*, 1993, Comi *et al.*, 1995, Filippi *et al.*, 1994), por lo que se refiere al porcentaje de alteración de las formas progresivas. En el presente estudio se ha hallado que la forma clínica que presenta un porcentaje mayor de alteración es la forma PP (44%), seguida de la forma SP (33,3%). En cambio en el trabajo publicado por Comi *et al.*, (1993) comparando las tres formas clínicas de la EM, el porcentaje de alteración cognitiva

fue del 29% para las forma RR, 33% para la forma PP y 57% para la forma SP. Filippi *et al.*, (1994) aún obtuvo porcentajes de alteración cognitiva más bajos para la forma PP, siendo un solo paciente de la muestra clasificado como paciente con alteración cognitiva (8%), en tanto que un 65% de la muestra de pacientes con SP fue clasificado como pacientes con alteración. En este estudio, el porcentaje de disfunción cognitiva de la forma RR (8%), fue similar al hallado en los pacientes con EMPP, dado que sólo un sujeto con esta forma clínica fue clasificado como paciente con alteración cognitiva. Comi *et al.*, (1995) en un trabajo posterior, aún halló un menor porcentaje de alteración en el grupo de pacientes con EMPP siendo éste del 7%, en tanto que la forma SP presentó un porcentaje de alteración del 53%. Camp *et al.*, (1999), en su estudio realizado sobre pacientes con EMPP, siguiendo los mismos criterios clínicos que Comi *et al.*, (1995) halló un porcentaje de alteración del 28,6%.

Sin embargo, cabe señalar, que no todos los estudios son congruentes en éste aspecto. En la muestra seleccionada para los estudios de Kujala *et al.*, (Kujala *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1996a, Kujala *et al.*, 1996b, Kujala *et al.*, 1997), la forma clínica que presenta un mayor grado de alteración cognitiva es la forma PP (59,1%), seguida de la forma SP (50%), confirmando, de nuevo, que los pacientes con curso RR son los que obtienen el menor grado de alteración cognitiva (35,3%). No obstante, la literatura sobre este tema es aún confusa, puesto que algunos autores afirman que las diferencias que se hallan entre las dos formas progresivas son sutiles (Foong *et al.*, 2000, De Sonneville *et al.*, 2002). De hecho, en nuestro estudio, las diferencias halladas se encuentran fundamentalmente entre las diferentes formas clínicas y el grupo control, pero no entre las formas clínicas entre sí.

Si comparamos los porcentajes de alteración obtenidos en aprendizaje procedimental y en pruebas de memoria declarativa y funciones frontales observamos que los pacientes con curso RR son los que presentan un menor porcentaje de alteración (23,8% vs 28,6%). La forma PP presenta un porcentaje similar de alteración en las dos áreas evaluadas (44,4% vs 44%), en tanto el porcentaje de alteración en el aprendizaje procedimental es más elevado (46,7%) que el porcentaje que se observa valorando memoria declarativa y funciones frontales (33,3%) en los pacientes con EMSP. Este mayor porcentaje en las formas SP puede

ser debido a que, tal como ha apuntado Gaudino *et al.*, (2001), los pacientes con EMSP presentan un peor rendimiento en el aprendizaje visuoespacial.

El hecho de que los pacientes con EM PP y SP presenten un igual grado de discapacidad neurológica y sean los pacientes con EMPP los que presenten un mayor grado de alteración cognitiva valorado a partir de pruebas declarativas y de funciones ejecutivas, apoya el hecho de que los déficit cognitivos no están relacionados con la discapacidad física valorada mediante la EDSS, tal como apoyan diferentes investigaciones (Peysers *et al.*, 1980, Rao *et al.*, 1984a, Rao *et al.*, 1984b, Medaer *et al.*, 1984, Lyon-Caen *et al.*, 1986, Rao *et al.*, 1987, Beatty *et al.*, 1988, Franklin *et al.*, 1988, Fischer *et al.*, 1988, Rao *et al.*, 1989a, Iwasaki *et al.*, 1989, Minden *et al.*, 1990b, DeLuca *et al.*, 1998, Beatty *et al.*, 1995, Gaudino *et al.*, 2001). Por otro lado, no parece probable que el mayor grado de alteración cognitiva en la EMPP quede explicado por una mayor carga lesional, dado que diferentes estudios de RM han aportado evidencia de que la forma SP presenta mayor carga lesional tanto en imágenes potenciadas en T1 como en T2 (Thompson *et al.*, 1990, Thompson *et al.*, 1991, Filippi *et al.*, 1995, Nijeholt *et al.*, 1998, Filippi *et al.*, 1999, Van Walderveen *et al.*, 2001). Esto hace pensar que una causa posible sea que los mecanismos patofisiológicos difieran entre las dos formas clínicas, tal como sugiere Foong *et al.*, (2000), y que las lesiones detectadas en ambos grupos difieran en cuanto a la severidad de pérdida axonal, desmielinización y gliosis.

V.3.2. Variables sociodemográficas, clínicas, de estado de ánimo y fatiga

La proporción de hombres y mujeres clasificados como pacientes EM con y sin alteración cognitiva a partir de las pruebas de memoria declarativa y funciones frontales, fue similar en los dos grupos. Se observaron diferencias en cuanto a la actividad laboral, edad y años de escolaridad, siendo los pacientes clasificados como cognitivamente preservados aquellos que estaban mayoritariamente en activo, eran más jóvenes y tenían más años de escolarización. Estas dos últimas variables fueron incluidas como covariables para el estudio del aprendizaje procedimental y su recuerdo a largo plazo.

No se hallaron diferencias en ninguna de las variables clínicas. No obstante, los pacientes con alteración cognitiva, presentaron una puntuación en el BDI indicadora de depresión leve y una puntuación superior en los cuestionarios de ansiedad rasgo y estado, aunque el valor medio obtenido se situó en los rangos de la normalidad. El grado de fatiga percibido fue superior en el grupo de pacientes con alteración cognitiva, lo que es congruente dado que un porcentaje importante de este grupo se componía de pacientes con formas progresivas (Colosimo *et al.*, 1995).

V.3.3. Rendimiento en las pruebas de aprendizaje procedimental de habilidades cognitivas y sensoriomotoras y su recuerdo a largo plazo

Un 52,4% de los pacientes que presentaron alteración en las pruebas de memoria declarativa y funciones frontales, fueron clasificados como pacientes con alteración en el aprendizaje procedimental, en tanto que un 27% de aquellos que presentaron un rendimiento similar al del grupo control en las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas presentaron alteración en el aprendizaje procedimental. Estos datos, indican que una proporción importante de los pacientes que presentan déficit en memoria declarativa y funciones ejecutivas presentan también alteración en el aprendizaje de habilidades. No obstante, el hecho que una parte de los pacientes sin alteración en las pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas presenten alteración en el aprendizaje procedimental indica que el aprendizaje de habilidades puede estar afectado incluso en aquellos sujetos que muestren preservadas otras funciones cognitivas.

Los resultados obtenidos mediante la prueba de TH muestran un rendimiento similar entre los pacientes con EM con y sin alteración cognitiva tanto en el primer como en el quinto ensayo de la prueba para las variables tiempo y movimientos. No obstante, los pacientes con alteración cognitiva cometieron un mayor número de errores en los dos ensayos comparados con el grupo de pacientes sin alteración cognitiva. Sin embargo, estas diferencias han de interpretarse con cautela, dado que para estos análisis no fue posible corregir la variable errores, por la edad y años de escolaridad de los sujetos. Por otro lado, el hecho de que en el sexto ensayo realizado

al cabo de una semana para valorar el recuerdo a largo plazo de la habilidad aprendida, no se observaron diferencias entre los dos grupos para ninguna de las variables (movimientos, tiempo y errores) cuando las condiciones del análisis de la covariancia se cumplieron, nos lleva a replantear y no considerar de una manera contundente las diferencias estadísticamente significativas obtenidas en el primer y quinto ensayo.

Comparando la ejecución entre el primer y quinto ensayo, ambos grupos realizan la tarea más rápidamente y cometen menos errores al final de la fase de aprendizaje. Aunque en la variable número de movimientos, sólo se halla una reducción de estos en el grupo de pacientes sin alteración cognitiva, no observándose aprendizaje en el grupo de pacientes con alteración cognitiva. De hecho, la ejecución de los pacientes con alteración cognitiva en el último ensayo de la fase de aprendizaje fue muy similar al de la línea base.

Respecto al recuerdo de la habilidad tras una semana de demora, ambos grupos utilizaron un número de movimientos similar al de la línea base, hallándose diferencias estadísticamente significativas entre el quinto y sexto ensayo en los pacientes sin alteración cognitiva. Estos resultados indican que la habilidad alcanzada durante la fase de aprendizaje en los pacientes sin alteración cognitiva no era lo suficientemente estable.

En pacientes con Enfermedad de Parkinson y pacientes con Enfermedad de Huntington en estado inicial, sin alteración de la memoria declarativa, se ha hallado un peor rendimiento en el aprendizaje de habilidades cognitivas, utilizando la Torre de Toronto, una variante más sencilla de la TH (Saint-Cyr *et al.*, 1988). Es posible que la implicación directa de los ganglios basales en estas enfermedades hace que los déficit en el aprendizaje procedimental de una habilidad cognitiva sean más evidentes que en los pacientes con EM. De hecho, sólo en el grupo de pacientes que mostraron alteración en las pruebas ejecutivas y de memoria declarativa, no hay evidencia de aprendizaje en cuanto al número de movimientos realizados para solucionar la prueba.

En el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, los pacientes con alteración cognitiva mostraron ser más lentos en el primer ensayo del Circuito en Estrella pero no en el último ensayo de la fase de aprendizaje, observándose que ambos grupos

realizaban más rápidamente la prueba en el quinto ensayo. Sin embargo, en cuanto al número de errores, los datos no mostraron una reducción de estos en ninguno de los grupos y los pacientes con alteración cognitiva cometieron significativamente más comparados con el grupo de pacientes sin alteración cognitiva. Respecto al sexto ensayo, los pacientes con alteración cognitiva, cometieron significativamente menos errores que durante el último ensayo de la fase de aprendizaje, pero aún éstos, fueron más elevados que en el grupo de pacientes sin alteración cognitiva. No obstante, aunque el tiempo de ejecución fue más elevado para los sujetos con alteración cognitiva, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Comparando la ejecución dentro de cada grupo para el quinto y sexto ensayo, los pacientes sin alteración cognitiva aumentaron significativamente el tiempo de ejecución en el ensayo realizado al cabo de una semana, en tanto que las diferencias halladas entre estos dos ensayos para los pacientes con alteración cognitiva no fue estadísticamente significativa.

La ejecución de ambos grupos durante la fase de aprendizaje fue muy similar en la prueba de Laberintos de Porteus, no hallándose diferencias ni en el tiempo ni en el número de errores cometidos, observándose que ambos grupos mejoraron su ejecución tras la práctica repetida. Tampoco los datos mostraron diferencias entre los grupos en la ejecución realizada al cabo de una semana, no obstante, comparando la ejecución entre el quinto y sexto ensayo, los pacientes sin alteración cognitiva presentaron un aumento significativo del tiempo y número de errores para completar la tarea.

