

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Atrofia de sustancia gris en el síndrome radiológico aislado: relación con alteraciones cognitivas y riesgo de conversión a esclerosis múltiple

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ángela Domingo Santos

DIRECTORES

Andrés Labiano Fontcuberta
Julián Benito León
Jesús Hernández Gallego

© Ángela Domingo Santos, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ATROFIA DE SUSTANCIA GRIS EN EL SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO:
relación con alteraciones cognitivas y riesgo de conversión a esclerosis múltiple

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ángela Domingo Santos

DIRECTOR

Andrés Labiano Fontcuberta

Julián Benito León

Jesús Hernández Gallego

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ATROFIA DE SUSTANCIA GRIS EN EL SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO:
relación con alteraciones cognitivas y riesgo de conversión a esclerosis múltiple**

Ángela Domingo Santos

Directores

Andrés Labiano Fontcuberta

Julián Benito León

Jesús Hernández Gallego

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ATROFIA DE SUSTANCIA GRIS EN EL SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO:
relación con alteraciones cognitivas y riesgo de conversión a esclerosis múltiple**

Ángela Domingo Santos

Directores

Andrés Labiano Fontcuberta

Julián Benito León

Jesús Hernández Gallego

Madrid, 2020

Agradecimientos

Querría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han acompañado en mi formación académica y profesional, en especial:

Al Servicio de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre, porque de su mano comenzó mi fascinación por esta especialidad y dentro de él maduró la neuróloga que soy actualmente.

Al Dr. Benito León, por confiar en mí y darme la oportunidad de realizar la beca Río Hortega para adentrarme en el mundo de la esclerosis múltiple y la investigación clínica.

Al Dr. Labiano Fontcuberta, por su generosidad y su pasión por profundizar en el conocimiento de las enfermedades desmielinizantes.

Al Dr. Hernández Gallego, por su cariño y apoyo incondicional.

A mis “coerres” Antonio, David y Michele, y a mis residentes mayores y menores, especialmente Rosa y Sara, con los que viví una etapa maravillosa e inolvidable y quienes tienen toda mi admiración.

A Verónica y Vicky, por su trabajo, su ayuda y su amistad.

A Carol, Noe, Helena, Sandra, Paula, Yepes, Bea y Violeta, por su amistad y su apoyo siempre.

A la familia que encontré en Alcázar y en el Mancha-Centro, por su hospitalidad y su cariño.

A todas las personas que han participado en este proyecto, pacientes y profesionales, porque sin ellos no hubiera sido posible.

A mi madre, por su dedicación incansable en darnos siempre lo mejor.

A mi padre, por su complicidad y su disposición.

A mi hermana, porque no puedo imaginar otra mejor.

A Fran, por acompañarme y apoyarme en este viaje y sorprenderme día a día.

A mis padres

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	9
3.1. Introducción	10
3.2. Conceptos generales de esclerosis múltiple.....	10
3.2.1. Relevancia de la patología de sustancia gris en esclerosis múltiple.	11
3.2.2. Presentaciones clínicas de esclerosis múltiple	12
3.2.3. Evolución de los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple	15
3.3. Definición de síndrome radiológico aislado	20
3.4. Epidemiología del síndrome radiológico aislado.....	22
3.5. Riesgo de conversión a esclerosis múltiple	24
3.6. Aspectos clínicos del síndrome radiológico aislado	26
3.7. Aspectos radiológicos del síndrome radiológico aislado.....	27
3.8. Tratamiento del síndrome radiológico aislado.....	29
4. JUSTIFICACIÓN	30
5. HIPÓTESIS	32
6. OBJETIVOS	34

6.1.	Objetivos primarios.....	35
6.2.	Objetivos secundarios	35
7.	MATERIAL Y MÉTODOS	36
7.1.	Diseño del estudio.....	37
7.2.	Población del estudio	38
7.3.	Variables de evaluación	39
7.3.1.	Variables demográficas	39
7.3.2.	Variables neuropsicológicas	40
7.3.3.	Variables radiológicas	47
7.4.	Análisis de datos	49
7.5.	Ayudas recibidas.....	51
8.	RESULTADOS.....	52
8.1.	Características demográficas	53
8.2.	Evaluación neuropsicológica	55
8.2.1.	Inteligencia premórbida.....	55
8.2.2.	Escalas de evaluación cognitiva	55
8.2.3.	Escala de evaluación del estado emocional.....	57
8.2.4.	Escala de medición de fatiga	57
8.2.5.	Escala de medición de calidad de vida relacionada con salud	58
8.3.	Estudio radiológico	59

8.3.1. Volumetría.....	59
8.3.2. Espesor cortical	61
8.4. Correlación entre deterioro cognitivo y atrofia cerebral.....	68
8.4.1. Características clínico-demográficas de los subgrupos de SRA en función de la presencia de deterioro cognitivo.....	68
8.4.2. Asociación entre deterioro cognitivo y factores de riesgo de conversión a EM.....	71
8.4.3. Deterioro cognitivo y volumetría cerebral	72
8.4.4. Deterioro cognitivo y espesor cortical.....	74
8.5. Deterioro cognitivo y riesgo de conversión a esclerosis múltiple	81
9. DISCUSIÓN.....	83
9.1. Deterioro cognitivo y sintomatología asociada al síndrome radiológico aislado: características y valor pronóstico	84
9.2. Atrofia cerebral en la esclerosis múltiple y el síndrome radiológico aislado.....	89
9.3. Interpretación clínico-radiológica del SRA	96
10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	104
11. CONCLUSIONES.....	107
12. ANEXOS	110
12.1. ANEXO I: Detalle de las características de los sujetos con SRA.....	111

12.2. ANEXO II: Representación gráfica de las diferencias volumétricas entre grupos.....	112
12.3. ANEXO III: Correlaciones estadísticamente significativas entre tests neuropsicológicos y medidas volumétricas en el grupo de SRA.....	116
12.4. ANEXO IV: Correlaciones estadísticamente significativas entre tests neuropsicológicos y EC medio por lóbulos cerebrales en el grupo de SRA.	117
12.5. ANEXO V: Correlación entre edad y volúmenes de SG y cortical normalizados entre los grupos SRA y controles.....	118
13. BIBLIOGRAFÍA.....	119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Principales criterios diagnósticos de esclerosis múltiple.....	18
Tabla 2: Criterios diagnósticos de síndrome radiológico aislado (Okuda, 2009)	20
Tabla 3: Criterios diagnósticos modificados de síndrome radiológico aislado (MAGNIMS, 2018)	21
Tabla 4: Factores predictores de conversión de síndrome clínico aislado a esclerosis múltiple	26
Tabla 5: Características sociodemográficas de ambos grupos	53
Tabla 6: Evaluación neuropsicológica	56
Tabla 7: Evaluación de depresión, fatiga y calidad de vida	58
Tabla 8: Volumetría cerebral (cm ³) total y regional por grupos	60
Tabla 9: Espesor cortical (mm) por regiones cerebrales.....	62
Tabla 10: Características demográficas y clínicas en función de la presencia de deterioro cognitivo.....	70
Tabla 11: Distribución de los principales factores de riesgo de conversión a EM en función de la presencia de deterioro cognitivo	71
Tabla 12: Análisis de volumetría cerebral (cm ³) en función de la presencia de deterioro cognitivo.....	73
Tabla 13: Análisis del espesor cortical (mm) en función de la presencia de deterioro cognitivo.....	76

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BOC: bandas oligoclonales

BRB-N: brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

COWAT: test de asociación controlada de palabras

CVRS: calidad de vida relacionada con salud

DE: desviación estándar

D-FIS: escala de impacto de la fatiga para uso diario

EC: espesor cortical

EDH: escala de depresión de Hamilton

EM: esclerosis múltiple

EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida

EM-det: esclerosis múltiple con deterioro cognitivo

EM-int: esclerosis múltiple sin deterioro cognitivo

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva

EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente

EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva

EQ-5D: escala EuroQol-5D

EU: estudios universitarios

FP: formación profesional

FAS: test de fluencia fonética

Gd: gadolinio

HR: *hazard ratio*

IC: intervalo de confianza

Ig: inmunoglobulina

LCR: líquido cefalorraquídeo

PASAT-3: prueba de adición auditiva consecutiva ritmada, versión de 3 segundos

RM: resonancia magnética

SB: sustancia blanca

SCA: síndrome clínico aislado

SDMT: prueba de modalidades de dígitos y símbolos

SG: sustancia gris

SNC: sistema nervioso central

SPART: test de recuerdo espacial 10/36 (T: total; D: diferido)

SRA: síndrome radiológico aislado

SRA-det: síndrome radiológico aislado con deterioro cognitivo

SRA-int: síndrome radiológico aislado sin deterioro cognitivo

SRT: test de recuerdo selectivo

TM: transferencia de magnetización

VCblsN: volumen cortical normalizado de hemisferios cerebelosos

VCoN: volumen cortical normalizado

VCTN: volumen cerebral total normalizado

VLSB: volumen total de lesiones de sustancia blanca

VSBN: volumen de sustancia blanca total normalizado

VSGN: volumen de sustancia gris total normalizado

WAIS-III: escala de inteligencia para adultos de Weschler

WLG: test de generación de lista de palabras

1. RESUMEN

Título: Atrofia de sustancia gris en el síndrome radiológico aislado: relación con alteraciones cognitivas y riesgo de conversión a esclerosis múltiple.

Introducción: El Síndrome Radiológico Aislado (SRA) es una entidad de reciente descripción consistente en el hallazgo incidental de lesiones encefálicas altamente sugerentes de Esclerosis Múltiple (EM) en sujetos que carecen de síntomas o signos típicos de dicha enfermedad. El interés generado por el SRA en los últimos años es creciente dado su pronóstico incierto y las controversias en cuanto a su manejo clínico. Se estima que un tercio de estos sujetos convertirán a EM en el plazo de 5 años. Algunos estudios han detectado que, a pesar de no padecer discapacidad física, los sujetos con SRA presentan sintomatología “oculta” similar a pacientes con EM, como son deterioro cognitivo, depresión y fatiga, solo manifiesta en baterías de tests específicas, pero que repercuten negativamente sobre la calidad de vida de estos sujetos. Concretamente, el deterioro cognitivo afecta a uno de cada tres SRA, con un patrón semejante al encontrado en EM, y su valor diagnóstico y pronóstico es desconocido. En EM, el deterioro cognitivo se ha correlacionado con patología estructural cerebral predominantemente de sustancia gris (SG) tanto cortical como profunda.

Objetivos: Evaluar el rendimiento cognitivo y el volumen cerebral en un grupo de sujetos con SRA frente a un grupo control para determinar el patrón de deterioro cognitivo, la presencia de atrofia cerebral global o regional a nivel cortical y de núcleos grises, la correlación clínico-radiológica de dichas medidas y su papel pronóstico en la evolución a EM.

Material y métodos: realizamos un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de casos y controles, reclutando secuencialmente 17 sujetos con diagnóstico establecido de SRA según los criterios de Okuda de 2009 en seguimiento en la consulta

monográfica de Enfermedades Desmielinizantes de cuatro hospitales de la Comunidad de Madrid (España) entre septiembre de 2013 y junio de 2014. A continuación se reclutaron 17 controles sanos emparejados por sexo, edad y nivel educativo con los SRA. A todos los sujetos incluidos se les realizó una evaluación de variables demográficas, un amplio estudio neuropsicológico y una resonancia magnética cerebral de 3 teslas sin contraste. Transcurridos 4.5 años desde el reclutamiento, se evaluó la conversión a EM de los sujetos del grupo de SRA en dicho periodo temporal. El criterio de deterioro cognitivo fue establecido a priori en más de 1 test por debajo de 2 desviaciones estándar del grupo control.

Resultados: el análisis de datos demográficos no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a sexo ($p=0.71$), edad ($p=0.86$) y nivel educativo ($p=0.66$). Seis sujetos del grupo con SRA (35.3%) reunieron nuestro criterio de deterioro cognitivo. Las principales áreas afectadas fueron la memoria verbal, la atención sostenida, la velocidad de procesamiento de información y las funciones ejecutivas. El grupo con SRA presentó sintomatología depresiva con mayor frecuencia y gravedad que el grupo control (52.9% vs 23.5%, $p=0.02$), lo que se relacionó con mayor frecuencia de fatiga y peor calidad de vida relacionada con salud. A nivel radiológico se evidenció una disminución significativa del volumen cerebral en el grupo con SRA respecto a controles a expensas fundamentalmente de una reducción del volumen de SG tanto cortical como profunda. El análisis volumétrico y de espesor cortical por subgrupos de SRA sin y con deterioro cognitivo (SRA-int y SRA-det respectivamente) objetivó: 1. Atrofia cerebral global significativa en el subgrupo SRA-det tanto frente al grupo control ($p=0.002$) como frente al subgrupo SRA-int ($p=0.038$); 2. Atrofia significativa de tálamos, putámenes y amígdala derecha en el subgrupo SRA-

det respecto al grupo control; 3. Atrofia cortical significativa a nivel frontal, temporal y cingulada bilateral en el subgrupo SRA-det respecto al grupo control; 4. Atrofia cortical parietal en el subgrupo SRA-det respecto al SRA-int. Curiosamente, destaca el respeto de la corteza motora primaria en ambos subgrupos de SRA que pudiera justificar la ausencia de discapacidad física. Los principales factores de riesgo reconocidos para conversión a EM (edad joven, sexo varón y lesiones medulares cervicales) se distribuyeron de forma asimétrica predominando en el subgrupo SRA-int. A pesar de ello transcurrido el tiempo de seguimiento se observó una mayor tasa de conversión a EM en el subgrupo SRA-det ($p=0.04$).

Conclusiones: los hallazgos clínicos y de neuroimagen sugieren que el SRA constituye una entidad paucisintomática dentro del espectro de la enfermedad desmielinizante tipo EM. Los sujetos con SRA con deterioro cognitivo presentan una significativa atrofia cerebral y de SG, tanto cortical como profunda, con un patrón equiparable al que acontece en EM. En nuestro estudio, el deterioro cognitivo en el SRA se perfila como probable factor pronóstico de riesgo para conversión a EM, de forma independiente a otros factores de riesgo conocidos.

Palabras clave: síndrome radiológico aislado, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, resonancia magnética, atrofia cerebral, sustancia gris, espesor cortical.

2. ABSTRACT

Title: Gray matter atrophy in radiologically isolated syndrome: relationship with cognitive disorders and risk of conversion to multiple sclerosis.

Introduction: The Radiologically Isolated Syndrome (RIS) is a recently described entity characterized by the incidental finding of highly suggestive Multiple Sclerosis (MS) brain lesions in subjects that lack symptoms or typical signs of the disease. The interest generated by the RIS in recent years is growing given its uncertain prognosis and the controversies regarding its clinical management. It is estimated that one third of these subjects will convert to MS within 5 years. Some studies have found that, despite not suffering from physical disability, patients with RIS have “hidden” symptoms similar to patients with MS, such as cognitive impairment, depression and fatigue, only manifested in batteries of specific tests but with a negative impact on the quality of life of these subjects. Specifically, cognitive impairment affects one in three RIS patients, with a similar pattern to that found in MS, and its diagnostic and prognostic value is still unknown. In MS, cognitive impairment has been correlated with structural brain damage predominantly in both deep and cortical gray matter (GM).

Objectives: To assess cognitive performance and brain volume in a group of subjects with RIS versus a control group in order to determine the pattern of cognitive impairment, the presence of brain atrophy both globally and regionally at the superficial cortex and deep nuclei, the clinico-radiological correlation between these measures and their prognostic role in the conversion to MS.

Materials and methods: we conducted an observational, longitudinal and prospective case-control study, sequentially recruiting 17 subjects with an established diagnosis of RIS according to the 2009 Okuda criteria from the specialized outpatient consultation of Demyelinating Diseases of four Madrid hospitals (Spain) between

September 2013 and June 2014. We then recruited 17 healthy controls matched by sex, age and educational level. All subjects included underwent an evaluation of demographic variables, a large neuropsychological study and a 3 tesla magnetic resonance imaging of the brain without contrast. After 4.5 years the conversion to MS in the RIS group was evaluated in the elapsed time period. The cognitive impairment criterion was previously established in more than 1 test below 2 standard deviations of the control group.

Results: the analysis of demographic data did not show statistically significant differences between groups with respect to sex ($p=0.71$), age ($p=0.86$) and educational level ($p=0.66$). Six subjects of the RIS group (35.3%) met our criterion of cognitive impairment. The main areas affected were verbal memory, sustained attention, information processing speed and executive functions. The RIS group presented depressive symptomatology with greater frequency and severity than the control group (52.9% vs. 23.5%, $p=0.02$), which was associated to increased fatigue and worse health-related quality of life. Radiologically, there was a significant decrease in brain volume in the RIS group compared to controls mainly due to a reduction in the volume of both cortical and deep GM. The volumetric and cortical thickness analysis by subgroups of RIS with and without cognitive impairment (RIS-det and RIS-int respectively) showed:

1. Significant global brain atrophy in the RIS-det subgroup both compared to the control group ($p=0.002$) and the RIS-int subgroup ($p=0.038$);
2. Significant atrophy of thalami, putamina and right amygdala in the RIS-det subgroup versus the control group;
3. Significant cortical atrophy affecting bilateral frontal, temporal and cingulate cortices in the RIS-det subgroup compared to the control group.
4. Significant parietal cortical atrophy in the RIS-det subgroup versus the RIS-int subgroup.

Interestingly, there was a

remarkable primary motor cortex sparing in both subgroups of RIS that could justify the absence of physical disability. The main known risk factors for conversion to MS (young age, male sex and cervical spinal lesions) were distributed asymmetrically predominating in the RIS-int subgroup. Nonetheless, a higher conversion rate to MS was observed in the RIS-det subgroup ($p = 0.04$) after the follow-up time.

Conclusions: the clinical and neuroimaging findings suggest that RIS constitutes a paucisymptomatic entity within the spectrum of demyelinating diseases of MS type. Cognitively impaired RIS subjects have a significant whole-brain and regional atrophy, affecting both cortical and deep GM, with a profile that resembles that of MS. In our study, cognitive impairment in RIS emerges as a probable risk factor for conversion to MS, independently of other known risk factors.

Keywords: radiologically isolated syndrome, multiple sclerosis, cognitive impairment, magnetic resonance imaging, brain atrophy, gray matter, cortical thickness.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Introducción

El desarrollo de la resonancia magnética (RM) supuso un avance tecnológico trascendental en el ámbito de la Medicina y especialmente en el campo de la Neurología. Sus propiedades y consecutivas mejoras experimentadas a lo largo de los años nos permiten realizar un estudio estructural y funcional del sistema nervioso central (SNC) con elevada resolución de las imágenes de una forma no invasiva. Se ha convertido por tanto en una herramienta imprescindible en la práctica clínica habitual de neurólogos y otros especialistas.

En la actualidad gracias al extendido uso de la RM somos capaces de detectar algunas patologías en etapas muy precoces e incluso incidentalmente antes de llegar a provocar síntomas o signos clínicos. En los últimos años la detección accidental de anomalías de la sustancia blanca (SB) cerebral ha suscitado un gran interés dentro del ámbito científico. Concretamente, las lesiones de SB de aspecto desmielinizante que remedan una esclerosis múltiple (EM) pero sin correlación con déficits neurológicos transitorios o progresivos de la enfermedad, suponen un reto a nivel diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

3.2. Conceptos generales de esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y degenerativa del SNC de origen multifactorial, en la que intervienen factores genéticos y ambientales. Se trata de una enfermedad frecuente en nuestro medio constituyendo la primera causa de discapacidad de origen neurológico no traumático en adultos jóvenes de Occidente. En

España su prevalencia se sitúa alrededor de 65-125 casos/100.000 habitantes y su incidencia entre 3.4-5.8 casos/100.000 habitantes, considerándose un área de riesgo moderado-alto (*Casquero et al., 2001; Fernández et al., 2012; Bártulos-Iglesias et al., 2015; Carreón-Guarnizo et al., 2016*). Debuta habitualmente sobre la 3^a-4^a décadas de la vida y afecta más a mujeres que a varones (ratio 2-3:1).

3.2.1. Relevancia de la patología de sustancia gris en esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple ha sido concebida tradicionalmente como el paradigma de enfermedad de SB del SNC. La hipótesis fisiopatogénica inicial se limitaba a señalar mecanismos autoinmunes dirigidos contra componentes de la mielina que conducían a un daño desmielinizante multifocal de la SB. No obstante, la implicación de la SG ha cobrado una importancia creciente a lo largo de las últimas dos décadas. Diversos estudios anatomopatológicos han demostrado la existencia desde las fases iniciales de la enfermedad de placas desmielinizantes tanto en la corteza cerebral como en estructuras de SG profunda como el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala (*Kutzelnigg et al., 2005; Geurts et al., 2007; Vercellino et al., 2009; Lucchinetti et al., 2011; Haider et al., 2014*). Esta desmielinización tiene lugar sobre un lecho inflamatorio difuso pero de menor intensidad que el de SB, reflejado por una menor infiltración linfocitaria tanto perivascular como parenquimatosa así como menor depósito de complemento (*Brink et al., 2005; Haider et al., 2014*). Paralelamente coexiste un proceso degenerativo con una extensa pérdida axonal, sináptica y neuronal en la SG aparentemente normal, es decir, fuera de las lesiones desmielinizantes (*Popescu et al., 2015*). Los mecanismos implicados en esta neurodegeneración no han

sido dilucidados por completo pero parecen relacionarse no solo con la inflamación cerebral generalizada y la degeneración axonal secundaria (anterógrada y retrógrada), sino también con un incremento del daño oxidativo, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad, acúmulo de hierro y apoptosis celular (*Geurts et al., 2012; Haider et al., 2014*). Esta afectación de estructuras de SG ha podido detectarse *in vivo* mediante técnicas emergentes de RM y equipos de alto campo que han puesto de manifiesto la pérdida de volumen de SG, la reducción del N-acetil aspartato (marcador de integridad neuroaxonal), la existencia de lesiones desmielinizantes intracorticales y el depósito de hierro en ganglios basales y tálamos en sujetos con EM (*Inglese et al., 2004; Sastre-Garriga et al., 2005a; Fisher et al., 2008; Schmierer et al., 2010; Khalil et al., 2011; Habib et al., 2012*). La relevancia de la patología concerniente a la SG radica en su correlación con la discapacidad física y cognitiva que acontece en la EM (*Tedeschi et al., 2005; Fisniku et al., 2008b; Horakova et al., 2009; Roosendaal et al., 2011; Jacobsen et al., 2014; Nocentini et al., 2014; Rojas et al., 2016*).

3.2.2. Presentaciones clínicas de esclerosis múltiple

Existen varios fenotipos de EM siendo el más común (85%) el remitente-recurrente (EMRR) el cual cursa en brotes o episodios de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas, con o sin recuperación, en ausencia de fiebre o infección. El episodio inicial sugerente de EM, habitualmente una neuritis óptica, una mielitis incompleta o un síndrome troncoencefálico, se denomina síndrome clínico aislado (SCA) (*Lublin et al., 2014*). En los años siguientes los brotes suelen sucederse con una frecuencia y gravedad variables, pudiendo acumular secuelas físicas de forma

escalonada. La historia natural de la enfermedad conlleva que hasta el 80% de los pacientes con EMRR conviertan, tras una media de 15-20 años, a una fase denominada secundaria progresiva (EMSP) en la que se produce un incremento progresivo de la discapacidad, asociando o no eventuales brotes clínicos (*Weinshenker et al., 1989; Lublin y Reingold, 1996*). Un tercer fenotipo de EM, el más infrecuente (15%), es aquel en el que acaece un incremento progresivo de la discapacidad desde el debut de la enfermedad, conocido como forma primaria progresiva (EMPP) (*Lublin y Reingold, 1996*).

La sintomatología más visible de la EM es la que conduce a una discapacidad física o sensorial tal como el déficit motor o sensitivo, la incoordinación, las alteraciones esfinterianas o los trastornos visuales. Sin embargo, la EM abarca un cúmulo de síntomas menos evidentes pero igualmente limitantes como son las alteraciones cognitivas, la fatiga y los síntomas neuropsiquiátricos, los cuales pueden desarrollarse de manera independiente a la discapacidad física (*Portaccio et al., 2009; Gobbi et al., 2014*).

El deterioro cognitivo está presente en el 40-60% del conjunto de pacientes con EM (*Rao et al., 1991; Benedict et al., 2006b*), apareciendo desde etapas precoces de la enfermedad y agravándose con el transcurso del tiempo (*Zivadinov et al., 2001*). Su prevalencia es significativamente mayor en las formas progresivas llegando a afectar a más del 80% de estos pacientes (*Planche et al., 2016*). Sin embargo, la disfunción cognitiva es habitualmente subestimada en las consultas médicas rutinarias debido a la falta de tiempo y al uso de métodos de detección poco sensibles diseñados para otras patologías neurológicas. Por ello se han elaborado diferentes baterías de evaluación específicas para la detección de deterioro cognitivo en EM en las que se exploran

preferentemente las áreas más afectadas en esta patología como la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas (*Rao et al., 1991; Benedict et al., 2006a; Langdon et al., 2012*).

Los trastornos neuropsiquiátricos son muy frecuentes en EM destacando especialmente los síntomas depresivos. Se calcula que el riesgo de un paciente con EM de sufrir un trastorno depresivo mayor es del 25-50% a lo largo de su vida, con independencia de la duración de la enfermedad o del grado de discapacidad (*Sadovnick et al., 1996; Lorefice et al., 2015*). También son más propensos a desarrollar trastornos de ansiedad (36%), abuso de sustancias psicoactivas (13.6%), psicosis (2-4%) y trastorno bipolar (0.3-2.4%) (*Murphy et al., 2017*). Además se han identificado cambios de personalidad como mayor neuroticismo, euforia y labilidad emocional y menores grados de extraversión, amabilidad y responsabilidad entre los pacientes con EM, fundamentalmente en aquellos que asocian disfunción ejecutiva (*Benedict et al., 2001*).

La fatiga, concebida como la falta subjetiva y reversible de energía física y/o mental, es una de las quejas más habituales de las personas con EM. Afecta al 75-90% de los pacientes en algún momento de la enfermedad y más de la mitad la perciben como uno de sus peores síntomas (*Fisk et al., 1994; Lerdal et al., 2007*). Como consecuencia, la fatiga impacta directa y negativamente a nivel personal, laboral y social y merma de forma significativa la calidad de vida de los pacientes con EM (*Fisk et al., 1994*).

3.2.3. Evolución de los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple

No todos los sujetos que sufren un SCA van a padecer EM. Algunos estudios longitudinales han permitido conocer que entre el 56% y el 88% de los SCA con lesiones en la RM craneal inicial desarrollarán EM mientras que únicamente lo harán el 20% de los SCA con neuroimagen normal (*Brex et al., 2002; Beck et al., 2003; Fisniku et al., 2008a*). El progreso logrado en las últimas décadas tanto en el conocimiento científico de la enfermedad como a nivel técnico (principalmente técnicas de RM no convencional y estudio de líquido cefalorraquídeo [LCR]) ha contribuido no solo a aumentar el rigor en el diagnóstico de la EM sino también a predecir su evolución desde etapas muy precoces. Por ello, los criterios diagnósticos de EM han sido modificados consecutivamente (**Tabla 1**) incrementando su sensibilidad con el propósito de establecer precozmente tanto el diagnóstico de la enfermedad como un tratamiento específico.