Investigaciones previas han mostrado que la clasificación de pacientes de acuerdo con el grado de alteración cognitiva es un método útil para analizar los mecanismos que subyacen en el deterioro cognitivo de la EM (Kujala *et al.*, 1994, Kujala *et al.*, 1995, Kujala *et al.*, 1996a, Kujala *et al.*, 1996b, Kujala *et al.*, 1997, Seinela *et al.*, 2002). En nuestro estudio, la clasificación de los pacientes en sujetos preservados y alterados cognitivamente en pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas, para estudiar el rendimiento en el aprendizaje procedimental, indica que los pacientes con alteración cognitiva presentan más dificultades para aprender una habilidad cognitiva, en tanto que los pacientes sin alteración cognitiva mejoran con la práctica pero ejecutan la tarea de manera similar a la línea base

después de un periodo de demora. No obstante, el rendimiento de ambos grupos es similar cuando se trata de una habilidad sensoriomotora. Sin embargo, la literatura en este último aspecto muestra resultados contradictorios. Rao *et al.*, (1993) y Janculjak *et al.*, (2002) llegaron a diferentes conclusiones utilizando pruebas sensoriomotoras como el tiempo de reacción serial y el seguimiento de una señal, en sujetos con EM con un rendimiento cognitivo heterogéneo. Rao *et al.*, (1993) concluyó que el rendimiento de los pacientes con EM era normal en el aprendizaje de una habilidad sensoriomotora sugiriendo que las demencias producidas por afectación en sustancia blanca presentaban rasgos distintivos de aquellas demencias subcorticales con afectación de los ganglios basales. Por el contrario, Janculjak *et al.*, (2002) sugirió que la alteración en el aprendizaje del seguimiento de una señal podría estar causado por un déficit de atención. Cabe señalar que, incluso en las demencias que cursan con afectación de estructuras grises subcorticales, no se ha hallado un rendimiento uniforme en el aprendizaje procedimental. En el estudio de Gabrieli *et al.*, (1997) utilizando dos pruebas sensoriomotoras, hallaron que los pacientes con Enfermedad de Huntington presentaban alteración en el rotor de persecución pero una ejecución normal en el trazado en espejo, sugiriendo que la ejecución de las diferentes pruebas estaban mediadas por circuitos neurales diferentes. Harrington *et al.*, (1991) hallaron que los pacientes con Enfermedad de Parkinson, mostraban alteración en el aprendizaje motor pero una ejecución normal en el aprendizaje de habilidades perceptivas. Estos resultados sugieren que el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, perceptivas y cognitivas pueda estar mediado por diferentes circuitos neuronales que compartan determinadas propiedades (Gabrieli, 1998). Las estructuras que fundamentalmente se asocian al aprendizaje procedimental son los circuitos cortico-estriatales, el cerebelo y el lóbulos frontales (Saint-Cyr *et al.*, 1988; Sanes *et al.*, 1990, Harrington *et al.*, 1991, Grafman *et al.*, 1992, Pascual-Leone *et al.*, 1993, Kim *et al.*, 1995, Gabrieli *et al.*, 1997, Doyon *et al.*, 1997, Gómez-Beldarrain *et al.*, 1999, Poldrack *et al.*, 2001). En los sujetos con EM, las lesiones situadas en estas áreas podrían estar causando una desconexión en alguno de estos circuitos, produciendo los déficit observados.

Los estudios realizados con pacientes amnésicos muestran que la memoria declarativa y procedimental son funciones disociables tanto funcional como

anatómicamente (Cohen *et al.*, 1980, Cohen *et al.*, 1985). No obstante, cuando un sujeto realiza una tarea de aprendizaje, tanto el aprendizaje implícito como explícito están presentes, dado que la ejecución repetida de la tarea lleva al desarrollo de un conocimiento explícito de ésta (Willingham *et al.*, 1989). Por otro lado, aunque existen resultados negativos (Doyon *et al.*, 1997), algunos autores han hallado que los pacientes con lesiones frontales presentan déficit en el aprendizaje procedimental (Gómez-Beldarrain *et al.*, 1999). En nuestro caso, el déficit en las funciones ejecutivas, posiblemente debidas a lesiones en los lóbulos frontales o a la desconexión córtico-subcortical, y la disfunción en la memoria declarativa, explicaría que los pacientes con EM clasificados con alteración cognitiva presentasen una peor ejecución en el aprendizaje de habilidades cognitivas. Finalmente, cabría remarcar, tal como sugiere Nissen (1992) que el aprendizaje procedimental ocurre sin consciencia, pero requiere capacidad atencional. Si tenemos en cuenta el rendimiento en el subtest de dígitos directos como una medida de la capacidad de atención (Lezak, 1995), éste nos indica que un porcentaje de los pacientes con EM presenta alteración en las capacidades atencionales, pudiendo así, afectar estos déficit a la capacidad de aprendizaje.

V.4. ESTUDIO SOBRE LAS VARIABLES QUE INCIDEN EN EL APRENDIZAJE Y RECUERDO A LARGO PLAZO DE HABILIDADES COGNITIVAS Y SENSORIOMOTORAS

Los resultados derivados de las variables de la TH a partir del procedimiento exploratorio basado en el modelo de regresión, muestran que la variable que más incide en el rendimiento de esta prueba es el índice de alteración en funciones ejecutivas. Estos datos son congruentes con el hecho de que la TH valora planificación y resolución de problemas, procesos cognitivos en los que el lóbulo frontal juega un papel esencial (Lezak, 1995) y apoya los resultados del estudio de Gómez Beldarrain *et al.*, (1999) en el que halla un peor rendimiento en el aprendizaje procedimental de pacientes con lesiones prefrontales, concluyendo que el cortex prefrontal es un componente más del circuito que implica este tipo de aprendizaje. El

hecho que el índice de alteración en funciones ejecutivas tenga un poder explicativo importante en esta prueba implica algunas consideraciones sobre los resultados derivados de los pacientes con alteración cognitiva en funciones ejecutivas y memoria declarativa y es que posiblemente, aunque no se encontraron diferencias en la ejecución del primer ensayo de la prueba entre los grupos de pacientes con y sin alteración, los déficit en la función ejecutiva presentes en el grupo con alteración impidieron que estos encontraran estrategias eficaces para resolver la prueba utilizando menos movimientos.

Las variables clínicas tienen un efecto menor y quizás tengan una mayor importancia en los primeros estadios del aprendizaje. Ni la depresión ni el nivel de ansiedad, explican el rendimiento en ninguna de las variables de la TH. Algunos autores han hallado que un estado de ánimo deprimido se relaciona con un peor rendimiento en tareas de aprendizaje procedimental (Sabe *et al.*, 1995, Kalechstein *et al.*, 1998), pero debe remarcarse que a nivel global, la muestra de pacientes con EM presentaba signos mínimos de depresión.

En cuanto a las variables que explican el rendimiento en el aprendizaje de una habilidad sensoriomotora utilizando el Circuito en Estrella, se observa que las variables clínicas tienen un peso más importante en esta prueba, entre ellas la forma de evolución es la más sobresaliente en el tiempo de ejecución y número de errores en el sexto ensayo. En la variable tiempo del sexto ensayo, la edad tiene una capacidad predictiva importante, pero posiblemente se deba a la relación que se establece entre la edad y la forma de evolución, dado que las formas progresivas de la enfermedad presentan una edad más avanzada. De hecho, tal como indican diferentes investigaciones, la edad de los sujetos influye muy poco en el rendimiento del aprendizaje procedimental (Parkin, 1993). En el número de errores cometidos en la línea base y al final de la fase de aprendizaje, los años de evolución desde el primer síntoma es la variable clínica más representativa del modelo. Los tres índices de alteración cognitiva aparecen también como variables explicativas del modelo. El índice de alteración en la memoria declarativa aparece como variable explicativa en todos los ensayos siendo su efecto especialmente saliente en el tiempo de ejecución de la prueba. En cambio en el número de errores cometidos en la línea base y al final de la fase de aprendizaje, el índice de alteración en funciones ejecutivas es la variable

con mayor nivel explicativo, en tanto que el índice de alteración en el recuerdo a largo plazo de la memoria declarativa tiene un peso explicativo mayor en el número de errores cometidos en el sexto ensayo. Respecto a las variables de estado de ánimo, el nivel de ansiedad estado, se presenta como una variable predictora en los errores cometidos en la línea base y al final de la fase de aprendizaje.

En cuanto a la prueba de Laberintos de Porteus, al igual que en la prueba del Circuito en estrella, se obtiene que las variables clínicas, en especial la forma de evolución, se presentan como variables importantes en la explicación del modelo en el tiempo de ejecución de la prueba. En tanto que en el número de errores cometidos, la puntuación de la EDSS en el primer ensayo y los años de evolución en el quinto, son las variables clínicas que explican mejor el modelo. De nuevo se observa que el nivel de ansiedad estado tiene un valor explicativo para el tiempo de ejecución en el sexto ensayo de la prueba y para el número de errores en la línea base y al final de la fase de aprendizaje. Respecto a los índices de alteración cognitiva, se observa que el índice de alteración en la memoria declarativa es explicativo de todas las variables analizadas en la prueba, menos en el número de errores del primer ensayo, en tanto que el índice de alteración en funciones frontales sólo es explicativo de la variable tiempo de ejecución en el sexto ensayo.

En resumen, podríamos concluir que mientras que los índices de alteración cognitiva, concretamente, el índice de alteración en pruebas ejecutivas, presenta un poder explicativo mayor para la TH, en las pruebas de aprendizaje sensoriomotor, las variables clínicas como los índices de alteración cognitiva presentan un poder explicativo importante y que la forma de evolución es la variable clínica que mejor explica el rendimiento en estas pruebas.

V.5. ESTUDIO SOBRE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y RENDIMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON EMPP

Los pacientes con EMPP y alteración en memoria declarativa presentaron un mayor volumen de lesión detectado en imágenes potenciadas en DP y un menor

porcentaje de fracción de parénquima cerebral comparados con pacientes con EMPP sin alteración y con igual grado de discapacidad física y años de evolución de la enfermedad. En el análisis discriminante se obtuvo que el volumen de lesión detectado en imágenes potenciadas en T1 lograba discriminar un 69,2% de los casos agrupados originales, con una especificidad del 84,6%, aunque con una sensibilidad de tan solo del 53,8%. En conjunto, estos resultados sugieren que la alteración en la memoria declarativa está asociada con la atrofia cerebral y el volumen de lesión. Otros autores han hallado una fracción de parénquima cerebral menor en pacientes con EMRR con alteración cognitiva global comparados con pacientes sin alteración, pero han fallado en hallar un volumen de lesión mayor en pacientes con alteración cognitiva (Zivadinov *et al.*, 2001a). No obstante, en nuestro estudio, cuando valoramos la alteración cognitiva global o la alteración en la memoria declarativa a largo plazo, no hallamos diferencias entre pacientes con alteración y pacientes cognitivamente preservados en el volumen de lesión, ni tampoco en el grado de atrofia cerebral o parámetros de ITM y ERM que estudiaban la sustancia blanca de apariencia normal. Estudios previos, han hallado que los parámetros derivados de las ITM eran significativamente menores en los pacientes que presentaban deterioro cognitivo respecto a los que presentaban un rendimiento cognitivo normal (Rovaris *et al.*, 1998, van Buchem *et al.*, 1998, Comi *et al.*, 1999, Rovaris *et al.*, 2000) y aunque existen resultados negativos (Foong *et al.*, 1999) algunos autores, han mostrado que el cociente NAA/Cr valorado mediante la técnica de ERM, se encuentra disminuido en pacientes con EM con curso PP (Borràs *et al.*, 2000) y formas que cursan a brotes (Borràs *et al.*, 2001) que presentaban alteración cognitiva. En el presente estudio, no observamos que los pacientes con EMPP con alteración cognitiva muestren valores derivados de ITM o ERM disminuidos respecto a pacientes con EMPP sin alteración cognitiva. Estos resultados posiblemente sean debidos a un menor tamaño de muestra y a la variabilidad interindividual observada en los datos de ITM y ERM.

Respecto a los resultados obtenidos clasificando a los sujetos en función de su rendimiento en las pruebas de aprendizaje procedimental, se observó que aquellos que presentaban un peor rendimiento, mostraban un mayor volumen de lesión y un mayor porcentaje de carga lesional valorado en imágenes potenciadas en T1 y DP,

comparados con un grupo de sujetos con igual grado de discapacidad neurológica y duración de la enfermedad, pero con un rendimiento normal en las pruebas de aprendizaje procedimental. El análisis discriminante mostró que el porcentaje de carga lesional detectado en imágenes potenciadas en T1 conseguía discriminar un 70,4% de los casos correctamente, aunque al igual que en el caso de la memoria declarativa, la clasificación mostró una especificidad aceptable pero una baja sensibilidad.