A lo largo de la historia y hasta la actualidad, el diagnóstico de EM se sustenta en criterios clínicos y paraclínicos que confirmen la diseminación en espacio (afectación a varios niveles del SNC) y tiempo (recurrente o progresiva) de las lesiones típicas de la enfermedad, siendo requisito imprescindible la ausencia de otras patologías que puedan justificarlas. El criterio de diseminación espacial ha sido objeto de numerosos estudios que han perseguido caracterizar las lesiones típicas de la enfermedad e identificar aquellas que predicen con mayor fiabilidad el diagnóstico de EM. Basándose en estudios previos, Barkhof y colaboradores (*1997*) investigaron las RM craneales de una cohorte de 74 pacientes con SCA, consiguiendo definir las medidas radiológicas que contribuían más fuertemente a la predicción de conversión a EM en su serie. Estas fueron: ≥ 1 lesión captante de contraste, ≥ 1 lesión yuxtacortical, ≥ 3 lesiones

periventriculares y ≥ 1 lesión infratentorial, constituyendo los 4 criterios clásicos de Barkhof. Utilizando este modelo los autores calcularon un riesgo estimado de conversión a EM del 64% y 84% en función del cumplimiento de 3 ó 4 criterios de Barkhof, respectivamente (*Barkhof et al., 1997*). Posteriormente estos criterios de diseminación espacial fueron modificados añadiéndose el número de lesiones en T2 ≥ 9 como alternativa al criterio de lesiones captantes, así como la contribución de las lesiones medulares como equivalentes a lesiones infratentoriales a todos los efectos (*Tintoré et al., 2000; McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005*). El cumplimiento de ≥ 3 criterios modificados de Barkhof confería un mayor riesgo de conversión de SCA a EM cercano al 90% según algunas series (*Tintoré et al., 2006*). Sin embargo, estos criterios mostraban limitaciones de aplicabilidad de manera sistemática en la práctica clínica, por lo que en 2006 Swanton y colaboradores propusieron unos criterios de diseminación espacial simplificados que han ido perfeccionándose en la última década hasta los utilizados hoy en día, consistentes en: ≥ 1 lesión en al menos 2 de las 4 áreas características de EM: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial o espinal (*Swanton et al., 2006; Polman et al., 2011; Thompson et al., 2017*). Estos criterios han supuesto un incremento notable de la sensibilidad de la RM en la detección de diseminación espacial hasta un 85.9% frente al 75.3% de los criterios modificados de Barkhof (*Swanton et al., 2007*) a costa de una significativa reducción de su especificidad que en algún estudio cae hasta el 33% (*Filippi et al., 2018*). Por otro lado, el criterio de diseminación temporal ha experimentado igualmente modificaciones. Actualmente la aparición de un segundo brote que demuestre diseminación temporal puede sustituirse por la aparición de lesiones sin y con captación de gadolinio (Gd) de forma simultánea en una RM de neuroeje o bien por la aparición en cualquier momento

de una nueva lesión hiperintensa en T2 o bien por la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en LCR (*Thompson et al., 2017*). De esta manera, se facilita el diagnóstico cada vez más temprano de EM, estimándose que alrededor del 54% de SCA típicos reúnen criterios de diseminación espacial y temporal desde el primer estudio de neuroimagen realizado (*van der Vuurst de Vries et al., 2018*). No obstante, debe tenerse en cuenta que los criterios diagnósticos de EM vigentes revisados en 2017 presentan una menor precisión diagnóstica, en torno al 64% (*van der Vuurst de Vries et al., 2018*), respecto a los anteriores basados en los criterios modificados de Barkhof cuya precisión ronda el 80% (*Tintoré et al., 2003; Swanton et al., 2007*).

Tabla 1: Principales criterios diagnósticos de esclerosis múltiple

Poser 1983	McDonald 2001
<p>1. EM clínicamente definida (EMCD)</p> <p>a. Dos episodios de la enfermedad, y</p> <p>b. Evidencia clínica o paraclínica de 2 lesiones separadas.</p> <p>2. EM definida con apoyo de laboratorio (requiere 1)</p> <p>a. 2 episodios y evidencia clínica o paraclínica de una lesión más LCR anormal*.</p> <p>b. Un episodio, más evidencia de 2 lesiones y LCR anormal*.</p> <p>c. Un episodio y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra diferente más LCR anormal*.</p> <p>3. EM probable clínicamente (requiere 1)</p> <p>a. Dos episodios y evidencia clínica de una lesión.</p> <p>b. Un episodio y evidencia clínica de 2 lesiones.</p> <p>c. Un episodio y evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra.</p> <p>4. EM probable con apoyo de laboratorio</p> <p>a. Dos episodios de la enfermedad más LCR anormal*.</p>	<p>1. Inicio en brotes:</p> <p><u>Criterios de diseminación en espacio</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia clínica de al menos 2 lesiones. - Evidencia clínica de 1 lesión y en RM de lesiones > 3 mm que cumplan ≥ 3 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesión captante o ≥ 9 lesiones en T2. • ≥ 1 lesión infratentorial. • ≥ 1 lesión yuxtacortical • ≥ 3 lesiones periventriculares. <p>Una lesión medular puede sustituir a 1 lesión cerebral.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia clínica de 1 lesión y radiológica de ≥ 2 lesiones típicas de EM con LCR anormal*. <p><u>Criterios de diseminación en tiempo</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 brotes separados por ≥ 30 días - Aparición en una RM >3 meses tras el brote de: una lesión captante de Gd de localización diferente a la sintomática o una nueva lesión en T2. <p>2. Inicio progresivo: déficit neurológico progresivo más LCR anormal* que cumpla:</p> <p><u>Criterios de diseminación en espacio</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 9 lesiones cerebrales en T2 o ≥ 2 lesiones espinales o 4-8 lesiones cerebrales y 1 espinal. - Potenciales evocados visuales anormales con 4-8 lesiones cerebrales o con <4 lesiones cerebrales y una espinal. <p><u>Criterios de diseminación en tiempo</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit neurológico progresivo durante un año - Una lesión captante de Gd en una RM realizada >3 meses desde el inicio de los síntomas o aparición de nueva lesión en T2 en una RM realizada >3 meses respecto a la previa.

*LCR anormal: BOC de inmunoglobulina (Ig) G y/o índice de IgG elevado en LCR.

Revisados McDonald 2010 (Polman 2011)	Revisados McDonald 2017 (Thompson 2017)
<p>1. Inicio en brotes:</p> <p><u>Criterios de diseminación en espacio</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia clínica de al menos 2 lesiones. - Evidencia clínica de una lesión y en RM de ≥ 1 lesión en al menos 2 de las 4 localizaciones típicas de EM: periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular. No se contabilizan las lesiones infratentoriales/medulares sintomáticas. <p><u>Criterios de diseminación en tiempo</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 brotes. - Lesiones simultáneas con captación de Gd asintomáticas y sin captación. - Aparición de ≥ 1 lesión nueva en T2 o captante de Gd respecto a la RM basal. <p>2. Inicio progresivo (EMPP): déficit neurológico progresivo durante 1 año más 2 de los siguientes 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diseminación espacial en RM cerebral: ≥ 1 lesión en al menos 1 área característica de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial). - diseminación espacial en RM espinal: ≥ 2 lesiones medulares. - LCR anormal* <p>No se contabilizan las lesiones sintomáticas infratentoriales o medulares.</p>	<p>1. Inicio en brotes:</p> <p><u>Criterios de diseminación en espacio</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia clínica de al menos 2 lesiones. - Evidencia clínica de 1 lesión y en RM de ≥ 1 lesión en al menos 2 de las 4 localizaciones típicas de EM: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial o medular (incluye lesiones sintomáticas). <p><u>Criterios de diseminación en tiempo</u> (requiere 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 brotes - Lesiones simultáneas con y sin captación de Gd. - Aparición de ≥ 1 lesión nueva en T2 o captante de Gd respecto a la RM basal. - Presencia de bandas oligoclonales en LCR. <p>2. Inicio progresivo (EMPP): déficit neurológico progresivo durante 1 año más 2 de los siguientes 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diseminación espacial en RM cerebral: ≥ 1 lesión en al menos 1 área característica de EM (periventricular, cortical/yuxtacortical o infratentorial). - diseminación espacial en RM espinal: ≥ 2 lesiones medulares. - Presencia de bandas oligoclonales en LCR. <p>Todas las lesiones se contabilizan.</p>

3.3. Definición de síndrome radiológico aislado

El síndrome radiológico aislado (SRA) es una entidad de reciente descripción caracterizada por el hallazgo incidental en RM cerebral de lesiones sugerentes de EM en ausencia de síntomas típicos de esta enfermedad. Estas alteraciones radiológicas habían sido comunicadas de manera anecdótica por algunos autores como formas asintomáticas o preclínicas de EM (*McDonnell et al., 2003; de Seze y Vermersch, 2005; Hakiki et al., 2008*), hasta que en 2009 Okuda y colaboradores proponen el término “síndrome radiológico aislado” para designar esta entidad (*Okuda et al., 2009*). En su trabajo describen una serie de 44 casos y establecen por primera vez unos criterios diagnósticos con el objetivo de homogeneizar los estudios de investigación y obtener una mejor caracterización de esta enigmática condición. Estos criterios diagnósticos se describen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Criterios diagnósticos de síndrome radiológico aislado (Okuda, 2009)

- | |
|--|
| <p>A. Hallazgo incidental de lesiones en SB del SNC que reúnen las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Lesiones ovoideas, bien circunscritas, homogéneas, con o sin afectación del cuerpo calloso.b. Hiperintensas en imágenes potenciadas en T2, que midan >3mm y cumplan al menos 3 de los 4 criterios modificados de diseminación espacial de Barkhof: 1) ≥ 9 lesiones hiperintensas en T2 o ≥ 1 lesión que capte Gd; 2) ≥ 3 lesiones periventriculares; 3) ≥ 1 lesión yuxtacortical; 4) ≥ 1 lesión infratentorial o medular.c. Las lesiones no son compatibles con un patrón vascular. <p>B. Ausencia de historia personal de síntomas transitorios sugerentes de disfunción neurológica.</p> <p>C. Las lesiones objetivadas no producen una afectación clínica con repercusión social, laboral o en otra área de funcionamiento.</p> <p>D. Las lesiones no son atribuibles a hábitos tóxicos u otra enfermedad.</p> <p>E. Exclusión de pacientes con fenotipo sugerente de leucoaraiosis o con afectación difusa de la SB sin afectación del cuerpo calloso.</p> <p>F. Las lesiones no se justifican por ninguna patología médica concomitante.</p> |
|--|

Recientemente el grupo de estudio MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis) ha publicado los criterios diagnósticos modificados de SRA (*De Stefano et al., 2018*), que se describen en la **Tabla 3**. Este grupo propone incluir dentro del SRA a todos los sujetos que cumplan el criterio de diseminación espacial de McDonald 2017, es decir, amplía considerablemente la sensibilidad y alcance de esta entidad.

Tabla 3: Criterios diagnósticos modificados de síndrome radiológico aislado (MAGNIMS, 2018)

1. Presencia de diseminación espacial (al menos una lesión hiperintensa en T2 en 2 o más topografías: periventricular, cortico-yuxtacortical, infratentorial o medular).
2. Ausencia de disfunción neurológica sugestiva de EM por anamnesis y exploración.
3. Las lesiones no se justifican por ninguna patología médica concomitante, particularmente procesos vasculares o anomalías relacionadas con la edad o tóxicos.

El reto fundamental en el diagnóstico de SRA consiste en discernir entre lesiones de aspecto verdaderamente desmielinizante sugestivas de EM de otras lesiones de SB de características inespecíficas por tamaño, morfología y localización que son frecuentes en patologías comunes como la migraña. Esta distinción es clave para evitar el sobrediagnóstico de SRA y seleccionar sujetos en riesgo efectivo de conversión clínica a EM definida. Una vez establecido el diagnóstico, numerosas cuestiones afloran en el seguimiento de estos sujetos: ¿es el SRA una etapa preclínica de EM?, ¿cuál es el riesgo individual real de desarrollar una EM?, ¿se trata verdaderamente de sujetos asintomáticos?, ¿hasta dónde debemos ahondar en el estudio complementario de estos sujetos?, ¿se benefician de un tratamiento para retrasar/evitar el desarrollo de EM?, ¿qué información debemos trasladar a estos pacientes?

3.4. Epidemiología del síndrome radiológico aislado

La incidencia y prevalencia de SRA es desconocida. Estudios postmortem han estimado una prevalencia de enfermedad desmielinizante tipo EM clínicamente silente en torno al 0.1% (*Castaigne et al., 1981; Gilbert y Sadler, 1983; Engell, 1989*). Los escasos estudios epidemiológicos publicados en los últimos años lo sitúan como una entidad infrecuente, si bien es cierto que presentan sesgos principalmente de selección al ser la mayoría estudios hospitalarios, así como diferencias en el acceso a la técnica diagnóstica (RM) en función del país o región evaluados. Dos estudios retrospectivos en Suecia, población con elevada incidencia de EM, en los que se revisaron sistemáticamente las RM realizadas a lo largo de un año revelan una incidencia acumulada de SRA de 0.05-0.1% anual en los sujetos sometidos a estudios de RM craneal y de 0.15% anual en el subgrupo de sujetos jóvenes (15-40 años) (*Granberg et al, 2013; Forslin et al, 2016*). En uno de ellos se realiza una estimación basada en población estableciendo una tasa de incidencia de SRA de 0.8 por 100.000 habitantes-año, siendo la de EM en la misma población de 10.2 casos por 100.000 habitantes-año (*Forslin et al, 2016*). Por tanto, la proporción equivaldría a un nuevo caso de SRA por cada 13 nuevos diagnósticos de EM. En otro estudio realizado en un área de Pakistán, población con baja frecuencia de EM, se revisaron a lo largo de 8 meses un total de 864 RM craneales de sujetos de 15 a 40 años sin síntomas de enfermedad desmielinizante obteniendo un total de 6 sujetos (0.7%) que reunían criterios de Barkhof (*Wasay et al, 2011*). Sin embargo, los autores destacan que no se realizó un estudio de exclusión aplicando los criterios diagnósticos B y D-F (**Tabla 2**) por motivos económicos y por tanto no pudo alcanzarse el diagnóstico de SRA en estos sujetos. Por otro lado, un estudio diseñado específicamente para evaluar la prevalencia de SRA en una población

de alta frecuencia de EM (Búfalo, EEUU) obtuvo 2 sujetos que reunían criterios de SRA en una muestra de 82 voluntarios sanos con edad media de 40 años, lo que supone una prevalencia del 2.4% (*Gabelic et al, 2014*). Esta frecuencia, muy superior a las encontradas previamente, podría explicarse aunque solo en parte por una mayor resolución de la técnica empleada (3T frente a 1,5T) o por las características socio-sanitarias de EEUU.