El análisis de correlación mostró que los parámetros de RM se relacionaban con múltiples test de memoria declarativa tal como han hallado otros autores (Franklin *et al.*, 1988, Rao *et al.*, 1989b, Anzola *et al.*, 1990, Ron *et al.*, 1991, Maurelli *et al.*, 1992, Swirsky-Sacchetti *et al.*, 1992, Comi *et al.*, 1993, Hohol *et al.*, 1997, Rovaris *et al.*, 1998, Benedict *et al.*, 2002). En nuestro estudio también encontramos que el peor rendimiento en el aprendizaje procedimental y recuerdo a largo plazo se relacionaba con un mayor volumen lesional y atrofia cerebral.

A pesar de que la valoración del perfil bioquímico mediante ERM se realizó en una región pequeña de los lóbulos frontales y posiblemente ésta no refleje el perfil general de otras áreas frontales, se halló que el recuerdo a largo plazo del aprendizaje de la TH se relacionaba con un decremento del cociente NAA/Cr en la sustancia blanca frontal, indicativo de alteración en la integridad neuronal y axonal.

En conjunto, nuestro estudio da apoyo a la hipótesis de que el aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras está asociado con la severidad de la afectación cerebral.

V.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y COMENTARIOS FINALES

Se ha intentado exponer y comentar los resultados ajustados a los objetivos propuestos en este estudio, no obstante, se debe tener en cuenta la existencia de una serie de limitaciones que de forma más o menos explícita se han ido sugiriendo a lo largo del texto y que afectan a la interpretación y extrapolación de los resultados.

La principal limitación la podemos centrar en el tamaño de muestra utilizado, que se hace más evidente cuando se analizan las submuestras. No obstante, el número de pacientes no difiere excesivamente del que normalmente se emplea en estudios sobre EM. El tamaño de muestra del grupo control de referencia que hemos utilizado era reducido, lo que posiblemente, por una parte, ha restado poder estadístico y por otra, ha tenido implicaciones a la hora de clasificar a los pacientes con EM según el grado de alteración cognitiva.

El menor número de pacientes con EM con curso SP posiblemente ha influido en el porcentaje de alteración obtenido, tanto en la clasificación de pacientes con alteración en memoria declarativa y funciones ejecutivas, como en la clasificación según el rendimiento en pruebas de aprendizaje procedimental, por lo que sería necesario realizar futuros estudios con un mayor número de pacientes para esclarecer si realmente existen diferencias en el rendimiento cognitivo entre las formas progresivas SP y PP.

Otra de las consecuencias derivadas del tamaño de muestra utilizado, hace que determinados análisis empleados en este estudio como la regresión y el análisis discriminante, no sean sino meros procedimientos exploratorios y orientativos con una escasa validez a la hora de extrapolar sus resultados.

A pesar que se han aplicado diversos métodos para controlar la influencia de variables sociodemográficas como la edad y los años de escolarización, no siempre ha sido posible corregir su efecto, por lo que estos datos han de ser interpretados con ciertas reservas. Sería importante realizar un estudio para valorar el aprendizaje de habilidades en que los pacientes con EM con diferente grado de disfunción cognitiva no difiriera en estas variables.

El criterio empleado para clasificar la muestra de pacientes con EM según el grado alteración cognitiva, ha sido un criterio basado en el grupo control, atribuyendo a la ejecución que suponía una desviación típica alejada de la media y desviación típica del grupo control una alteración leve y aquella ejecución que presentaba dos desviaciones típicas respecto de la del grupo control una alteración moderada. La aplicación de este criterio fue motivada por la escala de los datos y por la dispersión observada en algunas variables. No obstante, el hecho que posteriormente se seleccionara el percentil 95 en función de la ejecución del grupo control hace que el criterio sea similar al que se ha utilizado en otros trabajos.

El porcentaje de alteración del aprendizaje procedimental es sorprendentemente elevado dadas las diferencias estadísticamente significativas que se han hallado en las pruebas de aprendizaje de habilidades. Este hecho probablemente esté influido por dos factores. El primero hace referencia a la alta variabilidad observada en la ejecución de estas pruebas que provoca un parcial solapamiento en los intervalos de confianza. El segundo factor, presenta implicaciones clínicas para los programas de rehabilitación destinados a los pacientes con EM, y es que en general se observa que los pacientes mejoran con la práctica pero presentan dificultades para mantener el aprendizaje de habilidades a largo plazo, siendo este efecto más evidente en el recuerdo de habilidades cognitivas. Posiblemente, el porcentaje de alteración en el aprendizaje de habilidades esté reflejando esta dificultad. De lo expuesto, se deriva la necesidad de realizar estudios rigurosos sobre los programas de rehabilitación que se aplican en estos pacientes, sobre su eficacia y el mantenimiento de sus efectos a largo plazo.

El hecho que los pacientes con EM presenten un peor recuerdo a largo plazo de las habilidades aprendidas, pero que en general sean capaces de aprender diferentes tipos de habilidades al igual que los sujetos sanos dentro de una misma sesión de aprendizaje, por un lado da apoyo a la hipótesis de que existen diferencias entre las demencias subcorticales que cursan con afectación de los ganglios basales y aquellas que son debidas a lesiones en la sustancia blanca. No obstante, serían necesarios estudios comparativos entre diferentes tipos de patologías que presentasen afectación preferentemente en la sustancia gris subcortical y sujetos con lesiones en la sustancia blanca y que estos mostraran un nivel similar en diferentes funciones

cognitivas que pudieran interferir en el aprendizaje de habilidades. Por otro lado, el hecho que los pacientes con EM presenten dificultades en el recuerdo de habilidades cognitivas respecto a un grupo control sano plantea la cuestión de si estas diferencias observadas decrecerían o se harían más intensas en el caso de que se realizaran diferentes sesiones de aprendizaje distanciadas en el tiempo.

Por último, reflejar que la generalización de los resultados a partir del estudio de RM es limitado dado que se estudió un grupo reducido de pacientes con EMPP. Por otra parte, a causa del reducido número de sujetos que fueron clasificados como pacientes con EMPP que presentaban alteración en las funciones frontales no pudo valorarse esta función en relación a los datos de RM. Mediante la EMR se pretendió estudiar la sustancia blanca de apariencia normal, no obstante, en algunos sujetos se detectó lesión en la región estudiada, pero no en otros, si bien, no se observaron diferencias en este sentido entre los pacientes con diferente rendimiento en las diversas funciones cognitivas.

VI. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan del presente estudio son las siguientes:

- Los pacientes con EM presentan una capacidad de aprendizaje de habilidades cognitivas similar a la de un grupo control sano, no obstante, presentan déficit en el recuerdo a largo plazo de la habilidad adquirida.
- Los pacientes con EM muestran una capacidad de aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades sensoriomotoras similar a la de un grupo control sano.
- El análisis de los datos a partir de la clasificación de los pacientes según su forma de evolución indican que las tres formas clínicas de la EM (RR, PP y SP) presentan una capacidad de aprendizaje de habilidades cognitivas similar a la del grupo control, aunque presentan déficit en el recuerdo a largo plazo de ésta habilidad, siendo este efecto más intenso y estadísticamente significativo en el caso de la forma clínica RR, en tanto que en las formas progresivas se insinúa con menos intensidad.
- Las tres formas clínicas de evolución de la EM presentan una capacidad de aprendizaje y recuerdo a largo plazo de habilidades sensoriomotoras similar a la de un grupo control.
- Las formas progresivas (PP y SP) presentan un mayor grado de alteración cognitiva valorado mediante pruebas de memoria declarativa y funciones ejecutivas respecto a la forma RR.
- Los pacientes con EM con alteración en la memoria declarativa y funciones ejecutivas presentan déficit ya en la fase de aprendizaje de habilidades cognitivas, mientras que obtienen un rendimiento similar en el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras respecto a los pacientes sin alteración en la memoria declarativa y funciones ejecutivas.

- El índice de alteración en pruebas ejecutivas es la variable que mejor explica el rendimiento en el aprendizaje de habilidades cognitivas, en tanto que en las pruebas de aprendizaje sensoriomotor, las variables clínicas, en especial la forma de evolución, y los índices de alteración cognitiva en funciones frontales, memoria declarativa y recuerdo a largo plazo son variables que presentan un valor explicativo más importante.
- Los déficit en memoria declarativa se asocian a un menor porcentaje de fracción de parenquima cerebral y a una mayor carga lesional detectada en imágenes potenciadas en T1 y DP.
- El peor rendimiento en el aprendizaje de habilidades cognitivas y sensoriomotoras está asociado con una mayor carga lesional detectada en imágenes de RM potenciadas en T1 y DP.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Acarin, N., Rio, J., Fernandez, A. L., Tintore, M., Duran, I., Galan, I., & Montalban, X. (1996). Different antiganglioside antibody pattern between relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 93(2-3), 99-103.
- Achiron, A., Ziv, I., Djaldetti, R., Goldberg, H., Kuritzky, A., & Melamed, E. (1992). Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. *Neurology*, 42(11), 2195-2197.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, 52(2), 168-172.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 58(10), 1602-1606.
- Anzola, G. P., Bevilacqua, L., Cappa, S. F., Capra, R., Faglia, L., Farina, E., Frisoni, G., Mariani, C., Pasolini, M. P., & Vignolo, L. A. (1990). Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(2), 142-145.
- Archibald, C. J., & Fisk, J. D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 22(5), 686-701.
- Arias Bal, M. A., Vazquez-Barquero, J. L., Pena, C., Miro, J., & Berciano, J. A. (1991). Psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand*, 83(4), 292-296.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(6), 665-674.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999a). Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 13(4), 546-556.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999b). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 13(3), 434-446.

- Arnett, P. A., Rao, S. M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F. Z., & Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *44*(3 Pt 1), 420-425.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J. R., & Lobeck, L. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, *11*(4), 535-544.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M., Swanson, S. J., & Hammeke, T. A. (1996). Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology*, *47*(2), 576-578.
- Arnold, D. L., Wolinsky, J. S., Matthews, P. M., & Falini, A. (1998). The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *64*(Suppl 1), S94-101.
- Aymerich, F. X., Sobrevilla, P., Montseny, E., Rovira, A., & Gili, J. (2000a). *Automatic segmentation of intracranial region from magnetic resonance images*. Paper presented at the 17th European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, Paris.
- Aymerich, X., Sobrevilla, P., Montseny, E., Alonso, J., Gili, J., & Rovira, A. (2000b). *Application to brain atrophy assessment in multiple sclerosis*. Paper presented at the 16th Congress of the European Committee Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Toulouse.
- Aymerich, X., Sobrevilla, P., Montseny, E., Gili, J., & Rovira, A. (2001b). *Fuzzy approach to lesion load measurement in T1-weighted images*. Paper presented at the 17th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Dublin.
- Aymerich, X., Sobrevilla, P., Rovira, A., Gili, J., & Montseny, E. (2001a). *Automatic segmentation of the encephalic parenchyma using fuzzy techniques*. Paper presented at the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Istanbul.
- Bagert, B., Camplair, P., & Bourdette, D. (2002). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, *16*(7), 445-455.
- Bandini, F., Castello, E., Mazzella, L., Mancardi, G. L., & Solaro, C. (2001). Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *71*(1), 107-110.

- Barak, Y., & Achiron, A. (2002). Effect of Interferon-beta-1b on Cognitive Functions in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*, 47(1), 11-14.
- Barkhof, F. J., Elton, M., Lindeboom, J., Tas, M. W., Schmidt, W. F., Hommes, O. R., Polman, C. H., Kok, A., & Valk, J. (1998). Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. *J Neurol*, 245(3), 153-158.
- Barnwell, A. M., & Kavanagh, D. J. (1997). Prediction of psychological adjustment to multiple sclerosis. *Social Science & Medicine*, 45(3), 411-418.
- Baum, H. M., & Rothschild, B. B. (1981). The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 10(5), 420-428.
- Beatty, W. W. (1993a). Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 11(1), 189-204.
- Beatty, W. W. (1993b). Memory and "frontal lobe" dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 115(Suppl), S38-41.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Beatty, P. A., & Monson, N. (1989b). Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain & Cognition*, 11(1), 73-86.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Hertsgaard, D., & Monson, N. (1990a). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch Neurol*, 47(3), 305-308.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989a). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46(10), 1113-1119.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N., Beatty, P. A., & Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(6), 611-619.
- Beatty, W. W., & Monson, N. (1990b). Semantic priming in multiple sclerosis. *Bull Psychon Soc*, 28, 397-400.
- Beatty, W. W., & Monson, N. (1994). Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16(2), 165-172.
- Beatty, W. W., & Monson, N. (1996b). Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc*, 2(2), 134-140.