En las últimas décadas diferentes trabajos han puesto de manifiesto un incremento de la frecuencia de lesiones de SB de aspecto desmielinizante en dos grupos poblacionales: 1) familiares directos de pacientes con EM, grupo con riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad, y 2) sujetos con cefalea primaria, grupo sin un aumento conocido del riesgo de EM. En cuanto al primer subgrupo, varios estudios anteriores al establecimiento de los criterios de SRA obtuvieron que alrededor del 4-10% de familiares de pacientes con EM presenta lesiones de SB de aspecto desmielinizante según diferentes criterios (*Tienari et al, 1992; De Stefano et al, 2006*). El estudio de prevalencia de SRA de Gabelic y colaboradores obtuvo un 8.8% de familiares directos de pacientes con EM que presentaban ≥ 9 lesiones de sustancia blanca, sin embargo solo el 2.9% reunía criterios de SRA, porcentaje virtualmente idéntico al 2.4% encontrado en el mismo estudio entre controles sanos sin familiares afectados de EM ($p=0.85$) (*Gabelic et al., 2014*). Ciertamente estos datos sugieren por un lado que el progreso en la adquisición de imágenes de RM y el establecimiento de criterios diagnósticos de SRA están permitiendo actualmente homogeneizar la actitud diagnóstica ante determinadas poblaciones en riesgo disminuyendo el sobrediagnóstico y, por otro lado comparar poblaciones de forma más fiable. Asimismo, los pacientes jóvenes que sufren cefaleas primarias también constituyen un grupo de interés ya que la cefalea constituye el motivo

más frecuente de realización de estudios de RM en los sujetos con SRA. Un único estudio en un área de alta prevalencia de EM (Oregón, EEUU) reveló que el 2.4 - 7.1% de sujetos entre 10 y 55 años con cefalea primaria reúne ≥ 3 criterios de Barkhof (*Liu et al., 2013*).

En resumen, los datos sobre incidencia y prevalencia de SRA hasta ahora son escasos siendo necesarios más estudios epidemiológicos en diferentes áreas geográficas para conocer el alcance real de esta entidad.

3.5. Riesgo de conversión a esclerosis múltiple

El concepto de SRA nace con el objetivo de identificar sujetos asintomáticos en riesgo de padecer futuros eventos de déficit neurológico, ya sea agudo o progresivo, consistentes con EM definida. Este riesgo de conversión a EM ha sido estimado en un 34% y 51% en los primeros 5 y 10 años, respectivamente, tras el diagnóstico de SRA (*Okuda et al., 2014; Lebrun et al, 2019*). La mayoría lo hacen a EMRR, mientras que el 10% reúne criterios de EMPP, distribución similar a la observada en el conjunto de EM incidentes. Sin embargo, hasta el 91% de los SRA presentan progresión radiológica (aparición de nuevas lesiones hiperintensas en T2 o captantes de Gd) en un seguimiento a 5 años (*Lebrun et al., 2009*).

El Consorcio de SRA (Radiologically Isolated Syndrome Consortium) elaboró un registro incluyendo los casos de SRA de 22 centros de 5 países (EEUU, Francia, Turquía, España e Italia) obteniendo la mayor cohorte publicada con 451 sujetos (*Okuda et al, 2014*). Tras realizar un análisis multivariante destacan 3 factores de riesgo

de conversión a EM: la edad (*hazard ratio* [HR] 0.98 [95% CI: 0.96–0.99]; $p < 0.01$), el sexo masculino (HR: 1.93 [95% CI: 1.24–2.99]; $p < 0.01$) y la presencia de lesiones medulares (HR: 3.08 [95% CI: 2.06–4.62]; $p < 0.01$). La edad joven al diagnóstico del SRA supone un aumento del riesgo de conversión, lo cual es razonable considerando la edad de debut habitual de la EM, estimándose en los sujetos con SRA una reducción del riesgo de conversión del 2% por cada año adicional de edad. En cuanto a las lesiones medulares, tanto cervicales como dorsales, son factores de riesgo independientes y comportan el parámetro predictivo más potente de conversión a EM. Se ha estimado que su valor predictivo positivo para desarrollar un déficit neurológico de perfil desmielinizante es del 84% (*Okuda et al., 2011*). El análisis de supervivencia con el modelo obtenido en el estudio del Consorcio de SRA estratifica el riesgo de conversión a 5 años en función de los factores que concurren: 12% en sujetos sin factores de riesgo (mujeres mayores de 37 años sin lesiones medulares), 30% en sujetos con 1 factor de riesgo, 52% en sujetos con 2 factores de riesgo, y hasta un 88% en presencia de los 3 factores de riesgo (varones menores de 37 años con lesiones medulares) (*Okuda et al., 2014*). Otros factores analizados como la raza, la historia familiar de EM, las alteraciones del LCR (índice de inmunoglobulina [Ig] G $> 0,7$ o presencia de > 2 BOC IgG), la topografía infratentorial de las lesiones o la captación de contraste no se asociaron con el riesgo de conversión a EM (*Okuda et al., 2014*).

En el caso del SCA, el factor pronóstico más determinante es el cumplimiento de al menos 3 criterios modificados de Barkhof con un HR estimado de 12 (**Tabla 4**). Sin embargo este riesgo es únicamente aplicable a pacientes con un evento de déficit neurológico transitorio típico de EM.

Tabla 4: Factores predictores de conversión de síndrome clínico aislado a esclerosis múltiple

Parámetro	HR (IC 95%)
Criterios modificados de Barkhof (≥ 3)	12.0 (9.1–16.0)
Diseminación espacial por RM según criterios revisados McDonald 2010	3.48 (2.16–5.62)
Diseminación temporal por RM según criterios revisados McDonald 2010	2.63 (1.81–3.82)
Presencia de lesiones medulares	2.1 (1.3–3.5)
Presencia de BOC en LCR	2.8 (2.2–3.7)

Extraído de *Tintoré et al., 2015; Arrambide et al., 2017; Filippi et al., 2018*. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

3.6. Aspectos clínicos del síndrome radiológico aislado

La implantación de los primeros criterios diagnósticos de SRA permitió ahondar en el estudio de esta entidad, principalmente en busca de síntomas y/o signos poco visibles pero reconocidos en EM como son los problemas cognitivos y afectivos, la fatiga y el deterioro de la calidad de vida. A nivel neuropsiquiátrico, la mitad de los SRA presentan algún grado de depresión, siendo al menos moderada en el 17-29% de los casos, y frecuentemente se acompaña de importantes niveles de ansiedad y somatización (*Amato et al., 2012; Labiano-Fontcuberta et al., 2015*). Además, los sujetos con SRA muestran una disminución significativa del rendimiento cognitivo con respecto a controles sanos: la mitad califican por debajo de lo esperado en al menos un test y hasta el 31% reúne criterios de deterioro cognitivo (considerado como fallo en al menos dos tests administrados) (*Lebrun et al., 2010; Amato et al., 2012; Labiano-Fontcuberta et al., 2016a*). El patrón de afectación cognitiva es bastante consistente en los tres estudios realizados, predominando el deterioro en la velocidad de procesamiento, la memoria y las funciones ejecutivas, siendo este perfil comparable al

encontrado en pacientes con EM (*Lebrun et al., 2010; Amato et al., 2012*) y SCA (*Labiano-Fontcuberta et al., 2016a*). Otro síntoma que destaca entre los sujetos con SRA es la fatiga cuya intensidad es superior a controles sanos, está presente desde el diagnóstico de SRA y es virtualmente superponible a la padecida por pacientes afectados de EM y SCA (*Amato et al., 2012; Labiano-Fontcuberta et al., 2015; Lebrun et al., 2016*).

Si bien las lesiones objetivadas en los SRA no deben, por definición, producir una afectación clínica con repercusión social, laboral o en otra área de funcionamiento, sí se ha observado un menoscabo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de sujetos con SRA de magnitud similar al encontrado en SCA, es decir, sujetos con una enfermedad médica reconocida (*Labiano-Fontcuberta et al., 2015; Lebrun et al., 2016*).

Todos estos resultados apoyarían la existencia de una fase oligosintomática previa al debut clínico de EM, si bien su expresividad es difícilmente detectable en la práctica médica habitual.

3.7. Aspectos radiológicos del síndrome radiológico aislado

Diversos estudios de neuroimagen han revelado alteraciones radiológicas en el SRA similares a las encontradas en pacientes con EM más allá de las lesiones hiperintensas en T2. Los hallazgos principales son los siguientes:

A. Atrofia cerebral global y cortical respecto a controles sanos (*De Stefano et al., 2011; Amato et al., 2012; Stromillo et al., 2013; Rojas et al., 2015*), salvo un estudio que no encontró diferencias significativas en cuanto a volumen total ni cortical (*Azevedo*

et al., 2015). Este patrón de atrofia es comparable al de sujetos con EM (*De Stefano et al., 2011; Amato et al., 2012*) y SCA (*Rojas et al., 2015; Labiano-Fontcuberta et al., 2016b*).

B. Atrofia talámica bilateral (*Azevedo et al., 2015, Labiano et al., 2016b*).

C. Presencia de lesiones corticales en el 40% de los sujetos con SRA, predominando en regiones fronto-temporales (*Giorgio et al., 2011*). Además estas lesiones corticales se correlacionaron con la presencia de lesiones medulares cervicales, principal factor de riesgo de conversión a EM, así como con la presencia de BOC en LCR y aparición de nuevas lesiones en RM (*Giorgio et al., 2011*).

D. Un único estudio de espectroscopia ha demostrado una disminución global del cociente N-acetil aspartato/creatina (marcador de integridad axonal) en SRA tanto a nivel de SB como de SG, lo que traduciría un daño axonal difuso (*Stromillo et al., 2013*).

E. Otro trabajo utilizando la transferencia de magnetización (TM) reveló una aparente integridad microestructural de la SG y la SB aparentemente normal a diferencia de los hallazgos encontrados en EM (disminución del ratio de TM), lo que sugiere una mayor capacidad reparativa en el SRA (*De Stefano et al., 2011*).

F. Un estudio de conectividad funcional cerebral en el SRA no demostró alteraciones en redes sensitivomotoras y de memoria de trabajo, en contraposición a la EM donde se observó un aumento de la conectividad lo que los autores atribuyen a una hipotética mayor reserva funcional y neuroplasticidad en el caso de los SRA (*Giorgio et al., 2015*).

3.8. Tratamiento del síndrome radiológico aislado

Actualmente no existe ningún tratamiento modificador de la enfermedad aprobado en el SRA. Se están llevando a cabo dos ensayos clínicos con tratamientos inmunomoduladores utilizados en EM: uno en EEUU con dimetilfumarato (ARISE) y otro en Europa con teriflunomida (TERIS), cuyo objetivo primario es el tiempo hasta el primer síntoma de déficit neurológico, ya sea agudo o progresivo, consistente con un evento desmielinizante de EM. Los resultados definitivos de estos ensayos están previstos a partir de 2022. A pesar de ello la controversia en torno al tratamiento del SRA probablemente perdurará durante más tiempo dadas las implicaciones éticas, psicológicas, económicas y de seguridad del paciente que comportan.

4. JUSTIFICACIÓN

El creciente uso de pruebas de neuroimagen en práctica clínica hace prever un aumento de la incidencia de SRA a medio plazo. Dada su reciente descripción, la ausencia de consenso en cuanto al manejo y su pronóstico incierto, es determinante identificar de forma precoz qué sujetos con SRA esconden mayor riesgo de conversión a EM con objeto de: a. dar una información lo más fidedigna posible a los sujetos afectados; b. establecer un plan de seguimiento proporcionado al riesgo; c. ofrecer eventualmente un tratamiento que retrase la aparición de sintomatología y discapacidad asociadas; d. minimizar en lo posible el impacto sobre la calidad de vida de estos sujetos.

La disfunción cognitiva es uno de los síntomas más prevalentes en EM, a pesar de lo cual no forma parte de sus criterios diagnósticos posiblemente debido a la dificultad para su evaluación. Sin embargo, la correlación entre deterioro cognitivo y atrofia cerebral, predominantemente de SG, aporta una medida robusta del trastorno neurodegenerativo subyacente. Por tanto, la aplicación de ambos parámetros en la evaluación del SRA podría resultar de utilidad en la aproximación diagnóstica, pronóstica y posiblemente terapéutica de estos sujetos.

5. HIPÓTESIS

1. El SRA engloba un amplio repertorio de sintomatología “no visible” equiparable a la que acontece en sujetos con EM, con predominio de la afectación psicoafectiva, la disfunción cognitiva y la fatiga.
2. La sintomatología asociada al SRA conlleva un perjuicio en la calidad de vida relacionada con salud de estos sujetos respecto a la población sana.
3. La afectación cognitiva del SRA se relaciona con los principales factores de riesgo de conversión a EM.
4. Los sujetos con SRA presentan atrofia de SG cortical y profunda, paralelamente a los cambios radiológicos reconocidos desde etapas precoces en EM.
5. Existe una correlación clínico-radiológica entre la disfunción cognitiva y la atrofia de SG en sujetos con SRA, al igual que en EM.
6. La afectación cognitiva del SRA es un factor de riesgo de conversión a EM.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivos primarios

- Evaluar el rendimiento cognitivo de sujetos con SRA frente a población sana para determinar tanto el alcance como el patrón de disfunción cognitiva de los primeros.

- Determinar el patrón de atrofia cerebral del SRA comparado con controles sanos mediante el estudio volumétrico cerebral total y regional y de espesor cortical mediante RM de alto campo.

- Analizar la correlación clínico-radiológica entre disfunción cognitiva y atrofia cerebral en sujetos con SRA.

- Evaluar el papel pronóstico de la disfunción cognitiva en el SRA como factor predictor de conversión a EM.

6.2. Objetivos secundarios

- Describir las características clínico-demográficas de una muestra de sujetos con SRA.

- Evaluar la presencia de otros síntomas con elevada prevalencia entre pacientes diagnosticados de EM como son la depresión y la fatiga, comparados con población sana.

- Analizar la repercusión sobre la calidad de vida relacionada con salud de los sujetos con SRA frente a población sana.

- Evaluar la asociación entre la presencia de deterioro cognitivo y los principales factores de riesgo de conversión a EM.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de casos y controles. Para ello se seleccionaron de manera secuencial 17 sujetos con diagnóstico establecido de SRA en seguimiento en la consulta monográfica de Enfermedades Desmielinizantes de cuatro hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario Doce de Octubre, Hospital Universitario de Getafe, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Hospital Universitario Príncipe de Asturias) entre septiembre de 2013 y junio de 2014. A continuación se reclutaron 17 controles sanos emparejados por sexo, edad y nivel educativo con los SRA. Posteriormente en mayo de 2018 se evaluó el número de sujetos del grupo con SRA que había convertido a EM en dicho periodo temporal.