- Beatty, W. W., Paul, R. H., Wilbanks, S. L., Hames, K. A., Blanco, C. R., & Goodkin, D. E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, *45*(4), 718-723.
- Beatty, W. W., Wilbanks, S. L., Blanco, C. R., Hames, K. A., Tivis, R., & Paul, R. H. (1996a). Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *18*(1), 56-62.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1987). *Manual for the Revised Beck Depression Inventory*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Benedict, R. H., Bakshi, R., Simon, J. H., Priore, R., Miller, C., & Munschauer, F. (2002). Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(1), 44-51.
- Berg, D., Maurer, M., Warmuth-Metz, M., Rieckmann, P., & Becker, G. (2000b). The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *57*(9), 1289-1292.
- Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., Magnus, T., Rieckmann, P., & Becker, G. (2000a). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, *6*(3), 156-162.
- Bermel, R. A., Bakshi, R., Tjoa, C., Puli, S. R., & Jacobs, L. (2002). Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *59*(2), 275-280.
- Blinkenberg, M., Rune, K., Jensen, C. V., Ravnborg, M., Kyllingsbaek, S., Holm, S., Paulson, O. B., & Sorensen, P. S. (2000). Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology*, *54*(3), 558-564.
- Borràs, C., Barrios, M., Porcel, J., Rovira, A., Tintoré, M., Río, J., Guàrdia, J., Junqué, C., & Montalban, X. (1999b). Quantitative analysis of corpus callosum by MRI in multiple sclerosis: Association with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Clinical and Laboratory Research*, *5*(1), S58.
- Borràs, C., Río, J., Porcel, J., Barrios, M., Tintore, M., & Montalban, X. (1999a). Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. *Neurology*, *52*(8), 1636-1639.
- Borràs, C., Rovira, A., Porcel, J., Barrios, M., Montalban, X., & Alonso, J. (2001). MR spectroscopy and cognitive impairment in relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis. Clinical and laboratory research*, *7*, S40.

- Borràs, C., Rovira, A., Rio, J., Brieva, L., Montalban, X., & Alonso, J. (2000). MR spectroscopy and cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, *156*, 3S153.
- Borràs, C., Tintoré, M., Guàrdia, J., Río, J., Barrios, M., Porcel, J., & Montalban, X. (1998). Memory performance in the different clinical courses of Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(3), 226.
- Brassington, J. C., & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev*, *8*(2), 43-77.
- Brex, P. A., Ciccarelli, O., O'Riordan, J. I., Sailer, M., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, *346*(3), 158-164.
- Bruck, W. (2002). Pathology. In M. Filippi & G. Comi (Eds.), *Primary progressive multiple sclerosis* (pp. 11-16). Milano: Springer.
- Bruck, W., Bitsch, A., Kolenda, H., Bruck, Y., Stiefel, M., & Lassmann, H. (1997). Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol*, *42*(5), 783-793.
- Burguera-Hernandez, J. A. (2000). Alteraciones urinarias en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, *30*(10), 989-992.
- Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E., & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia*, *23*(6), 729-743.
- Caine, E. D., Bamford, K. A., Schiffer, R. B., Shoulson, I., & Levy, S. (1986). A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *43*(3), 249-254.
- Callanan, M. M., Logsdail, S. J., Ron, M. A., & Warrington, E. K. (1989). Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain*, *112*(Pt 2), 361-374.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Miller, D. H., Borràs, C., Auriacombe, S., Brochet, B., Falautano, M., Filippi, M., Herisse-Dulo, L., Montalban, X., Parricira, E., Polman, C. H., De Sa, J., & Langdon, D. W. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*, *122*(Pt 7), 1341-1348.
- Camp, S. J., Thompson, A. J., & Langdon, D. W. (2001). A new test of memory for multiple sclerosis I: format development and stimuli design. *Mult Scler*, *7*(4), 255-262.

- Canter, A. H. (1951). Direct and indirect measures of psychological deficit in multiple sclerosis. *Journal of General Psychology*, 44, 3-50.
- Carroll, M., Gates, R., & Roldan, F. (1984). Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 22(3), 297-302.
- Catalaa, I., Fulton, J. C., Zhang, X., Udupa, J. K., Kolson, D., Grossman, M., Wei, L., McGowan, J. C., Polansky, M., & Grossman, R. I. (1999). MR imaging quantitation of gray matter involvement in multiple sclerosis and its correlation with disability measures and neurocognitive testing. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(9), 1613-1618.
- Cavedini, P., Cisima, M., Riboldi, G., D'Annunzi, A., & Bellodi, L. (2001). A neuropsychological study of dissociation in cortical and subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder by Tower of Hanoi task. *Brain Cogn*, 46(3), 357-363.
- Charcot, J. M. (1877). *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrière*. London: New Sydenham Society.
- Cohen, N. J. (1984). Preserved learning capacity in amnesia: evidence for multiple memory systems. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of memory* (1st ed.). New York: Guilford Press.
- Cohen, N. J., Eichenbaum, H., Deacedo, B. S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Ann NY Acad Sci*, 444, 54-71.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. G., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T., & Pozzilli, C. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*, 92(5), 353-355.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., Sirabian, G., & Canal, N. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 132(2), 222-227.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Visciani, A., Campi, A., Mammi, S., Rovaris, M., & Canal, N. (1993). Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 115(Suppl), S66-73.
- Comi, G., Rovaris, M., Falautano, M., Santuccio, G., Martinelli, V., Rocca, M. A., Possa, F., Leocani, L., Paulesu, E., & Filippi, M. (1999). A multiparametric

- MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 171(2), 135-144.
- Comi, G., Rovaris, M., & Filippi, M. (2000). Evaluación patológica in vivo en la esclerosis múltiple: lugar que ocupan las técnicas de neuroimagen. *Rev Neurol*, 30(12), 1218-1223.
- Cucurella, M. G., Rovira, A., Rio, J., Pedraza, S., Tintore, M. M., Montalban, X., & Alonso, J. (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *NMR Biomed*, 13(2), 57-63.
- Cummings, J. L. (1986). Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *Br J Psychiatry*, 149, 682-697.
- Cummings, J. L. (1990). *Subcortical dementia*. New York: Oxford University Press.
- Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1984). Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol*, 41(8), 874-879.
- Damian, M. S., Schilling, G., Bachmann, G., Simon, C., Stoppler, S., & Dorndorf, W. (1994). White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand*, 90(6), 430-436.
- Darvesh, S., & Freedman, M. (1996). Subcortical dementia: a neurobehavioral approach. *Brain Cogn*, 31(2), 230-249.
- Daum, I., Schugens, M. M., Ackermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J., & Birbaumer, N. (1993). Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behavioral Neuroscience*, 107(5), 748-756.
- Davie, C. A., Barker, G. J., Thompson, A. J., Tofts, P. S., McDonald, W. I., & Miller, D. H. (1997). 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63(6), 736-742.
- De Sonneville, L. M., Boringa, J. B., Reuling, I. E., Lazeron, R. H., Ader, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(11), 1751-1765.
- Dehmeshki, J., Ruto, A. C., Arridge, S., Silver, N. C., Miller, D. H., & Tofts, P. S. (2001). Analysis of MTR histograms in multiple sclerosis using principal components and multiple discriminant analysis. *Magn Reson Med*, 46(3), 600-609.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, 16(2), 183-189.

- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-390.
- DeLuca, J., Johnson, S. K., Beldowicz, D., & Natelson, B. H. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(1), 38-43.
- DeLuca, J., Johnson, S. K., & Natelson, B. H. (1993). Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 50(3), 301-304.
- Demaree, H. A., DeLuca, J., Gaudino, E. A., & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(5), 661-663.
- Demaree, H. A., Gaudino, E. A., DeLuca, J., & Ricker, J. H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 22(6), 865-873.
- D'Esposito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., & Grossman, M. (1996). Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology*, 10(1), 51-56.
- Devere, T. R., Trotter, J. L., & Cross, A. H. (2000). Acute aphasia in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 57(8), 1207-1209.
- Devins, G. M., Edworthy, S. M., Seland, T. P., Klein, G. M., Paul, L. C., & Mandin, H. (1993). Differences in illness intrusiveness across rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, and multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*, 181(6), 377-381.
- Diamond, B. J., DeLuca, J., Kim, H., & Kelley, S. M. (1997). The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 19(1), 34-42.
- Dogulu, C. F., Kansu, T., & Karabudak, R. (1996). Alexia without agraphia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61(5), 528.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Jr., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain & Cognition*, 34(2), 218-245.
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with

- positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience*, 8(4), 637-648.
- Dujardin, K., Donze, A. C., & Hautecoeur, P. (1998). Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 5(1), 61-66.
- Edwards, S. G., Liu, C., & Blumhardt, L. D. (2001). Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 104(4), 214-223.
- Fassbender, K., Schmidt, R., Mossner, R., Kischka, U., Kuhnen, J., Schwartz, A., & Hennerici, M. (1998). Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Archives of Neurology*, 55(1), 66-72.
- Feinstein, A., du Boulay, G., & Ron, M. A. (1992a). Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*, 161, 680-685.
- Feinstein, A., Feinstein, K., Gray, T., & O'Connor, P. (1997). Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54(9), 1116-1121.
- Feinstein, A., Kartsounis, L. D., Miller, D. H., Youl, B. D., & Ron, M. A. (1992b). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 869-876.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Gray, T., & Feinstein, K. (1999). The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 5(5), 323-326.
- Feinstein, A., Ron, M., & Thompson, A. (1993). A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain*, 116(Pt 3), 569-602.
- Filippi, M. (2000a). Correlatos de los estudios de resonancia magnética nuclear con la disfunción cognitiva observada en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 30(12), 1253-1256.
- Filippi, M., Alberoni, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Bressi, S., Canal, N., & Comi, G. (1994). Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 34(6), 324-328.
- Filippi, M., Campi, A., Martinelli, V., Rodegher, M., Scotti, G., Canal, N., & Comi, G. (1995). A brain MRI study of different types of chronic-progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 91(4), 231-233.

- Filippi, M., Iannucci, G., Tortorella, C., Minicucci, L., Horsfield, M. A., Colombo, B., Sormani, M. P., & Comi, G. (1999). Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology*, *52*(3), 588-594.
- Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, F., Sormani, M. P., Iannucci, G., & Comi, G. (2000b). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *68*(2), 157-161.
- Filley, C. M. (1998). The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology*, *50*(6), 1535-1540.
- Filley, C. M., Heaton, R. K., Nelson, L. M., Burks, J. S., & Franklin, G. M. (1989). A comparison of dementia in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *46*(2), 157-161.
- Fischer, J. S. (1988). Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, *2*(2), 149-172.
- Fisher, E., Rudick, R. A., Cutter, G., Baier, M., Miller, D., Weinstock-Guttman, B., Mass, M. K., Dougherty, D. S., & Simonian, N. A. (2000). Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, *6*(6), 373-377.
- Fisk, J. D., Morehouse, S. A., Brown, M. G., Skedgel, C., & Murray, T. J. (1998). Hospital-based psychiatric service utilization and morbidity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, *25*(3), 230-235.
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, *21*(1), 9-14.
- Foley, F. W., LaRocca, N. G., Sanders, A. S., & Zemon, V. (2001). Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler*, *7*(6), 417-421.
- Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W. K., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *247*(2), 97-101.
- Foong, J., Rozewicz, L., Davie, C. A., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1999). Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, *11*(1), 45-50.

- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, *120*(Pt 1), 15-26.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1998). Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *64*(4), 529-532.
- Franklin, G. M., Heaton, R. K., Nelson, L. M., Filley, C. M., & Seibert, C. (1988). Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology*, *38*(12), 1826-1829.
- Freal, J. E., Kraft, G. H., & Coryell, J. K. (1984). Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, *65*(3), 135-138.
- Friend, K. B., Rabin, B. M., Groninger, L., Deluty, R. H., Bever, C., & Grattan, L. (1999). Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, *13*(1), 78-94.
- Gabrieli, J. D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol*, *49*, 87-115.
- Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T., Singh, J., Willingham, D. B., & Goetz, C. G. (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology*, *11*(2), 272-281.
- Garfield, D. A. (1985). Multiple sclerosis and affective disorder: 2 case reports of mania with psychosis. *Psychother Psychosom*, *44*(1), 25-33.
- Gass, A., Barker, G. J., Kidd, D., Thorpe, J. W., MacManus, D., Brennan, A., Tofts, P. S., Thompson, A. J., McDonald, W. I., & Miller, D. H. (1994). Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, *36*(1), 62-67.
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *14*(1), 32-44.
- Geisler, M. W., Sliwinski, M., Coyle, P. K., Masur, D. M., Doscher, C., & Krupp, L. B. (1996). The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *53*(2), 185-188.
- George, M. S., Kellner, C. H., Bernstein, H., & Goust, J. M. (1994). A magnetic resonance imaging investigation into mood disorders in multiple sclerosis: a pilot study. *J Nerv Ment Dis*, *182*(7), 410-412.

- Gilchrist, A. C., & Creed, F. H. (1994). Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*, 38(3), 193-201.
- Goldstein, F. C., McKendall, R. R., & Haut, M. W. (1992). Gist recall in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 49(10), 1060-1064.
- Gomez Beldarrain, M., Grafman, J., Pascual-Leone, A., & Garcia-Monco, J. C. (1999). Procedural learning is impaired in patients with prefrontal lesions. *Neurology*, 52(9), 1853-1860.
- Gonzalez, C. F., Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D., Lublin, F. D., Knobler, R. L., & Ehrlich, S. M. (1994). Distributional patterns of multiple sclerosis brain lesions. Magnetic resonance imaging--clinical correlation. *J Neuroimaging*, 4(4), 188-195.
- Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A., & Hallett, M. (1992). Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy [see comments]. *Neurology*, 42(8), 1493-1496.
- Grafman, J., Rao, S., Bernardin, L., & Leo, G. J. (1991). Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 48(10), 1072-1075.
- Grant, I., McDonald, W. I., Trimble, M. R., Smith, E., & Reed, R. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 47(3), 250-255.
- Grigsby, J., Ayarbe, S. D., Kravcisin, N., & Busenbark, D. (1994). Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol*, 241(3), 125-131.
- Grossman, M., Robinson, K. M., Onishi, K., Thompson, H., Cohen, J., & D'Esposito, M. (1995). Sentence comprehension in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 92(4), 324-331.
- Guàrdia, J., Peña-Casanova, J., Bertran-Serra, I., Manero, R. M., Meza, M., Bohm, P., Espel, G., & Marti, A. (1997). Shortened version of the Barcelona test (II): global standard score. *Neurologia*, 12(3), 112-116.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(2), 323-339.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Nelson, L. M., Thompson, D. S., Burks, J. S., & Franklin, G. M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 53(1), 103-110.

- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, *9*(2), 582-587.
- Hohol, M. J., Guttman, C. R., Orav, J., Mackin, G. A., Kikinis, R., Khoury, S. J., Jolesz, F. A., & Weiner, H. L. (1997). Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *54*(8), 1018-1025.
- Honer, W. G., Hurwitz, T., Li, D. K., Palmer, M., & Paty, D. W. (1987). Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol*, *44*(2), 187-190.
- Huber, S. J., Paulson, G. W., Shuttleworth, E. C., Chakeres, D., Clapp, L. E., Pakalnis, A., Weiss, K., & Rammohan, K. (1987). Magnetic resonance imaging correlates of dementia in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *44*(7), 732-736.
- Ingle, G. T., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Conventional MRI. In M. Filippi & G. Comi (Eds.), *Primary progressive multiple sclerosis* (pp. 11-16). Milano: Springer.
- Ivnik, R. J. (1978a). Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *J Clin Psychiatry*, *39*(4), 304-307, 311-302.
- Ivnik, R. J. (1978b). Neuropsychological stability in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, *46*(5), 913-923.
- Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., & Takamiya, K. (1989). Cognitive function in multiple sclerosis and its relation to functional abilities. *Int J Neurosci*, *48*(3-4), 219-223.
- Jambor, K. L. (1969). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*, *115*(524), 765-775.
- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, *104*(3), 221-227.
- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brzovic, Z., Brinar, V., Barac, B., Palic, J., & Spilich, G. (1999). Changes in short-term memory processes in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *6*(6), 663-668.

- Jennekens-Schinkel, A., Laboyrie, P. M., Lanser, J. B., & van der Velde, E. A. (1990b). Cognition in patients with multiple sclerosis After four years. *J Neurol Sci*, 99(2-3), 229-247.
- Jennekens-Schinkel, A., Sanders, E. A., Lanser, J. B., & Van der Velde, E. A. (1988). Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part II. Influence of task complexity. *Journal of the Neurological Sciences*, 85(2), 187-196.
- Jennekens-Schinkel, A., van der Velde, E. A., Sanders, E. A., & Lanser, J. B. (1990a). Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 95(3), 311-325.
- Jersild, C., Fog, T., Hansen, G. S., Thomsen, M., Svejgaard, A., & Dupont, B. (1973). Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet*, 2(7840), 1221-1225.
- Joffe, R. T., Lippert, G. P., Gray, T. A., Sawa, G., & Horvath, Z. (1987a). Mood disorder and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 44(4), 376-378.
- Joffe, R. T., Lippert, G. P., Gray, T. A., Sawa, G., & Horvath, Z. (1987b). Personal and family history of affective illness in patients with multiple sclerosis. *Journal of Affective Disorders*, 12(1), 63-65.
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Myers, L. W., Panitch, H. S., Rose, J. W., & Schiffer, R. B. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 45(7), 1268-1276.
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Myers, L. W., Panitch, H. S., Rose, J. W., Schiffer, R. B., Vollmer, T., Weiner, L. P., & Wolinsky, J. S. (1998). 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*, 50(3), 701-708.
- Jonsdottir, M. K., Magnusson, T., & Kjartansson, O. (1998). Pure alexia and word-meaning deafness in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 55(11), 1473-1474.
- Junqué, C., & Barroso, J. (1994b). *Neuropsicología*. Madrid: Sintesis.
- Junqué, C., & Jurado, M. A. (1994a). *Envejecimiento y demencias*. Barcelona: Martínez Roca.

- Kail, R. (1998). Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(1), 98-106.
- Kalechstein, A. D., Hinkin, C. H., van Gorp, W. G., Castellon, S. A., & Satz, P. (1998). Depression predicts procedural but not episodic memory in HIV-1 infection. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(4), 529-535.
- Kalkers, N. F., Bergers, E., Castelijns, J. A., van Walderveen, M. A., Bot, J. C., Ader, H. J., Polman, C. H., & Barkhof, F. (2001). Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology*, 57(7), 1253-1258.
- Keegan, B. M., & Noseworthy, J. H. (2002). Multiple Sclerosis. *Annu Rev Med*, 53, 285-302.
- Keenan, P. A., Jacobson, M. W., Soleymani, R. M., Mayes, M. D., Stress, M. E., & Yaldao, D. T. (1996). The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology*, 47(6), 1396-1402.
- Kellner, C. H., Davenport, Y., Post, R. M., & Ross, R. J. (1984). Rapidly cycling bipolar disorder and multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*, 141(1), 112-113.
- Kessler, H. R., Cohen, R. A., Lauer, K., & Kausch, D. F. (1992). The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *Int J Neurosci*, 62(1-2), 17-34.
- Kidd, D., Thorpe, J. W., Kendall, B. E., Barker, G. J., Miller, D. H., McDonald, W. I., & Thompson, A. J. (1996). MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(1), 15-19.
- Kim, G. W., Sohn, Y. H., Huh, K., & Kim, J. S. (1995). Relationship between the auditory P300 and the procedural memory function in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Yonsei Med J*, 36(4), 367-371.
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D., & Li, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*, 179(3), 127-131.
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45(4), 435-437.
- Krupp, L. B., & Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55(7), 934-939.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46(10), 1121-1123.

- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., & Coyle, P. K. (1994). Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *51*(7), 705-710.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1994). Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain*, *117*(Pt 5), 1115-1126.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *59*(1), 77-82.
- Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1996a). Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*, *93*(5), 329-335.
- Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1996b). Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, *141*(1-2), 79-86.
- Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*, *120*(Pt 2), 289-297.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*(11), 1444-1452.
- Kurtzke, J. F. (1991). Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology*, *10*(1), 1-8.
- Lazeron, R. H., Langdon, D. W., Filippi, M., van Waesberghe, J. H., Stevenson, V. L., Boringa, J. B., Origi, D., Thompson, A. J., Falautano, M., Polman, C. H., & Barkhof, F. (2000). Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta)cortical lesion on FLAIR. *Mult Scler*, *6*(4), 280-285.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Libon, D. J., Bogdanoff, B., Cloud, B. S., Skalina, S., Giovannetti, T., Gitlin, H. L., & Bonavita, J. (1998). Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus, and subcortical white alterations in Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, *20*(1), 30-41.
- Ling, N. D., & Selby, M. J. (1998). Assessment of memory in multiple sclerosis patients using the Memory Assessment Scale. *Perceptual & Motor Skills*, *86*(3 Pt 1), 987-998.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., & Martinez, J. M. (1988b). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *45*(3), 281-285.

- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J. M., Junque, C., Vendrell, J. M., & Barraquer-Bordas, J. L. (1988a). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Archives of Neurology*, 45(6), 607-610.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Dew, M. A., Banks, G., Dorst, S. K., & McNeil, M. (1994). Speech motor control disorder after HIV infection. *Neurology*, 44(11), 2187-2189.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-911.
- Lucchinetti, C., Bruck, W., & Noseworthy, J. (2001). Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol*, 14(3), 259-269.
- Lyon-Caen, O., Jouvent, R., Hauser, S., Chaunu, M. P., Benoit, N., Widlocher, D., & Lhermitte, F. (1986). Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Archives of Neurology*, 43(11), 1138-1141.
- Macleod, L., & Macleod, G. (1998). Control cognitions and psychological disturbance in people with contrasting physically disabling conditions. *Disability & Rehabilitation*, 20(12), 448-456.
- Mallada, J. (1999). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Rev Neurol*, 29(9), 864-867.
- Mann, U., Staedt, D., Kappos, L., Wense, A. V., & Haubitz, I. (1989). Correlation of MRI findings and neuropsychological results in patients with multiple sclerosis. *Psychiatry Res*, 29(3), 293-294.
- Mapelli, G., & Ramelli, E. (1981). Manic syndrome associated with multiple sclerosis: secondary mania? *Acta Psychiatr Belg*, 81(4), 337-349.
- Mariani, C., Farina, E., Cappa, S. F., Anzola, G. P., Faglia, L., Bevilacqua, L., Capra, R., Mattioli, F., & Vignolo, L. A. (1991). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol*, 238(7), 395-400.
- Marie, R. M., & Defer, G. L. (2001). Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques: proposition d'une batterie adaptée. *Rev Neurol (Paris)*, 157(4), 402-408.
- Martin, A., Heyes, M. P., Salazar, A. M., Law, W. A., & Williams, J. (1993). Impaired motor-skill learning, slowed reaction time, and elevated

- cerebrospinal-fluid quinolinic acid in a subgroup of HIV-infected individuals. *Neuropsychology*, 7(2), 149-157.
- Matthews, C. G., Cleeland, C. S., & Hopper, C. L. (1970). Neuropsychological patterns in multiple sclerosis. *Dis Nerv Syst*, 31(3), 161-170.
- Mattioli, F., Cappa, S. F., Cominelli, C., Capra, R., Marcianoc, N., & Gasparotti, R. (1993). Serial study of neuropsychological performance and gadolinium-enhanced MRI in MS. *Acta Neurol Scand*, 87(6), 465-468.
- Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., Martelli, A., Sibilla, L., & Savoldi, F. (1992). Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand*, 86(2), 124-128.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinschenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(1), 121-127.
- McDonald, W. I., & Ron, M. A. (1999). Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 354(1390), 1615-1622.
- McGowan, J. C., Filippi, M., Campi, A., & Grossman, R. I. (1998). Magnetisation transfer imaging: theory and application to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(Suppl 1), S66-69.
- McIvor, G. P., Riklan, M., & Reznikoff, M. (1984). Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions, and perceived social support. *Journal of Clinical Psychology*, 40(4), 1028-1033.
- Medaer, R., De Smedt, L., Swerts, M., & Geutjens, J. (1984). Use of rating scales to reflect cognitive and mental functioning in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 101, 65-67.
- Miki, Y., Grossman, R. I., Udupa, J. K., Wei, L., Kolson, D. L., Mannon, L. J., & Grossman, M. (1998). Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations. *Neurology*, 50(5), 1301-1306.
- Millefiorini, E., Padovani, A., Pozzilli, C., Loredi, C., Bastianello, S., Buttinelli, C., Di Piero, V., & Fieschi, C. (1992). Depression in the early phase of MS: influence of functional disability, cognitive impairment and brain abnormalities. *Acta Neurol Scand*, 86(4), 354-358.