Todos los participantes dieron su autorización y firmaron el consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio para la utilización de sus datos clínicos y radiológicos. El trabajo cumple los requisitos de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doce de Octubre. Los resultados del estudio son totalmente confidenciales sin posibilidad de reconocimiento individual del paciente, habiéndose adoptado todas las medidas oportunas para preservar dicha confidencialidad de acuerdo con la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 y RD 1720/2007).

7.2. Población del estudio

Se incluyeron sujetos con diagnóstico de SRA por criterios de Okuda 2009 (**Tabla 2**) con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Los sujetos por encima de esta edad fueron excluidos con objeto de minimizar la confusión con lesiones hiperintensas de SB inespecíficas edad-dependientes. Todos los SRA habían sido sometidos a, al menos, una RM convencional (1.5 tesla) en práctica clínica habitual por diversos motivos, en ningún caso cuadros sugerentes de EM. Todos los estudios de RM cerebral incluían secuencias FLAIR, fast spin echo (fast-SE), potenciadas en T2 y T1, sin y con administración de Gd, obtenidas en el plano axial, coronal y sagital. Algunos contaban además con RM cervical que incluyó secuencias fast-SE ponderadas en T1 y T2, con cortes en el plano axial y sagital. Las lesiones de SB fueron identificadas inicialmente por neurorradiólogos y posteriormente confirmadas por neurólogos especialistas en EM para garantizar el cumplimiento de los criterios de Barkhof. Todos los sujetos con SRA fueron sometidos a una entrevista clínica para descartar historia de déficit neurológico transitorio o progresivo sugerente de enfermedad desmielinizante, así como a una exploración neurológica en busca de signos de patología. Se realizó un estudio de exclusión con una batería analítica sanguínea que incluyó: hemograma, función renal, hepática y tiroidea, vitamina B12, enzima convertidora de angiotensina, perfil de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), y serologías de virus de hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, Borrelia y lúes, en orden a descartar otras enfermedades médicas relevantes. Se excluyeron candidatos con historia de abuso de alcohol o drogas.

Como grupo control se seleccionaron voluntarios sanos, principalmente familiares del equipo investigador y trabajadores de los hospitales implicados, sin antecedentes personales de enfermedad neurológica, emparejados por edad, sexo y nivel educativo con el grupo de estudio.

7.3. Variables de evaluación

7.3.1. Variables demográficas

7.3.1.1. Generales

- Sexo (varón/mujer).
- Edad (años).
- Nivel de estudios (1. Primarios o incompletos; 2. Formación profesional (FP) o bachiller; 3. Estudios universitarios (EU) medios; 4. EU superiores).
- Situación laboral (1. Activo; 2. Estudiante; 3. Baja laboral; 4. Desempleado; 5. Invalidez; 6. Ama de casa).
- Tabaquismo (sí/no/exfumador).
- Enfermedades médicas relevantes.
- Historia familiar de EM (sí/no).

7.3.1.2. En el grupo de SRA

- Edad al diagnóstico de SRA (años).
- Motivo de realización de la primera RM.

- LCR anormal: ≥ 2 BOC de Ig G y/o índice de IgG > 0.7 en LCR (sí/no/no conocido).
- Lesiones cervicales (sí/no/no conocido).
- Criterio de diseminación temporal: lesiones simultáneas con y sin captación de Gd o aparición de ≥ 1 lesión nueva en T2 (sí/no).

7.3.2. Variables neuropsicológicas

El protocolo neuropsicológico fue administrado por tres neuropsicólogas con amplia experiencia en enfermedades desmielinizantes en una única sesión de aproximadamente 90 minutos de duración y en un lapso de tiempo inferior a 2 semanas respecto al estudio radiológico.

7.3.2.1. Estimación de la inteligencia premórbida

Como medida de control se evaluó la inteligencia cristalizada de los sujetos para asegurar la comparabilidad de grupos y evitar sesgos de confusión a nivel educativo. La inteligencia cristalizada representa el nivel de desarrollo cognitivo alcanzado por el sujeto a través de su historia de aprendizaje, no solo en lo referente al grado de escolarización, sino de forma global en función de su motivación y experiencias formativas en el contexto cultural en el que vive y se relaciona. Se trata de una capacidad individual perdurable en la adultez y que puede seguir fomentándose en esta etapa de la vida. Está constituida fundamentalmente por aptitudes relativas a la comprensión verbal, el establecimiento de relaciones semánticas, la evaluación y valorización de la experiencia, el establecimiento de juicios y conclusiones, los conocimientos mecánicos o la orientación espacial. La inteligencia cristalizada se ha

implicado en teorías de reserva cognitiva como factor protector frente al declive cognitivo relacionado con la edad y con procesos neurodegenerativos (*Milgram et al., 2006*). La inteligencia cristalizada se estimó mediante el subtest de vocabulario de la escala de inteligencia para adultos de Weschler (WAIS-III) (*Wechsler, 2001*). Consta de una serie de 33 palabras aisladas que los sujetos deben definir oralmente, recibiendo por cada contestación una puntuación de 0 (respuestas obviamente erróneas) a 2 (respuestas que demuestran una buena comprensión de la palabra). La puntuación máxima de la prueba es 66 puntos.

Por otro lado se realizó una medida de la inteligencia fluida, aunque su resultado fue exclusivamente exploratorio, es decir, no fue requisito a priori la ausencia de diferencias entre grupos a nivel de este parámetro. La inteligencia fluida hace referencia a aptitudes primarias como la resolución de problemas, el razonamiento abstracto, la memoria asociativa y la rapidez intelectual, que son considerados independientes de la experiencia y los conocimientos culturales. La inteligencia fluida está más influenciada por la neurobiología y la genética que la cristalizada, alcanza su máximo desarrollo en la adolescencia y tiende a disminuir en la edad adulta, siendo más susceptible al daño cerebral, motivo por el que no fue considerado para determinar la paridad de los grupos. La inteligencia fluida se evaluó mediante el subtest de razonamiento con matrices de la WAIS-III (*Wechsler, 2001*). En este test se muestran series incompletas de dibujos que siguen una lógica, debiendo el sujeto elegir el dibujo que completa la serie entre cinco opciones diferentes de respuesta que se ofrecen. La puntuación máxima de la prueba es 26 puntos.

7.3.2.2. Escalas de evaluación cognitiva

El funcionamiento cognitivo fue evaluado mediante la versión A de la batería breve repetible de tests neuropsicológicos para EM (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, BRB-N) (*Rao et al., 1990*) y el test de Stroop (*Stroop, 1935*).

La BRB-N consta de las siguientes cinco pruebas:

- Test de recuerdo selectivo (Selective Reminding Test, SRT): evalúa la capacidad de aprendizaje y memoria verbal a corto y largo plazo. Consiste en una lista de 12 palabras no relacionadas entre sí que el evaluador lee a razón de una cada dos segundos. Posteriormente el sujeto debe repetir la lista de palabras durante 6 ensayos sucesivos, en los cuales el evaluador lee únicamente aquellas palabras que el sujeto no ha recordado en el ensayo precedente (fase de aprendizaje y memoria inmediata). Tras 15 minutos el sujeto debe recordar de nuevo las 12 palabras (memoria diferida). Se evalúan tres parámetros: a) Almacén a largo plazo: se considera que una palabra recordada en 2 ensayos consecutivos ha entrado a formar parte del almacenamiento a largo plazo y obtiene una puntuación igual a 2 más el número de ensayos restantes, sea recordada o no en los ensayos siguientes. Por ejemplo: si una palabra es recordada en los ensayos 1, 3 y 4, obtiene una puntuación de 4, correspondiente a los ensayos 3-4 más los dos restantes. La puntuación total del almacenamiento a largo plazo resulta de la suma de las puntuaciones de cada una de las 12 palabras (máximo 72); b) Consistencia del recuerdo a largo plazo: mide el recuerdo persistente de una palabra hasta el último ensayo (sin tener en cuenta aquellas que se recuerdan solo en el último ensayo). Por ejemplo: una palabra recordada en los ensayos 1 a 5 pero no en el último puntúa 0, mientras que una palabra recordada en los ensayos 2, 4, 5 y 6 puntúa 3. La puntuación total de la consistencia del recuerdo a largo plazo resulta de la suma de las puntuaciones

de cada una de las 12 palabras (máximo 72); c) Recuerdo diferido: número total de palabras recordadas de forma libre tras 15 minutos (después de administrar el PASAT-3, *vide infra*). Puntuación máxima 12.

- Test de recuerdo espacial 10/36 (10/36 Spatial Recall Test, SPART): evalúa aprendizaje y memoria visuoespacial a largo plazo. Consiste en un tablero de 6x6 casillas con 10 fichas situadas en lugares específicos. Tras visualizarlo 10 segundos, el sujeto debe imitar el patrón en un tablero en blanco, repitiendo este proceso 3 veces (fase de aprendizaje). Tras unos 20 minutos (después del test de fluencia verbal, *vide infra*) se solicita que repita de nuevo el patrón sobre un tablero en blanco (memoria diferida). Se evalúan 2 puntuaciones: la suma de los aciertos de los 3 ensayos (SPART-T, máximo 30 puntos) y los aciertos del ensayo diferido (SPART-D, máximo 10 puntos).

- Test de dígitos y símbolos, versión oral (Symbol Digit Modalities Test, SDMT): evalúa atención sostenida, capacidad de concentración y velocidad visuomotora. En él se facilita una clave de referencia con 9 símbolos geométricos, cada uno de los cuales va asociado a un número del 1 al 9, y una secuencia de 110 símbolos construida mediante una combinación de los 9 de referencia. En un plazo de 90 segundos el sujeto debe sustituir verbalmente cada símbolo por su número correspondiente. La puntuación es el total de respuestas correctas (máximo 110 puntos).

- Prueba de adición auditiva consecutiva ritmada, versión de 3 segundos (Paced Auditory Serial addition task, PASAT-3): evalúa atención sostenida, velocidad de procesamiento de información auditiva y capacidad de cálculo. A través de un audio grabado se presentan 60 dígitos a razón de un dígito cada 3 segundos. El sujeto es instruido para sumar cada nuevo dígito al inmediatamente anterior, debiendo

comunicarlo verbalmente al examinador. La puntuación es el número total de respuestas correctas (máximo 60 puntos).

- Test de asociación controlada de palabras (Controlled Oral Word Association Test, COWAT): evalúa la capacidad de producción verbal, conocimiento lingüístico y funciones ejecutivas (capacidad de planificación, organización de respuesta y supresión de respuestas previamente dadas). Consta de 2 partes: a) Test de fluencia fonética (FAS): el sujeto debe enumerar el máximo número de palabras que comiencen por una letra concreta (F, A, S) disponiendo de un minuto para cada una de ellas. La puntuación del test es la suma total de todas las palabras correctas; b) Test de fluencia semántica o generación de lista de palabras (Word List Generation, WLG): se solicita al sujeto que enumere tantos ejemplares como pueda de la categoría animales en un minuto. La puntuación es el número total de palabras correctas.

Además se utilizó el test de Stroop para evaluar capacidad de control atencional, resistencia a la interferencia, flexibilidad cognitiva y adaptación al estrés cognitivo. La prueba consta de 3 tareas en cada una de las cuales se administra una lámina en la que aparecen 100 elementos (distribuidos en 5 columnas de 20 elementos) disponiendo de 45 segundos para completarla. La primera tarea es la lectura de palabras: el sujeto debe leer una serie de nombres de colores (ROJO, AZUL y VERDE) dispuestos al azar e impresos en tinta negra. La segunda tarea es la denominación de colores: en este caso la lámina consta de elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta roja, azul o verde, colocados de manera aleatoria; el sujeto debe decir el color de los elementos sucesivos. La última tarea es la interferencia: los elementos de la lámina son las palabras de la primera página (ROJO, AZUL y VERDE) impresas en los colores de la segunda página; el sujeto debe decir el color de la tinta de cada uno de los elementos, inhibiendo la

lectura de las palabras. La puntuación final del test de Stroop es el número total de respuestas correctas en la tarea de interferencia.

Los criterios de evaluación del estudio neuropsicológico fueron:

- fallo en un test: puntuación por debajo de dos desviaciones estándar (DE) con respecto a la media del grupo control, considerando cada una de las puntuaciones obtenidas en la BRB-N y el test de Stroop.

- deterioro cognitivo: ≥ 2 tests por debajo de 2 DE con respecto a la media del grupo control, considerando cada una de las puntuaciones de los tests de la BRB-N y el test de Stroop.

Adicionalmente se calculó un z-score global para cada sujeto mediante la normalización de los resultados individuales en cada test utilizando la media y la DE del grupo control y posteriormente el promedio de las puntuaciones de los 10 tests empleados.

7.3.2.3. Escala de evaluación del estado emocional

La sintomatología depresiva fue evaluada mediante la escala de depresión de Hamilton de 17 ítems (EDH) (*Hamilton, 1960*), utilizando la versión validada en español (*Ramos-Brieva y Cordero Villafáfila, 1986*) administrada por el evaluador. Ocho ítems puntúan de 0 a 4 y nueve ítems lo hacen de 0 a 2, de manera que mayores puntuaciones reflejan mayor gravedad de los síntomas depresivos. Los puntos de corte recomendados son los siguientes: ausencia de depresión (0-7); depresión leve (8-16); depresión moderada (17-23); depresión grave (≥ 24) (*Zimmerman et al., 2013*).

7.3.2.4. Escala de medición de fatiga

La sensación subjetiva de fatiga fue evaluada mediante la escala de impacto de la fatiga para uso diario (D-FIS) (*Fisk y Doble, 2002*). Se trata de un cuestionario autoadministrado de 8 ítems que el sujeto puntúa de 0 (ningún problema) a 4 (problema muy importante) en función de la interferencia de la fatiga en diversas actividades cotidianas. Esta escala ha sido confirmada como instrumento fiable y válido para medir la fatiga en pacientes con EM (*Benito-León et al., 2007*). Se considera que el error estándar de medida obtenido en dicho estudio (3.18) es un valor adecuado para medir diferencias clínicamente relevantes (*Benito-León et al., 2007*).

7.3.2.5. Escala de medición de calidad de vida relacionada con salud

La CVRS fue medida con la versión española del EuroQol-5D (EQ-5D) (*EuroQol Group, 1990; Badia et al., 1999*). Esta prueba consta de dos partes: a) un cuestionario descriptivo de 5 ítems (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada uno con 3 niveles de gravedad (1-sin problemas; 2- algunos problemas; 3-problemas graves). La combinación de los valores de todas las dimensiones genera un número de 5 dígitos, habiendo 243 combinaciones o estados de salud posibles. Para cada estado de salud se obtiene un índice que oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el valor 0 (la muerte); b) una escala analógica visual de 20 centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable) en la que el individuo debe marcar el punto que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día en que cumplimenta el cuestionario.