- Minden, S. L. (2000). Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol*, 6(Suppl 2), S160-167.
- Minden, S. L., Moes, E. J., Orav, J., Kaplan, E., & Reich, P. (1990b). Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(4), 566-586.
- Minden, S. L., Orav, J., & Reich, P. (1987). Depression in multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*, 9(6), 426-434.
- Minden, S. L., & Schiffer, R. B. (1990a). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*, 47(1), 98-104.
- Mohr, D. C., & Cox, D. (2001). Multiple sclerosis: empirical literature for the clinical health psychologist. *Journal of Clinical Psychology*, 57(4), 479-499.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Gatto, N., & Van der Wende, J. (1997). Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 3(4), 254-258.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Gatto, N., Neilley, L. K., Griffin, C., & Stiebling, B. (1996). Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Multiple Sclerosis*, 2(5), 222-226.
- Mohr, D. C., Likosky, W., Dwyer, P., Van Der Wende, J., Boudewyn, A. C., & Goodkin, D. E. (1999). Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 56(10), 1263-1265.
- Moller, A., Wiedemann, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand*, 89(2), 117-121.
- Morgen, K., Jeffries, N. O., Stone, R., Martin, R., Richert, N. D., Frank, J. A., & McFarland, H. F. (2001). Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler*, 7(3), 167-171.
- Moriarty, D. M., Blackshaw, A. J., Talbot, P. R., Griffiths, H. L., Snowden, J. S., Hillier, V. F., Capener, S., Laitt, R. D., & Jackson, A. (1999). Memory dysfunction in multiple sclerosis corresponds to juxtacortical lesion load on fast fluid-attenuated inversion-recovery MR images. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology*, 20(10), 1956-1962.
- Neilley, L. K., Goodin, D. S., Goodkin, D. E., & Hauser, S. L. (1996). Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology*, 46(2), 552-554.

- Nijeholt, G. J., van Walderveen, M. A., Castelijns, J. A., van Waesberghe, J. H., Polman, C., Scheltens, P., Rosier, P. F., Jongen, P. J., & Barkhof, F. (1998). Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*, *121*(Pt 4), 687-697.
- Nissen, M. J. (1992). Procedural and declarative learning: distinctions and interactions. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of memory* (2nd ed.). New York: The Guilford Press.
- Nocentini, U., Rossini, P. M., Carlesimo, G. A., Graceffa, A., Grasso, M. G., Lupoi, D., Oliveri, M., Orlacchio, A., Pozzilli, C., Rizzato, B., & Caltagirone, C. (2001). Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings. *European Neurology*, *45*(1), 11-18.
- Noseworthy, J. H., Gold, R., & Hartung, H. P. (1999). Treatment of multiple sclerosis: recent trials and future perspectives. *Curr Opin Neurol*, *12*(3), 279-293.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, *343*(13), 938-952.
- Noy, S., Achiron, A., Gabbay, U., Barak, Y., Rotstein, Z., Laor, N., & Sarova-Pinhas, I. (1995). A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Comprehensive Psychiatry*, *36*(5), 390-395.
- Oksenberg, J. R., & Hauser, S. L. (1997). New insights into the immunogenetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, *10*(3), 181-185.
- Okuda, B., Tanaka, H., Tachibana, H., Iwamoto, Y., Takeda, M., Kawabata, K., & Sugita, M. (1996). Visual form agnosia in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *94*(1), 38-44.
- Oliveri, R. L., Sibilgia, G., Valentino, P., Russo, C., Romeo, N., & Quattrone, A. (1998). Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *97*(6), 366-369.
- Pakenham, K. I. (1999). Adjustment to multiple sclerosis: application of a stress and coping model. *Health Psychology*, *18*(4), 383-392.
- Pan, J. W., Hetherington, H. P., Vaughan, J. T., Mitchell, G., Pohost, G. M., & Whitaker, J. N. (1996). Evaluation of multiple sclerosis by IH spectroscopic imaging at 4.1 T. *Magn Reson Med*, *36*(1), 72-77.
- Paolillo, A., Pozzilli, C., Gasperini, C., Giugni, E., Mainero, C., Giuliani, S., Tomassini, V., Millefiorini, E., & Bastianello, S. (2000). Brain atrophy in

- relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci*, 174(2), 85-91.
- Parkin, A. J. (1993). Implicit memory across the lifespan. In P. Graf & M. E. J. Masson (Eds.), *Implicit memory: New directions in cognition, development and neuropsychology*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, 34(4), 594-602.
- Patti, F., Di Stefano, M., De Pascalis, D., Ciancio, M. R., De Bernardis, E., Nicoletti, F., & Reggio, A. (1995). May there exist specific MRI findings predictive of dementia in multiple sclerosis patients? *Funct Neurol*, 10(2), 83-90.
- Patti, F., Failla, G., Ciancio, M. R., L'Episcopo, M. R., & Reggio, A. (1998). Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *Eur J Neurol*, 5(3), 283-286.
- Paty, D. W., Oger, J. J., Kastrukoff, L. F., Hashimoto, S. A., Hooge, J. P., Eisen, A. A., Eisen, K. A., Purves, S. J., Low, M. D., Brandeys, V., & et al. (1988). MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38(2), 180-185.
- Paulesu, E., Perani, D., Fazio, F., Comi, G., Pozzilli, C., Martinelli, V., Filippi, M., Bettinardi, V., Sirabian, G., Passafiume, D., Anzini, A., Lenzi, G. L., Canal, N., & Fieschi, C. (1996). Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a and 2 over black square]; [1 and 2 over black square]8F]FDG PET study. *Neuroimage*, 4(2), 87-96.
- Pelletier, J., Habib, M., Lyon-Caen, O., Salamon, G., Poncet, M., & Khalil, R. (1993). Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 50(10), 1077-1082.
- Pelletier, J., Suchet, L., Witjas, T., Habib, M., Guttmann, C. R., Salamon, G., Lyon-Caen, O., & Cherif, A. A. (2001). A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 58(1), 105-111.
- Pepper, C. M., Krupp, L. B., Friedberg, F., Doscher, C., & Coyle, P. K. (1993). A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5(2), 200-205.
- Peselow, E. D., Fieve, R. R., Deutsch, S. I., & Kaufman, M. (1981). Coexistent manic symptoms and multiple sclerosis. *Psychosomatics*, 22(9), 824-825.

- Petrides, M., & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3), 249-262.
- Peysers, J. M., Edwards, K. R., Poser, C. M., & Filskov, S. B. (1980). Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 37(9), 577-579.
- Pliskin, N. H., Hamer, D. P., Goldstein, D. S., Towle, V. L., Reder, A. T., Noronha, A., & Arnason, B. G. (1996). Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*, 47(6), 1463-1468.
- Poldrack, R. A., & Gabrieli, J. D. (2001). Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming. Evidence from mirror reading. *Brain*, 124, 67-82.
- Porcel, J., Barrios, M., Borrás, C., & Guardia, J. (1998). La memoria en esclerosis múltiple: Revisión sobre aspectos de rendimiento y relación con variables clínicas y de neuroimagen. *Revista de Neurología*, 27(160), 1034-1042.
- Porteus, S. D. (1965). *Porteus Maze Test. Fifty years application*. New York: Psychological Corporation.
- Poser, C. M. (1994). The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol*, 36(Suppl 2), S180-193.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 13(3), 227-231.
- Pozzilli, C., Passafiume, D., Bernardi, S., Pantano, P., Incoccia, C., Bastianello, S., Bozzao, L., Lenzi, G. L., & Fieschi, C. (1991). SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54(2), 110-115.
- Provinciali, L., Ceravolo, M. G., Bartolini, M., Logullo, F., & Danni, M. (1999). A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. *Acta Neurologica Scandinavica*, 100(3), 156-162.
- Pugnetti, L., Mendozzi, L., Motta, A., Cattaneo, A., Biserni, P., Caputo, D., Cazzullo, C. L., & Valsecchi, F. (1993). MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 115(Suppl), S59-65.
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Martí-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 49(4), 1105-1110.

- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 8(5), 503-542.
- Rao, S. M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 8(3), 216-220.
- Rao, S. M. (1996). White matter disease and dementia. *Brain Cogn*, 31(2), 250-268.
- Rao, S. M., Bernardin, L., Leo, G. J., Ellington, L., Ryan, S. B., & Burg, L. S. (1989c). Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. *Arch Neurol*, 46(8), 918-920.
- Rao, S. M., Cognitive Function Study Group, & NMSS. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychology Test in multiple sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S. M., Glatt, S., Hammeke, T. A., McQuillen, M. P., Khatri, B. O., Rhodes, A. M., & Pollard, S. (1985). Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Archives of Neurology*, 42(7), 678-682.
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G. J., Luchetta, T., & Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364-374.
- Rao, S. M., & Hammeke, T. A. (1984b). Hypothesis testing in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain & Cognition*, 3(1), 94-104.
- Rao, S. M., Hammeke, T. A., McQuillen, M. P., Khatri, B. O., & Lloyd, D. (1984a). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 41(6), 625-631.
- Rao, S. M., Hammeke, T. A., & Speech, T. J. (1987). Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 55(2), 263-265.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989b). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 161-166.

- Rao, S. M., Leo, G. J., & St Aubin-Faubert, P. (1989a). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *11*(5), 699-712.
- Rao, S. M., St Aubin-Faubert, P., & Leo, G. J. (1989d). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *11*(4), 471-477.
- Reischies, F. M., Baum, K., Brau, H., Hedde, J. P., & Schwindt, G. (1988). Cerebral magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. Relation to disturbance of affect, drive, and cognition. *Archives of Neurology*, *45*(10), 1114-1116.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, *28*, 286-340.
- Rice, G., Kremenchutzky, M., Cottrell, D., Baskerville, J., & Ebers, G. (2002). Observations from the natural history cohort of London, Ontario. In M. Filippi & G. Comi (Eds.), *Primary progressive multiple sclerosis*. Milano: Springer.
- Ron, M. A., Callanan, M. M., & Warrington, E. K. (1991). Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med*, *21*(1), 59-68.
- Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M. A., Martinelli, V., & Comi, G. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *50*(6), 1601-1608.
- Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J., Lublin, F., Miller, A., Petkau, J., Rao, S., Reingold, S., Syndulko, K., Thompson, A., Wallenberg, J., Weinshenker, B., & Willoughby, E. (1997). Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol*, *42*(3), 379-382.
- Sabatini, U., Pozzilli, C., Pantano, P., Koudriavtseva, T., Padovani, A., Millefiorini, E., Di Biasi, C., Gualdi, G. F., Salvetti, M., & Lenzi, G. L. (1996). Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biological Psychiatry*, *39*(11), 970-975.
- Sabe, L., Jason, L., Juejati, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1995). Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *17*(6), 841-848.
- Sadovnick, A. D. (2002). The genetics of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, *104*(3), 199-202.

- Sadovnick, A. D., Armstrong, H., Rice, G. P., Bulman, D., Hashimoto, L., Paty, D. W., Hashimoto, S. A., Warren, S., Hader, W., Murray, T. J., & et al. (1993). A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*, 33(3), 281-285.
- Sadovnick, A. D., Baird, P. A., & Ward, R. H. (1988). Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*, 29(3), 533-541.
- Sadovnick, A. D., Remick, R. A., Allen, J., Swartz, E., Yee, I. M., Eisen, K., Farquhar, R., Hashimoto, S. A., Hooge, J., Kastrukoff, L. F., Morrison, W., Nelson, J., Oger, J., & Paty, D. W. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 46(3), 628-632.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111(Pt 4), 941-959.
- Sandroni, P., Walker, C., & Starr, A. (1992). 'Fatigue' in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and event-related potentials. *Arch Neurol*, 49(5), 517-524.
- Sanes, J. N., Dimitrov, B., & Hallett, M. (1990). Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain*, 113(Pt 1), 103-120.
- Sarchielli, P., Presciutti, O., Pelliccioli, G. P., Tarducci, R., Gobbi, G., Chiarini, P., Alberti, A., Vicinanza, F., & Gallai, V. (1999). Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain*, 122(Pt 3), 513-521.
- Scarrabelotti, M., & Carroll, M. (1998). Awareness of remembering achieved through automatic and conscious processes in multiple sclerosis. *Brain & Cognition*, 38(2), 183-201.
- Scarrabelotti, M., & Carroll, M. (1999). Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 37(12), 1335-1350.
- Schiaffino, K. M., Shawaryn, M. A., & Blum, D. (1998). Examining the impact of illness representations on psychological adjustment to chronic illnesses. *Health Psychology*, 17(3), 262-268.
- Schiffner, R. B., & Babigian, H. M. (1984). Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. *Archives of Neurology*, 41(10), 1067-1069.
- Schiffner, R. B., Wineman, N. M., & Weitkamp, L. R. (1986). Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*, 143(1), 94-95.

- Schmidtke, K., Handschu, R., & Vollmer, H. (1996). Cognitive procedural learning in amnesia. *Brain Cogn*, 32(3), 441-467.
- Schreiber, K., Sorensen, P. S., Koch-Henriksen, N., Wagner, A., Blinkenberg, M., Svarer, C., & Petersen, H. C. (2001). Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 104(1), 24-30.
- Schwartz, C. E., Coulthard-Morris, L., & Zeng, Q. (1996). Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 77(2), 165-170.
- Seinela, A., Hamalainen, P., Koivisto, M., & Ruutiainen, J. (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 198(1-2), 79-85.
- Selby, M. J., Ling, N., Williams, J. M., & Dawson, A. (1998). Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Perceptual & Motor Skills*, 86(3 Pt 1), 1099-1106.
- Shibuya, N., Tachibana, H., Kawabata, K., & Sugita, M. (2001). Memory function in patients with Parkinson's disease: in relation to neuropsychological tests and cerebral blood flow. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 38(2), 193-200.
- Simon, H. A. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive psychology*, 7, 268-288.
- Simon, J. H., Schiffer, R. B., Rudick, R. A., & Herndon, R. M. (1987). Quantitative determination of MS-induced corpus callosum atrophy in vivo using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 8(4), 599-604.
- Snyder, P. J., & Cappelleri, J. C. (2001). Information processing speed deficits may be better correlated with the extent of white matter sclerotic lesions in multiple sclerosis than previously suspected. *Brain Cogn*, 46(1-2), 279-284.
- Soderstrom, M. (2001). Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand*, 79(3), 223-227.
- Sperling, R. A., Guttmann, C. R., Hohol, M. J., Warfield, S. K., Jakab, M., Parente, M., Diamond, E. L., Daffner, K. R., Olek, M. J., Orav, E. J., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Weiner, H. L. (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Archives of Neurology*, 58(1), 115-121.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1982). *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory)*. Madrid: TEA.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.

- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.
- Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., Ritter, S., Golaszewski, S., Iglseder, B., & Ladurner, G. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, *125*(Pt 6), 1275-1282.
- Stenager, E., Knudsen, L., & Jensen, K. (1994). Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci*, *15*(2), 97-101.
- Suhy, J., Rooney, W. D., Goodkin, D. E., Capizzano, A. A., Soher, B. J., Maudsley, A. A., Waubant, E., Andersson, P. B., & Weiner, M. W. (2000). 1H MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS. *Mult Scler*, *6*(3), 148-155.
- Sullivan, M. J., Weinshenker, B., Mikail, S., & Bishop, S. R. (1995). Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *22*(3), 228-231.
- SurrIDGE, D. (1969). An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*, *115*(524), 749-764.
- Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D. R., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R., & Field, H. L. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*, *42*(7), 1291-1295.
- Thompson, A. J., Kermode, A. G., MacManus, D. G., Kendall, B. E., Kingsley, D. P., Moseley, I. F., & McDonald, W. I. (1990). Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Bmj*, *300*(6725), 631-634.
- Thompson, A. J., Kermode, A. G., Wicks, D., MacManus, D. G., Kendall, B. E., Kingsley, D. P., & McDonald, W. I. (1991). Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, *29*(1), 53-62.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., Polman, C. H., Stevenson, V. L., & McDonald, W. I. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, *47*(6), 831-835.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mork, S., & Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, *338*(5), 278-285.

- Troster, A. I., Fields, J. A., Testa, J. A., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., Salmon, D. P., & Beatty, W. W. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, *36*(4), 295-304.
- Troyer, A. K., Fisk, J. D., Archibald, C. J., Ritvo, P. G., & Murray, T. J. (1996). Conceptual reasoning as a mediator of verbal recall in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, *18*(2), 211-219.
- Tsolaki, M., Drevelegas, A., Karachristianou, S., Kapinas, K., Divanoglou, D., & Routsonis, K. (1994). Correlation of dementia, neuropsychological and MRI findings in multiple sclerosis. *Dementia*, *5*(1), 48-52.
- van Buchem, M. A., Grossman, R. I., Armstrong, C., Polansky, M., Miki, Y., Heyning, F. H., Boncoeur-Martel, M. P., Wei, L., Udupa, J. K., Grossman, M., Kolson, D. L., & McGowan, J. C. (1998). Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology*, *50*(6), 1609-1617.
- Van den Burg, W., van Zomeren, A. H., Minderhoud, J. M., Prange, A. J., & Meijer, N. S. (1987). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Archives of Neurology*, *44*(5), 494-501.
- van Walderveen, M. A., Lycklama, A. N. G. J., Ader, H. J., Jongen, P. J., Polman, C. H., Castelijns, J. A., & Barkhof, F. (2001). Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *58*(1), 76-81.
- Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancey, C., & Richards, A. (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *40*(9), 1570-1576.
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., & Vandebussche, E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis*, *6*(4), 241-254.
- Warrington, E. K. (1984). *Recognition Memory Test*. London: NFER-Nelson.
- Weiner, H. L., Guttmann, C. R., Khoury, S. J., Orav, E. J., Hohol, M. J., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (2000). Serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: correlation with attacks, disability, and disease stage. *J Neuroimmunol*, *104*(2), 164-173.
- Weinshenker, B. G. (1995). The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, *13*(1), 119-146.

- Weinshenker, B. G., Rice, G. P., Noseworthy, J. H., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, *114*(Pt 2), 1045-1056.
- Weinstein, A., Schwid, S. I., Schiffer, R. B., McDermott, M. P., Giang, D. W., & Goodman, A. D. (1999). Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Archives of Neurology*, *56*(3), 319-324.
- Weschler, D. (1955). *WAIS manual*. New York: Psychological Corporation.
- Weschler, D. (1987). *Weschler Memory Scale-Revised manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Willingham, D. B., Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, *15*(6), 1047-1060.
- Wineman, N. M., Schwetz, K. M., Goodkin, D. E., & Rudick, R. A. (1996). Relationships among illness uncertainty, stress, coping, and emotional well-being at entry into a clinical drug trial. *Appl Nurs Res*, *9*(2), 53-60.
- Wishart, H. A., Strauss, E., Hunter, M., & Moll, A. (1995). Interhemispheric transfer in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, *17*(6), 937-940.
- Woodruff-Pak, D. S., & Papka, M. (1996). Huntington's disease and eyeblink classical conditioning: normal learning but abnormal timing. *J Int Neuropsychol Soc*, *2*(4), 323-334.
- Young, A. C., Saunders, J., & Ponsford, J. R. (1976). Mental change as an early feature of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *39*(10), 1008-1013.
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(2), 115-136.
- Zivadinov, R., De Masi, R., Nasuelli, D., Bragadin, L. M., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R. S., Grop, A., Cazzato, G., & Zorzon, M. (2001a). MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology*, *43*(4), 272-278.
- Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M. A., Zambito-Marsala, S., Moretti, R., Bratina, A., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R. S., Grop, A., Cazzato, G., & Zorzon, M. (2001b). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *70*(6), 773-780.

Zorzon, M., Zivadinov, R., Bosco, A., Bragadin, L. M., Moretti, R., Bonfigli, L., Morassi, P., Iona, L. G., & Cazzato, G. (1999). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multi Scler*, 5(6), 418-427.

VIII. ANEXOS

ANEXO I

SISTEMAS FUNCIONALES DE LA EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

Función piramidal

- 0 Normal
- 1 Signos anormales sin discapacidad
- 2 Discapacidad mínima
- 3 Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave
- 4 Paraparesia o hemiparesia marcada, tetraparesia moderada o monoplegia
- 5 Paraplejia, hemiplejia o tetraparesia marcada
- 6 Tetraplejia
- V Desconocida

Función cerebelosa

- 0 Normal
- 1 Signos anormales sin discapacidad
- 2 Ataxia leve
- 3 Ataxia moderada de tronco o de las extremidades
- 4 Ataxia grave de todas las extremidades
- 5 Discapacidad para realizar movimientos coordinados debido a la ataxia
- V Desconocida

Función de tronco cerebral

- 0 Normal
- 1 Presencia de signos
- 2 Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
- 3 Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales
- 4 Disartria marcada u otra discapacidad significativa
- 5 Discapacidad de deglutir o hablar
- V Desconocida

Función sensitiva

- 0 Normal
- 1 Disminución de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel en 1 ó 2 extremidades
- 2 Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria en 1 ó 2 extremidades o disminución de la sensibilidad vibratoria exclusivamente en 3 ó 4 extremidades
- 3 Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria principalmente en 1 ó 2 extremidades o ligera disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 ó 4 extremidades
- 4 Disminución marcada de la sensibilidad táctil, dolorosa o pérdida de la propiocepción, sola o asociadas, en 1 ó 2 extremidades o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución importante de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 extremidades
- 5 Pérdida de la sensibilidad en 1 ó 2 extremidades como característica predominante o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza
- 6 Pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza
- V Desconocida

Función intestinal y vesical

- 0 Normal

- 1 Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve
- 2 Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente
- 3 Incontinencia urinaria frecuente
- 4 Necesidad de sondaje prácticamente constante
- 5 Pérdida de la función vesical
- 6 Pérdida de la función vesical y intestinal
- V Desconocida

Función visual

- 0 Normal
- 1 Estocoma con agudeza visual corregida mejor que 20/30
- 2 Estocoma con agudeza visual máxima corregida de 20/30- 20/59 en el ojo peor
- 3 Estocoma de gran tamaño en el ojo, peor, o disminución moderada en los campos visuales, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
- 4 Disminución significativa del campo visual con una agudeza visual máxima corregida de 20/100-20/200 en el ojo peor; grado 2 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor
- 5 Agudeza visual máxima corregida menor de 20/200 en el ojo peor; grado 4 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor
- 6 Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
- V Desconocida