7.3.3. Variables radiológicas

7.3.3.1. Adquisición de resonancia magnética

A todos los participantes se les realizó un estudio de RM craneal de 3.0 teslas (Signa HDx, General Electric Healthcare, Waukesha, WI) con bobina de 8 canales en la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas CIEN de Madrid. Se aplicó un protocolo de adquisición estandarizado, sin administración de contraste intravenoso, de secuencia ponderada en T1 3D SPGR y secuencia FLAIR.

7.3.3.2. Análisis postproceso

El estudio de volumetría normalizada se realizó mediante el paquete de software integrado FMRIB's Software Library (FSL) creado por el grupo de análisis de RM cerebral funcional de Oxford (*Smith et al., 2002*). Sucintamente, en primer lugar se extrae de las imágenes la porción correspondiente al parénquima cerebral (herramienta BET – brain extraction tool), luego se realiza una segmentación tisular en 3 compartimentos: SG, SB y LCR, y posteriormente se efectúa una medida automatizada de los volúmenes cerebrales total, de SG y de SB (herramienta SIENAX). Finalmente los volúmenes obtenidos se multiplican por un factor de normalización preestablecido en función del tamaño craneal y ya incorporado al software que determina los volúmenes cerebrales finales normalizados para el paciente.

El volumen de lesiones de SB fue calculado mediante la herramienta Lesion Segmentation Tool (LST versión 2.0.11) para SPM (www.statisticalmodelling.de/lst.html) que es capaz de segmentar las lesiones hiperintensas en T2 mediante un algoritmo de crecimiento de lesiones que combina las secuencias T1 y FLAIR de RM (*Schmidt et al., 2012*). Inicialmente segmenta la imagen T1 en los compartimentos de SG, SB y LCR,

luego fusiona la imagen FLAIR creando un mapa de valores de señal atípicos (considerados como lesiones) que posteriormente crecen mediante la agregación de los vóxeles vecinos que aparecen hiperintensos en el FLAIR obteniendo una medida volumétrica.

El análisis postproceso para la reconstrucción y la segmentación volumétrica de SG cortical y profunda se realizó con el software FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), herramienta disponible de forma gratuita y con buena fiabilidad test-retest en todos los fabricantes de RM e intensidades de campo (*Han et al., 2006*). Brevemente, este procesamiento morfométrico realiza una promediación de múltiples imágenes volumétricas T1, elimina el tejido no cerebral (skull-stripping) y automáticamente correlaciona el volumen cerebral con el atlas de Talairach (*Talairach y Tournoux, 1988*). De esta manera segmenta la SB subcortical y estructuras volumétricas de SG tanto cortical como profunda (incluyendo hipocampos, amígdalas, caudados, putámenes y tálamos) (*Fischl et al., 2002*). Posteriormente delimita las superficies de separación entre SB y SG cortical (superficie SB) así como entre SG cortical y LCR (superficie pial) creando un modelo de superficie cortical que es inflado y registrado en un atlas esférico gracias al cual se obtiene un fraccionamiento de la corteza cerebral acorde a las circunvoluciones y profundidad de los surcos individuales (*Fischl et al., 2001; Desikan et al., 2006*). El espesor cortical (EC) se calcula como la distancia más cercana entre la superficie SB y la superficie pial. Los procedimientos para la medición del EC han sido validados frente a mediciones manuales (*Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004*).

Las variables radiológicas empleadas en este estudio son:

- Volumen total de lesiones de sustancia blanca (VLSB)

- Volumen cerebral total normalizado (VCTN)
- Volumen de sustancia blanca total normalizado (VSBN)
- Volumen de sustancia gris total normalizado (VSGN)
- Volumen cortical normalizado total (VCoN)
- Volumen cortical normalizado de hemisferios cerebelosos derecho e izquierdo (VCblsN).
- Volumen normalizado de núcleos profundos (medio, derecho e izquierdo): tálamo, putamen, pálido, caudado, hipocampo y amígdala.
- Espesor cortical (EC) en las 33 regiones corticales de cada hemisferio cerebral estandarizadas del atlas de Talairach así como EC promedio de lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital y del giro cingulado.

7.4. Análisis de datos

El análisis de los resultados se ha realizado con el paquete estadístico Stata 13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13.1. College Station, TX: StataCorp LP.).

Las variables categóricas se representaron con sus números absolutos y distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumieron con su media y desviación estándar, o con la mediana y el rango intercuartílico en caso de asimetría.

Para el análisis comparativo de variables cuantitativas continuas entre 2 grupos se utilizó el test de la t de Student previa comprobación de los supuestos de normalidad de la distribución muestral mediante la prueba de Shapiro-Wilk y de homogeneidad de

varianzas mediante la prueba de Levene; en ambos casos el umbral de significación se fijó en $p=0.10$ dado el tamaño muestral pequeño. En caso de cumplir el supuesto de normalidad pero presentar varianzas desiguales se utilizó la prueba t corregida para varianzas diferentes (test de Welch). En caso de vulneración del supuesto de normalidad se utilizó el test no paramétrico de Mann Whitney. Para el análisis comparativo de variables cuantitativas continuas entre 3 grupos se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Dado el tamaño muestral del estudio, las técnicas de control para múltiples comparaciones fueron consideradas muy exigentes por lo que se muestran los valores p no corregidos y se realiza un análisis crítico y contextualizado de la relevancia de los hallazgos. En el análisis del espesor cortical entre grupos principales del estudio se aplica la corrección de la proporción de falsos positivos de Benjamini-Hochberg. En las comparaciones entre 3 grupos se detalla aparte la significación tras aplicar la corrección de Bonferroni.

La correlación entre variables cuantitativas distribuidas según la Ley Normal se realizó mediante el análisis de correlación de Pearson, mientras que para variables ordinales o cuantitativas de distribución no normal se empleó el análisis de correlación de Spearman.

En el caso de las variables cualitativas, la comparación entre los grupos se realizó con el test exacto de Fisher.

El análisis volumétrico comparativo de núcleos de SG se realizó con el valor medio de las medidas agrupadas derecha e izquierda para cada estructura. En el caso de resultar la diferencia significativa se obtuvo el análisis por separado.

La magnitud de la diferencia entre grupos ha sido calculada a partir de las medias de los grupos, considerándose como referencia el grupo control, y expresada en porcentaje. Los intervalos de confianza al 95% de dicha magnitud se han calculado con el procedimiento no paramétrico de Hodges-Lehmann de diferencia entre dos medianas utilizando una estimación robusta del error estándar (jackknife).

7.5. Ayudas recibidas

El proyecto de investigación ha sido financiado por TEVA Neuroscience y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

8. RESULTADOS

8.1. Características demográficas

Se incluyeron 17 sujetos con diagnóstico de SRA y 17 controles emparejados por edad, sexo y nivel educativo. Las características demográficas principales se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Características sociodemográficas de ambos grupos

	Grupo SRA (n=17)	Grupo control (n=17)	p
Nº mujeres (%)	13 (76.5)	11 (64.7)	0.71
Edad media, años (DE)	41.6 (7.2)	42 (6.4)	0.86
[Rango de edad]	[27-51]	[27-55]	
Nivel educativo (%)			0.66
Estudios primarios	4 (23.5%)	2 (11.8%)	
FP o bachiller	7 (41.2%)	10 (58.8%)	
EU medios	6 (35.3%)	5 (29.4%)	
EU superiores	0	0	
Situación laboral			0.52
Activo	14	12	
Estudiante	0	0	
Baja laboral	0	0	
Desempleado	2	4	
Invalidez	1	0	
Ama de casa	0	1	
Tabaquismo			0.32
Nunca	2	6	
Activo	12	7	
Exfumador	2	2	
No conocido	1	2	

El análisis de los datos demostró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de SRA y el grupo control en relación al sexo (76.5% vs 64.7% de mujeres respectivamente, $p= 0.71$), edad media (41.6 vs 42 años respectivamente, $p= 0.86$) y nivel educativo ($p=0.66$). La situación laboral de ambos grupos también fue comparable ($p=0.52$) encontrándose la mayoría de los sujetos en activo. Dos sujetos con SRA (11.8%) presentaban antecedentes familiares de EM.

El tiempo de evolución medio de los sujetos con SRA desde su diagnóstico fue de 4 años (rango 0-11 años). Ninguno de ellos se encontraba recibiendo tratamiento inmunomodulador en el momento del reclutamiento. El motivo de realización del primer estudio de RM fue: cefalea (5 casos, 29.4%), mareo inespecífico (4 casos, 23.5%), acúfenos-hipoacusia (3 casos, 17.6%), síncope (1 caso), prolactinoma (1 caso), traumatismo craneoencefálico (1 caso), síndrome de piernas inquietas (1 caso) y control sano de otro estudio (1 caso). De los 16 sujetos con SRA de los que se disponía de RM cervical, únicamente 4 (25%) presentaban lesiones medulares cervicales hiperintensas en secuencia T2 sugerentes de etiología desmielinizante. Trece sujetos con diagnóstico de SRA habían consentido la realización de una punción lumbar en el ámbito de práctica clínica habitual, resultando el LCR anormal (presencia de ≥ 2 BOC IgG o índice de IgG > 0.7) en 7 de ellos (53,8%). El criterio de diseminación temporal fue satisfecho por 6 sujetos (35%), bien por la presencia simultánea de lesiones captantes y no captantes de Gd (4) o bien por la aparición de nuevas lesiones hiperintensas en T2 en RM craneales de control (2). De los sujetos que no reunían el criterio de diseminación temporal, 3 disponían únicamente de un estudio de RM craneal. La información individualizada de los sujetos con SRA se detalla en el **ANEXO I**.

8.2. Evaluación neuropsicológica

Los resultados de la evaluación neuropsicológica se resumen en la **Tabla 6** y la **Tabla 7**.

8.2.1. Inteligencia premórbida

Las inteligencias cristalizada y fluida evaluadas mediante el subtest de vocabulario y el subtest de razonamiento de matrices de la escala WAIS-III respectivamente no mostraron diferencias entre grupos, avalando un similar desarrollo cognitivo premórbido. Estas escalas mostraron una correlación moderada significativa con el nivel educativo: vocabulario $\rho = 0.48$ ($p = 0.006$) y matrices $\rho = 0.45$ ($p = 0.009$).

8.2.2. Escalas de evaluación cognitiva

El grupo con SRA mostró rendimientos significativamente inferiores al grupo control en tareas de atención sostenida y velocidad de procesamiento de información (SDMT, $p = 0.02$, y PASAT-3, $p = 0.03$) así como de fluencia verbal y funciones ejecutivas (FAS, $p = 0.03$). Sin embargo, no se detectaron diferencias de significación estadística en el test de Stroop que mide igualmente disfunción ejecutiva. Globalmente el comportamiento de ambos grupos en memoria verbal fue similar aunque 4 sujetos con SRA (23.5%) fallaron algún parámetro del SRT sugiriendo una disfunción en la capacidad de aprendizaje y memoria verbal a largo plazo. La memoria visuoespacial por el contrario se mostró respetada.

Nueve sujetos con SRA (52,9%) fallaron al menos un test de la batería administrada, mientras que seis (35,3%) fallaron 2 o más tests reuniendo así nuestro criterio de deterioro cognitivo.

Tabla 6: Evaluación neuropsicológica

	Grupo SRA		Grupo control	p
	Puntuación mediana (RIQ)	Nº sujetos que fallan el test	Puntuación mediana (RIQ)	
Inteligencia premórbida				
Vocabulario WAIS-III	48 (12)	-	49 (3)	p=0.47 [▶]
Matrices WAIS-III	17 (5)	0	18 (10)	p=0.92 [▶]
Escalas de evaluación cognitiva				
SRT				
Almacén a largo plazo	47 (12)	3 (17.6%)	45 (8)	p=0.7 [▲]
Consistencia del recuerdo	36 (9)	1 (5.9%)	37 (8)	p=0.64 [▶]
Recuerdo diferido	9 (2)	0	9 (2)	p=0.42 [▲]
SPART				
SPART-T	18 (12)	0	19 (8)	p=0.49 [▼]
SPART-D	5 (4)	0	6 (6)	p=0.68 [▲]
SDMT	55 (10)	5 (29.4%)	59 (7)	p=0.02[▶]
PASAT-3	41 (20)	5 (29.4%)	48 (14)	p=0.03[▼]
COWAT				
FAS	40 (11)	1 (5.9%)	48 (14)	p=0.03[▲]
WLG	23 (11)	2 (11.8%)	26 (10)	p=0.33 [▲]
T. Stroop	39 (14)	1 (5.9%)	43 (11)	p=0.12 [▶]
Z-score global	-0.59 (0.94)		0.17 (0.6)	p=0.19 [▼]
Fallo en al menos 1 test		9 (52.9%)		
Deterioro cognitivo		6 (35.3%)		

Estadístico de comparación de medias empleado: [▲]t-test; [▼]test de Welch; [▶]prueba de Mann Whitney.

RIQ: rango intercuartílico.

Se han detectado correlaciones significativas entre el rendimiento en varios tests cognitivos y las medidas de inteligencia premórbida empleadas en el estudio en el grupo SRA. En concreto, la inteligencia cristalizada se correlaciona con el SPART-D ($\rho=0.53$, $p<0.03$), el FAS ($\rho=0.49$, $p=0.047$) y el test de Stroop ($\rho=0.51$, $p=0.04$) y la inteligencia fluida con la consistencia del recuerdo del SRT ($\rho=0.6$, $p=0.01$), el recuerdo diferido del SRT ($\rho=0.65$, $p=0.004$), el SPART-T ($\rho=0.59$, $p=0.01$), el SDMT ($\rho=0.57$, $p=0.02$), el PASAT-3 ($\rho=0.61$, $p=0.01$) y el test de Stroop ($\rho=0.71$, $p=0.001$), aunque debemos señalar que estas correlaciones perdían su significación tras aplicar la corrección de Bonferroni. Atendiendo a la medida de rendimiento cognitivo integral utilizada, el z-score global, observamos una fuerte correlación con la inteligencia fluida ($\rho= 0.82$, $p<0.001$) en el grupo SRA, mientras que la correlación con la inteligencia cristalizada fue menos relevante ($\rho= 0.44$, $p=0.08$).