Función cerebral (o cognitiva)

- 0 Normal
- 1 Alteración del estado de ánimo (sin afectar a la puntuación de la EDSS)
- 2 Deterioro leve de la actividad mental
- 3 Deterioro moderado de la actividad mental
- 4 Deterioro marcado de la actividad mental
- 5 Demencia o síndrome cerebral crónico grave o incompetente
- V Desconocida

Otras funciones

- 0 Ninguna
- 1 Cualquier otro signo neurológico atribuible a la EM (Especificar)
- V Desconocida

ANEXO II

DEFINICIÓN DE LAS PUNTUACIONES EN LA *EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE* (EDSS)

-
- | | |
|-----|--|
| 0 | Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales (SF)) |
| 1 | Sin discapacidad, signos mínimos en un SF |
| 1,5 | Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF |
| 2 | Discapacidad mínima en un SF |
| 2,5 | Discapacidad mínima en dos SF |
| 3 | Discapacidad moderada en un SF, o discapacidad leve en 3 ó 4 SF, aunque con plena capacidad de deambulación |
| 3,5 | Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF y grado 2 en 1 ó 2 SF, o grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF |
| 4 | Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un período máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF, o una combinación de grados menores que excedan los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar 500 metros sin ayuda ni descanso |
| 4,5 | Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, aunque el paciente presenta ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave habitualmente en grado 4 en un SF o combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar 300 metros sin ayuda ni descanso |
| 5 | Capacidad de andar 200 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para afectar la actividad diaria habitual |
| 5,5 | Capacidad de andar 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual |
| 6 | Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral para andar unos 100 metros con o sin descanso |
| 6,5 | Necesidad de ayuda bilateral constante para andar unos 20 metros sin descansar |
| 7 | Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado a permanecer en una silla de ruedas, capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella. Permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias |
| 7,5 | Incapaz de andar unos cuantos pasos, limitado a permanecer en silla de ruedas, puede necesitar ayuda para levantarse de la silla, capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día, puede necesitar una silla de ruedas con motor |
| 8 | Limitado a estar en la cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día, capaz de realizar gran parte del aseo personal, el paciente puede utilizar las manos eficazmente |
| 8,5 | Limitado a estar en la cama gran parte del día, puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal |
| 9 | Paciente encamado e inválido; puede comunicarse y comer |
| 9,5 | Paciente encamado e inválido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o deglutir |
| 10 | Muerte por EM |
-

ANEXO III

PROTOCOLO NEUROPSICOLOGIA. ESCLEROSIS MÚLTIPLE
PRIMERA SESIÓN

Fecha de exploración: _____ Código Tesis : _____

Forma de evolución: _____ NHC: _____

Nombre: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

Lateralidad: _____

Estado Civil:

1. Soltero 2. Casado 3. Convive pareja 4. Separado 5. Divorciado
6. Viudo 7. Otros: _____

Nivel de Estudios:

1. Ninguno (sabe leer, escribir y 4 operaciones) 2. EGB/Bachillerato elemental
3. BUP/Bachillerato superior 4. FPI*/Comercio 5. COU/FPII*
6. Diplomatura* 7. Licenciatura* 8. Doctor*

*Especificar tipo: _____

Otros estudios: 1. Idiomas 2. Informática 3. Otros

(Especificar): _____

Edad a la que dejó de estudiar: _____

Años de estudios: _____

Actividad Laboral:

Trabaja actualmente: 1. Sí 2. No Tipo Trabajo: _____

Nombre: _____ Fecha: _____

Forma de evolución:	
Año de diagnóstico de la EM	
Años desde el diagnóstico	
Año del primer brote de la EM	
Años desde el primer brote	
Puntuación actual en el EDSS	
Puntuación actual en el Ambulation Index	
Nine Holepeg Test	
Mano dominante	
Mano no dominante	

SEMEJANZAS	Punt. (2, 1, 0)
1. Hacha - Sierra	
2. Chaqueta - Pantalón	
3. Naranja - Plátano	
4. Perro - León	
5. Huevo - Semilla	
6. Poema - Estatua	
7. Norte - Oeste	
8. Ojo - Oído	
9. Premio -Castigo	
10. Mesa - Silla	
11. Aire - Agua	
12. Madera - Alcohol	
13. Mosca - Arbol	
TOTAL	

Nombre: _____ Fecha: _____

	Punt. (2,1,0)	VOCABULARIO
1. Cama (2, 0)		
2. Manzana (2, 0)		
3. Peseta (2, 0)		
4. Desayuno		
5. Invierno		
6. Enorme		
7. Barco		
8. Ocultar		
9. Apresurarse		
10. Calamidad		
11. Monumento		
12. Compasión		
13. Remordimiento		
14. Reparar		
15. Consumir		
16. Terminar		
17. Santuario		
18. Organizar		
19. Agobiar		
20. Reflexionar		
21. Sentencia		
22. Inminente		
23. Caverna		
24. Reunir		
25. Empezar		
26. Borde		
27. Designar		
28. Obstruir		
29. Perímetro		
30. Insolente		
31. Peculiar		
32. Plagiar		
33. Seto		
34. Tangible		
35. Aséptico		
36. Empalar		
37. Diatriba		
38. Amanuense		
39. Ominoso		
40. Trasunto		
TOTAL		

Nombre: _____ Fecha: _____

Digitos

Orden directo	Rodear
5-8-2	3
6-9-4	3
6-4-3-9	4
7-2-8-6	4
4-2-7-3-1	5
7-5-8-3-6	5
6-1-9-4-7-3	6
3-9-2-4-8-7	6
5-9-1-7-4-2-8	7
4-1-7-9-3-8-6	7
5-8-1-9-2-6-4-7	8
3-8-2-9-5-1-7-4	8
2-7-5-8-6-2-5-8-4	9
7-1-3-9-4-2-5-6-8	9
Total (OD)	

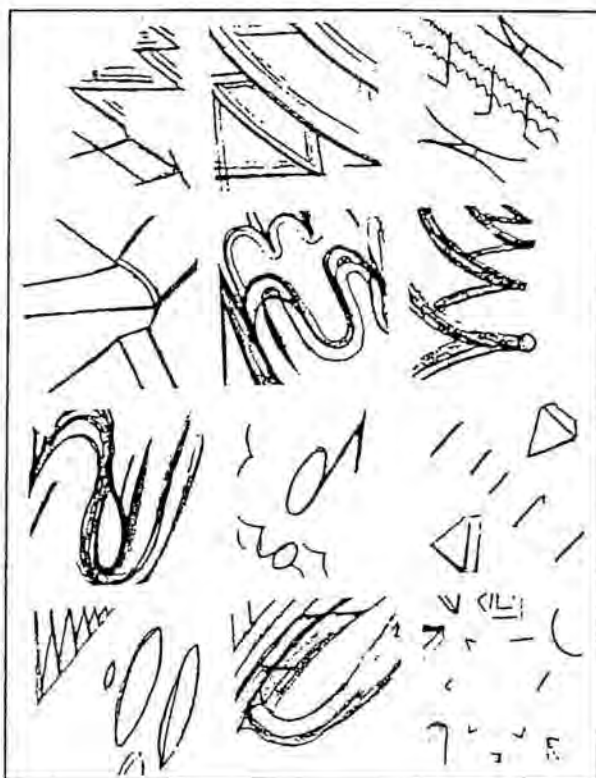
Orden inverso	Rodear
2-4	2
5-8	2
6-2-9	3
4-1-5	3
3-2-7-9	4
4-9-6-8	4
1-5-2-8-6	5
6-1-8-4-3	5
5-3-9-4-1-8	6
7-2-4-8-5-6	6
8-1-2-9-3-6-5	7
4-7-3-9-1-2-8	7
9-4-3-7-6-2-5-8	8
7-2-8-1-9-6-5-3	8
Total (OI)	

Figura compleja de Rey:

	Tiempo	Puntuación Directa	Puntuación centil
Copia			
Recuerdo (20')			

Self Ordered Pointing Test:

Tiempo	
Span	
Total correctas	



Nombre: _____ Fecha: _____

Laberintos de Porteus:

	Tiempo	Caminos sin salida	Traspase de lineas
Laberinto 1			
Laberinto 2			
Laberinto 3			
Laberinto 4			
Laberinto 5			

Circuito en Estrella:

Sin espejo:

	Tiempo	Errores
Ensayo 1		
Ensayo 2		

Circuito en Estrella:

Con espejo:

	Tiempo	Errores
Ensayo 1		
Ensayo 2		
Ensayo 3		
Ensayo 4		
Ensayo 5		

Torre de Hanoi:

	Tiempo	Movimientos	Errores
Ensayo 1			
Ensayo 2			
Ensayo 3			
Ensayo 4			
Ensayo 5			

EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA. ESCLEROSIS MÚLTIPLE
SEGUNDA SESIÓN

Nombre: _____ Fecha: _____

Selective Reminding Test:

	1	2	3	4	5	6	Demora
Aceite							
Brazo							
Agua							
Carta							
Puerta							
Mujer							
Pollo							
Campo							
Billete							
Moto							
Libro							
Vista							

Laberintos de Porteus:

	Tiempo	Camininos sin salida	Transpase de líneas
Laberinto 6			

Laberinto en Estrella:

	Tiempo	Errores
Ensayo 6		

Torre de Hanoi:

	Tiempo	Movimientos	Errores
Ensayo 6			

Pares Asociados Visuales:

PUNTUACIÓN SET I	PUNTUACIÓN SET II	PUNTUACIÓN SET III

SET I			SET II			SET III		
Item	Clave	Resp.	Item	Clave	Resp.	Item	Clave	Resp.
1	Verde		1	Amarillo		1	Azul	
2	Lila		2	Rojo		2	Verde	
3	Rojo		3	Azul		3	Lila	
4	Amarillo		4	Lila		4	Rosa	
5	Rosa		5	Verde		5	Amarillo	
6	azul		6	rosa		6	rojo	

PUNTUACIÓN SET I-III

PUNTUACIÓN SET IV	PUNTUACIÓN SET V	PUNTUACIÓN SET VI

SET IV			SET V			SET VI			20'
Item	Clave	Resp.	Item	Clave	Resp.	Item	Clave	Resp.	
1	Verde		1	Lila		1	Verde		
2	Lila		2	Azul		2	Amarillo		
3	Rojo		3	Amarillo		3	Azul		
4	Amarillo		4	Rosa		4	Rojo		
5	Rosa		5	Rojo		5	Lila		
6	Azul		6	Verde		6	Rosa		

PUNTUACIÓN DEMORA

Fluencia Fonética:

F:

A

S

	F	A	S
Correctos			
Intrusiones			
Perseverancias			

Fluencia semántica:

Animales:

Correctos	
Intrusiones	
Perseverancias	

WCST:

N ensayos 1ª cat.	
N respuestas perseverantes	
N errores perseverantes	
N categorías	

WARRINGTON FACIAL RECOGNITION TEST

	Si	No		Si	No						
1			26			1	A		26	B	
2			27			2	B		27	A	
3			28			3	B		28	B	
4			29			4	B		29	B	
5			30			5	A		30	A	
6			31			6	A		31	A	
7			32			7	A		32	B	
8			33			8	B		33	A	
9			34			9	A		34	A	
10			35			10	B		35	B	
11			36			11	A		36	B	
12			37			12	A		37	B	
13			38			13	A		38	A	
14			39			14	B		39	A	
15			40			15	B		40	B	
16			41			16	B		41	A	
17			42			17	B		42	A	
18			43			18	A		43	A	
19			44			19	B		44	B	
20			45			20	B		45	B	
21			46			21	B		46	A	
22			47			22	A		47	B	
23			48			23	B		48	A	
24			49			24	B		49	B	
25			50			25	A		50	A	
Total correctos:											

	Punt. directa	Punt. centil
STAI-R		
STAI-E		
BDI		
KRUPP		