8.2.3. Escala de evaluación del estado emocional

La EDH reveló un aumento significativo de síntomas depresivos en el grupo de SRA ($p=0.02$), en el que 9 de los 17 sujetos (52,9%) reunieron criterios de depresión siendo esta leve en 4 (23.5%) y moderada en 5 (29.4%). Estos datos contrastan con el grupo control en el que únicamente 4 sujetos alcanzaron puntuaciones compatibles con depresión, todos en grado leve (23.5%). No se detectaron correlaciones significativas entre los tests cognitivos y la EDH en el grupo con SRA.

8.2.4. Escala de medición de fatiga

Los sujetos con SRA mostraron mayores puntuaciones en la escala D-FIS lo que refleja una tendencia a presentar mayores quejas de fatiga que los controles, aunque la diferencia entre grupos no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, siete

sujetos del grupo SRA (41%) obtuvieron puntuaciones superiores a la diferencia clínicamente significativa estimada en 7,65 (resultado de la suma de la media del grupo control [4.47] y del error estándar de medida [3.18]) (Benito-León *et al.*, 2007). No se detectaron correlaciones entre los niveles de fatiga y los tests cognitivos del grupo con SRA. Como era predecible, se obtuvo una correlación muy fuerte entre los síntomas depresivos medidos por la EDH y la fatiga medida por la D-FIS ($\rho=0.9$, $p<0.001$) en el grupo con SRA.

8.2.5. Escala de medición de calidad de vida relacionada con salud

La CVRS fue significativamente peor en el grupo con SRA y se correlacionó con los síntomas depresivos medidos por la EDH (índice EQ-5D: $\rho= -0.84$, $p<0.0001$; EVA del EQ-5D: $\rho= -0.65$, $p=0.005$). Las escalas de rendimiento cognitivo no se correlacionaron con las escalas de CVRS.

Tabla 7: Evaluación de depresión, fatiga y calidad de vida

	Grupo SRA	Grupo control	p
	Puntuación mediana (RIQ)	Puntuación mediana (RIQ)	
Evaluación del estado emocional			
EDH	8 (15)	2 (8)	p=0.02 ►
Evaluación de la fatiga			
D-FIS	10.2 (10.3)	4 (6)	p=0.13►
Evaluación de la calidad de vida relacionada con salud			
Índice EQ-5D	0.80 (0.41)	1 (0.21)	p=0.04 ▼
EVA EQ-5D	70 (20)	85 (20)	p<0.01 ▲

Estadístico de comparación de medias empleado: ▲t-test; ▼test de Welch; ►prueba de Mann Whitney. RIQ: rango intercuartílico.

8.3. Estudio radiológico

8.3.1. Volumetría

Los resultados principales del estudio de volumetría cerebral total y regional se exponen en la **Tabla 8**.

En el estudio volumétrico se observó una significativa reducción del VCTN en el grupo de SRA a expensas fundamentalmente de una disminución del VSGN, no observándose diferencias entre grupos a nivel de VSBN. La reducción del volumen de SG fue significativa tanto a nivel cortical, con una reducción media del 4.8%, como de núcleos profundos donde la atrofia fue más intensa, en concreto en ambos tálamos (alrededor del 8%), putámenes (alrededor del 10%) y amígdala derecha (reducción del 13.8%). No hubo diferencias entre grupos en el tamaño de núcleos caudados, pálidos, hipocampos ni amígdala izquierda. El volumen cortical cerebeloso tampoco mostró diferencias significativas entre grupos.

En el grupo de SRA el VCTN se correlacionó fuertemente con el VSGN ($\rho= 0.83$, $p<0.001$) y con el VCoN ($\rho= 0.82$, $p<0.001$), y moderadamente con el VSBN ($\rho= 0.66$, $p=0.004$), manteniéndose la significación de estas correlaciones tras la aplicación del ajuste de Bonferroni. Estos coeficientes traducen una variabilidad común elevada entre el volumen cerebral y cada uno de sus compartimentos tal como era previsible, pero con mayor determinación por parte de los volúmenes de SG que de SB. Por otro lado el VLSB se correlacionó moderadamente con el VSGN ($\rho= - 0.52$, $p=0.03$) y el VCoN ($\rho= - 0.6$, $p=0.01$) aunque la significación estadística desaparecía tras realizar la corrección de Bonferroni. El VLSB no se relacionó con el VCTN ($\rho= - 0.4$, $p=0.11$) ni con el VSBN ($\rho= - 0.15$, $p=0.57$).

Tabla 8: Volumetría cerebral (cm³) total y regional por grupos

	Grupo SRA Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p	Magnitud de la diferencia* [IC 95%]
VLSB	3.48 (4.5)	-		
VCTN	1541.5 (45.2)	1592.6 (53.5)	0.02	3% [0.38 – 4.4%]
VSBN	724.1 (37.9)	730.4 (30.8)	0.34	
VSGN	823.8 (53.8)	838.1 (46.5)	0.01	3.6% [0.3 – 6.3%]
VCoN	648.6 (45.6)	668.8 (36)	0.006	4.8% [1 – 7.9%]
VCblsN				
Hemisferio izquierdo	33.19 (2.51)	35.11 (2.84)	0.36	
Hemisferio derecho	33.64 (1.45)	35.27 (3.53)	0.24	
Vm tálamo	4.67 (0.515)	5.1 (0.455)	0.01	
Tálamo izquierdo	5.05 (0.68)	5.37 (0.47)	0.01	8.8% [1.7 – 15.8%]
Tálamo derecho	4.44 (0.33)	4.85 (0.6)	0.04	7.2% [0.2 – 12.2%]
Vm putamen	3.29 (0.49)	3.56 (0.635)	0.02	
Putamen izquierdo	3.44 (0.47)	3.65 (0.6)	0.048	10.3% [0 – 16.6%]
Putamen derecho	3.17 (0.54)	3.5 (0.62)	0.01	10% [2 – 17.1%]
Vm pálido	0.97 (0.14)	1.06 (0.145)	0.08	
Vm caudado	2.45 (0.305)	2.45 (0.49)	0.23	
Vm hipocampo	2.85 (0.325)	2.88 (0.23)	0.67	
Vm amígdala	0.995 (0.12)	1.08 (0.15)	0.01	
Amígdala izquierda	0.97 (0.15)	1.06 (0.15)	0.16	
Amígdala derecha	0.96 (0.12)	1.09 (0.14)	0.002	13.7% [5.4 – 20.7%]

*La magnitud de la diferencia se ha medido como: $(A-B)/B \times 100$ donde A es la media del volumen del grupo de SRA y B del grupo control. Se muestra en valor absoluto. IC: intervalo de confianza.

VCblsN: volumen cortical cerebeloso normalizado; VCoN: volumen cortical normalizado; VCTN: volumen cerebral total normalizado; VLSB: volumen total de lesiones de sustancia blanca, Vm: volumen medio; VSBN: volumen de sustancia blanca total normalizado; VSGN: volumen de sustancia gris total normalizado.

Se observó una correlación inversa moderada en el grupo con SRA entre la edad y los volúmenes VCTN ($\rho = -0.59$, $p=0.01$), VSGN ($\rho = -0.58$, $p=0.02$) y VCoN ($\rho = -0.64$, $p=0.005$), no existiendo correlación entre la edad y el VSBN ($\rho = -0.32$, $p=0.21$). En el grupo control no se observó correlación significativa entre la edad y los diferentes volúmenes cerebrales (VCTN: $\rho = -0.32$, $p=0.21$; VSGN: $\rho = -0.09$, $p=0.73$; VSBN: $\rho = -0.22$, $p=0.4$). El nivel educativo como variable ordinal no se relacionó con ninguna medida de volumen cerebral.

8.3.2. Espesor cortical

Los resultados del análisis comparativo del EC en las diferentes regiones cerebrales se exponen en la **Tabla 9** (págs. 62-64).

El estudio del EC promedio detectó una reducción estadísticamente significativa en el grupo con SRA en corteza frontal bilateral, temporal bilateral, cingular bilateral y occipital izquierda, siendo la magnitud del cambio en torno al 3-4% aproximadamente en estos territorios respecto al grupo control.

Para la evaluación del EC de las 33 circunvoluciones/áreas corticales estudiadas en cada hemisferio cerebral se consideraron varias mediciones; además del análisis de las diferencias estadísticas significativas entre grupos, se valoró la relevancia radiológica de los resultados mediante la magnitud de diferencia entre grupos y el número de sujetos con SRA por debajo de 2 DE de la media del grupo control.

Tabla 9: Espesor cortical (mm) por regiones cerebrales

		Grupo SRA Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p	Magnitud de diferencia*
Frontal (promedio)	I	2.46 (0.16)	2.55 (0.12)	0.01	-3.23%
	D	2.47 (0.12)	2.52 (0.09)	0.02	-2.88%
Giro frontal superior	I	2.56 (0.18)	2.66 (0.08)	0.03	-3.16%
	D	2.57 (0.13)	2.62 (0.12)	0.07	
Giro frontal medio caudal	I	2.42 (0.22)	2.54 (0.15)	0.046	-3.85%
	D	2.42 (0.16)	2.52 (0.22)	0.02	-4.05%
Giro frontal medio rostral	I	2.34 (0.15)	2.39 (0.1)	0.06	
	D	2.28 (0.18)	2.33 (0.11)	0.01	-3.45%
Pars opercularis	I	2.46 (0.19)	2.52 (0.12)	0.36	
	D	2.5 (0.22)	2.54 (0.11)	0.38	
Pars triangularis	I	2.32 (0.14)	2.43 (0.12)	0.009	-4.37%
	D	2.39 (0.1)	2.42 (0.14)	0.11	
Pars orbitalis	I	2.66 (0.26)	2.74 (0.18)	0.02	-4.74%
	D	2.61 (0.36)	2.67 (0.12)	0.59	
Giro orbitofrontal lateral	I	2.48 (0.13)	2.57 (0.13)	0.003	-4.46%
	D	2.45 (0.15)	2.62 (0.13)	0.006	-5.33%
Giro orbitofrontal medial	I	2.32 (0.09)	2.43 (0.2)	0.04	-3%
	D	2.32 (0.19)	2.39 (0.1)	0.04	-3.05%
Giro precentral	I	2.53 (0.2)	2.59 (0.14)	0.17	
	D	2.51 (0.22)	2.54 (0.11)	0.17	
Giro paracentral	I	2.3 (0.15)	2.34 (0.1)	0.52	
	D	2.37 (0.16)	2.3 (0.1)	0.57	
Polo frontal	I	2.71 (0.33)	2.79 (0.19)	0.32	
	D	2.63 (0.32)	2.81 (0.31)	0.02	-6.38%
Ínsula	I	3.03 (0.2)	3.11 (0.13)	0.09	
	D	2.95 (0.24)	3.02 (0.15)	0.05	

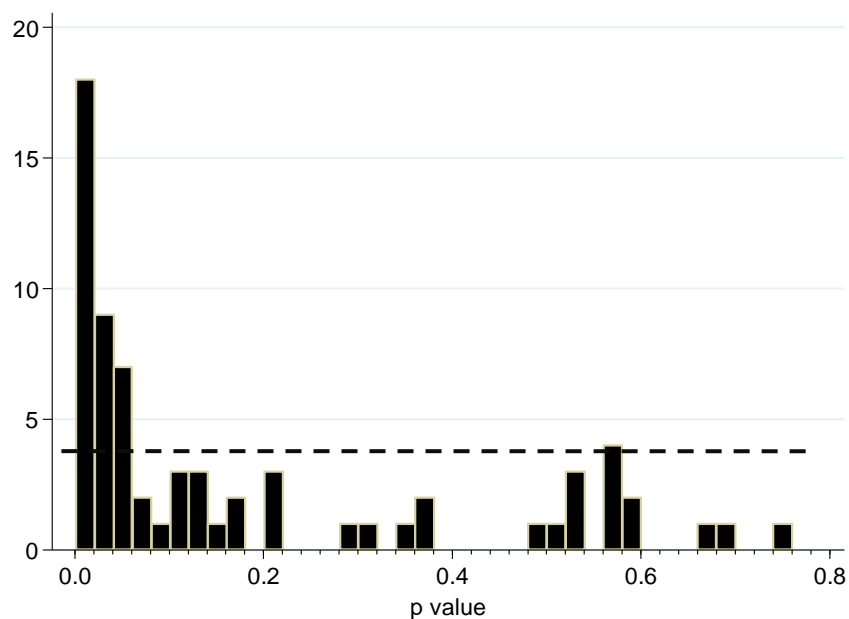
		Grupo SRA Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p	Magnitud de diferencia*
Parietal (promedio)	I	2.36 (0.11)	2.37 (0.1)	0.44	
	D	2.34 (0.1)	2.34 (0.08)	0.15	
Giro parietal superior	I	2.18 (0.13)	2.21 (0.09)	0.57	
	D	2.18 (0.14)	2.2 (0.1)	0.53	
Giro parietal inferior	I	2.48 (0.14)	2.47 (0.15)	0.69	
	D	2.45 (0.13)	2.44 (0.13)	0.21	
Giro supramarginal	I	2.62 (0.11)	2.63 (0.09)	0.68	
	D	2.57 (0.17)	2.58 (0.14)	0.15	
Giro postcentral	I	2.16 (0.15)	2.19 (0.14)	0.37	
	D	2.11 (0.15)	2.15 (0.11)	0.07	
Precúneo	I	2.31 (0.15)	2.4 (0.17)	0.54	
	D	2.34 (0.24)	2.36 (0.16)	0.21	
Temporal (promedio)	I	2.93 (0.19)	3 (0.18)	0.02	-3.64%
	D	2.98 (0.25)	3.04 (0.11)	0.01	-4.04%
Giro transverso	I	2.38 (0.24)	2.55 (0.21)	0.01	-7.12%
	D	2.49 (0.33)	2.68 (0.23)	0.002[†]	-8.43%
Giro temporal superior	I	2.83 (0.28)	2.91 (0.08)	0.02	-4.28%
	D	2.84 (0.22)	2.94 (0.16)	0.008	-4.42%
Giro temporal medio	I	2.84 (0.14)	2.93 (0.1)	0.03	-3.65%
	D	2.91 (0.23)	2.98 (0.12)	0.02	-3.9%
Giro temporal inferior	I	2.73 (0.25)	2.94 (0.15)	0.006	-5.63%
	D	2.8 (0.23)	2.91 (0.17)	0.02	-4.08%
Giro fusiforme	I	2.73 (0.17)	2.83 (0.08)	0.009	-4.84%
	D	2.69 (0.19)	2.77 (0.07)	0.03	-3.46%
Giro parahipocampal	I	2.83 (0.33)	2.64 (0.44)	0.6	
	D	2.72 (0.47)	2.77 (0.39)	0.57	

		Grupo SRA Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p	Magnitud de diferencia*
Córtex entorrinal	I	3.36 (0.34)	3.49 (0.41)	0.14	
	D	3.5 (0.61)	3.6 (0.17)	0.5	
Polo temporal	I	3.64 (0.39)	3.79 (0.44)	0.21	
	D	3.8 (0.48)	3.99 (0.28)	0.01	-5.81%
Occipital (promedio)	I	1.93 (0.12)	2.03 (0.1)	0.008	-3.79%
	D	1.96 (0.14)	2 (0.09)	0.21	
Giro occipital lateral	I	2.18 (0.1)	2.26 (0.08)	0.005	-4.08%
	D	2.24 (0.12)	2.29 (0.1)	0.14	
Cúneo	I	1.82 (0.08)	1.96 (0.17)	0.046	-4.19%
	D	1.84 (0.22)	1.89 (0.09)	0.76	
Giro pericalcarino	I	1.76 (0.11)	1.79 (0.14)	0.02	-4.96%
	D	1.75 (0.18)	1.75 (0.14)	0.53	
Giro lingual	I	2.04 (0.13)	2.06 (0.12)	0.3	
	D	2.03 (0.1)	2.06 (0.06)	0.13	
Giro cingulado (promedio)	I	2.46 (0.16)	2.55 (0.1)	0.02	-4.03%
	D	2.51 (0.19)	2.61 (0.16)	0.004	-4.83%
Córtex rostral anterior	I	2.68 (0.15)	2.75 (0.13)	0.06	
	D	2.75 (0.29)	2.85 (0.23)	0.12	
Córtex caudal anterior	I	2.39 (0.42)	2.52 (0.18)	0.58	
	D	2.4 (0.14)	2.59 (0.11)	0.001[†]	-6.51%
Córtex posterior	I	2.38 (0.18)	2.52 (0.12)	0.02	-4.3%
	D	2.38 (0.16)	2.47 (0.17)	0.03	-3.82%
Istmo	I	2.3 (0.25)	2.38 (0.31)	0.05	
	D	2.37 (0.19)	2.43 (0.24)	0.11	

RIQ: rango intercuartílico. I: izquierdo. D: derecho. Las diferencias entre grupos (p) se exponen no corregidas para comparaciones múltiples. *Magnitud de la diferencia en porcentaje: calculado como (A-B)/B x100, donde A es la media del espesor cortical del grupo SRA y B del grupo control. †p-value significativos tras la corrección de la proporción de falsos positivos de Benjamini-Hochberg.

Dado el tamaño muestral pequeño (17 sujetos por grupo) las fórmulas habituales de corrección para comparaciones múltiples se consideraron muy exigentes, por lo que se realizó un estudio de los valores p significativos obtenidos en los análisis comparativos de EC mediante un histograma que puede observarse en la **Ilustración 1**.

Ilustración 1: Distribución de frecuencias de los valores p obtenidos de los análisis comparativos de espesor cortical de 66 áreas cerebrales

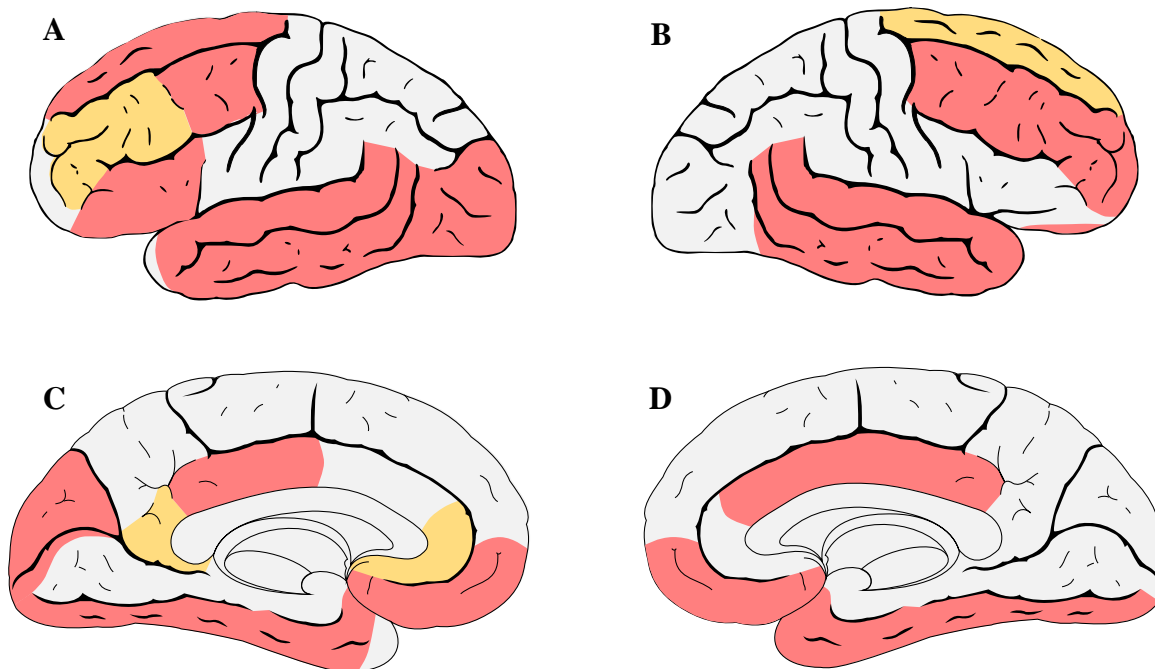


La representación gráfica de los valores p esperados en el caso de ausencia de diferencias significativas entre grupos (hipótesis nulas verdaderas) vendría dada por una distribución aproximadamente uniforme a lo largo del histograma (línea discontinua). Sin embargo, la distribución obtenida presenta una franca asimetría con una elevada proporción de valores p próximos a cero. En concreto, la cantidad esperada de valores p significativos para un error de tipo I $\alpha=0.05$ para 66 comparaciones sería de 3.4, mientras que los hallados corresponden a 28. Este escenario en el que se han obtenido 8 veces más comparaciones significativas respecto a lo que cabría esperar apunta a que

gran parte de los valores p significativos se corresponden con verdaderas diferencias entre grupos (hipótesis nulas falsas). Más aún teniendo en cuenta que el sentido de la diferencia entre ambos grupos es consistente reflejando en todos los casos una disminución del EC en el SRA frente a los controles.

Partiendo de los resultados estadísticos, se evaluó la plausibilidad de la distribución de las áreas de atrofia cortical obtenidas considerando que hipotéticos resultados falsos positivos deberían representarse de manera aleatoria por la superficie cortical. La **Ilustración 2** representa las áreas de atrofia cortical significativa de los sujetos con SRA respecto al grupo control. Como se puede observar destaca la aparente presencia de un patrón de atrofia de predominio fronto-temporal relativamente simétrico en el grupo de SRA respecto al grupo control, con reducciones del EC de entre el 3 y el 8.4% en algunas áreas. El giro cingulado parece intervenir en el patrón de atrofia cortical aunque de forma asimétrica, observándose una disminución de su espesor predominantemente en el lado derecho en la corteza cingulada caudal anterior y posterior (reducción del EC del 3.8 – 6.5%). A nivel occipital se encontró una reducción del EC francamente asimétrica con atrofia del 4-5% del córtex occipital izquierdo de forma global con excepción del giro lingual ipsilateral. La ausencia de diferencias entre grupos del EC en corteza parietal de forma bilateral muestra gran relevancia en el análisis de los resultados, reforzando la hipótesis de un patrón de atrofia cortical específico y avalando la significación de los resultados en otras áreas corticales.

Ilustración 2: Áreas de atrofia cortical en sujetos con síndrome radiológico aislado



Vista lateral de los hemisferios cerebrales izquierdo (A) y derecho (B). Vista medial de los hemisferios cerebrales izquierdo (C) y derecho (D). En rojo: áreas de atrofia cortical significativa respecto a controles. En amarillo: áreas corticales con disminución del EC cercana a la significación estadística.

8.4. Correlación entre deterioro cognitivo y atrofia cerebral

8.4.1. Características clínico-demográficas de los subgrupos de SRA en función de la presencia de deterioro cognitivo

Atendiendo a nuestro criterio establecido a priori de deterioro cognitivo, dividimos a los sujetos con SRA en dos subgrupos: uno integrado por 6 sujetos que cumplieron el criterio de deterioro cognitivo (SRA-det) y otro con los restantes 11 sujetos considerados cognitivamente íntegros (SRA-int). Las características demográficas y clínicas de los subgrupos SRA-det y SRA-int así como del grupo control se exponen en la **Tabla 10**.

No se detectaron diferencias significativas en la distribución por sexos ni edad entre los tres grupos, si bien parece existir una tendencia hacia una mayor edad en el grupo de SRA-det frente al grupo SRA-int ($p=0.15$). Adicionalmente se observó una diferencia estadísticamente significativa a nivel educativo entre los grupos de SRA-det y SRA-int, detectándose que todos los sujetos con SRA con menor formación académica (estudios primarios) reunieron nuestro criterio de deterioro cognitivo. Asimismo el análisis tanto de la inteligencia cristalizada como fluida a través de los subtests de la escala WAIS-III sugiere una tendencia hacia una menor inteligencia premórbida en el subgrupo SRA-det. Si bien las diferencias entre grupos no alcanzaron la significación estadística, sí detectamos como ya se ha comentado una fuerte correlación entre el rendimiento cognitivo medido por el z-score global y la inteligencia fluida ($\rho= 0.82$, $p<0.001$) en el grupo SRA, mientras que la correlación con la inteligencia cristalizada parece más modesta ($\rho= 0.44$, $p=0.08$). El tiempo de evolución desde el diagnóstico de SRA fue similar entre los subgrupos SRA-det y SRA-int. A

nivel laboral, el 50% de los sujetos con SRA-det se encontraba en situación de inactividad mientras que el 100% del grupo SRA-int estaba en activo.

De manera individual, los tests que mejor predijeron la situación de deterioro cognitivo fueron el recuerdo diferido del SRT inferior a 9 palabras recordadas y el test de Stroop menor a 36 aciertos, clasificando de forma correcta cada uno al 83% de la muestra de SRA.

Desde el punto de vista clínico parecen apreciarse puntuaciones más elevadas en las escalas de depresión y fatiga en el grupo SRA-det respecto a los otros dos grupos, sin embargo estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. Atendiendo a las puntuaciones individuales, 4 sujetos del grupo SRA-det (66.7%) obtuvieron puntuaciones compatibles con depresión clínica en la EDH, 3 de ellos en grado moderado, frente a los 5 sujetos con depresión en el subgrupo SRA-int (45.5%). Además 4 sujetos con SRA-det (66.7%) y solo 3 con SRA-int (27.3%) presentaron puntuaciones en la escala de fatiga consideradas clínicamente significativas respecto a controles. El grupo SRA-det sí demostró peores puntuaciones en CVRS medida a través de la escala visual del EQ5D frente al grupo control ($p < 0.01$).

Tabla 10: Características demográficas y clínicas en función de la presencia de deterioro cognitivo

	SRA-det (n=6)	SRA-int (n=11)	Grupo control (n=17)	P
Nº mujeres	5 (83%)	8 (73%)	11 (65%)	0.88
Edad mediana en años (RIQ)	46.8 (7.9)	41.2 (9.6)	41 (6)	0.15
Tiempo de evolución en años (RIQ)	3.7 (4.9)	2.28 (5.2)	-	0.98
Nivel educativo				0.03
Estudios primarios	4 (66.7%)	0	2 (11.8%)	
FP o bachiller	1 (16.7%)	6 (54.5%)	10 (58.8%)	
EU medios	1 (16.7%)	5 (45.5%)	5 (29.4%)	
Situación laboral				0.06
Activo	3 (50%)	11 (100%)	12 (70.6%)	
Desempleado	2 (33.3%)	0	4 (23.5%)	
Invalidez	1 (16.7%)	0	0	
Ama de casa	0	0	1 (5.9%)	
Vocabulario WAIS	39.5 (14)	48 (6)	49 (3)	0.56
Matrices WAIS	14.5 (7)	19 (4)	18 (10)	0.11
Z-score global	-1.11 (0.93) ^{a,b}	-0.01 (1.14) ^b	0.17 (0.57) ^a	0.002^{a,b}
EDH	17 (16) ^a	7 (9)	2 (8) ^a	0.07 ^a
Depresión leve	1 (16.7%)	3 (27.3%)	4 (23.5%)	
Depresión moderada	3 (50%)	2 (18.2%)	0	
D-FIS	18 (21)	5 (11)	4 (6)	0.18
Índice EQ5D	0.69 (0.5)	0.8 (0.3)	1 (0.2)	0.17
EQ5D visual	57.5 (15) ^a	70 (10)	85 (20) ^a	0.009^a

Las medidas de tendencia central y dispersión empleadas en los tests incluidos en esta tabla son la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Los grupos que comparten superíndices mostraron diferencias estadísticamente significativas o tendentes a la significación tras corrección de Bonferroni.

8.4.2. Asociación entre deterioro cognitivo y factores de riesgo de conversión a EM

Para cada subgrupo de SRA, la distribución de los principales factores de riesgo de conversión a EM propuestos por diferentes autores se exponen en la **Tabla 11**.

En primer lugar se evaluaron los factores de riesgo más robustos y con mayor aceptación en la actualidad: edad joven, sexo varón y presencia de lesiones medulares cervicales. El subgrupo SRA-det presentó significativamente una menor proporción de dichos factores de riesgo. Entre ellos, la edad supuso un factor diferenciador al comparar los dos grupos siendo los sujetos con SRA-int más jóvenes que el grupo SRA-det. El análisis de otros factores de riesgo propuestos, aunque menos consistentes, de conversión a EM como son el LCR anormal o el criterio radiológico de diseminación temporal no mostraron diferencias entre grupos en función de la presencia de deterioro cognitivo.

Tabla 11: Distribución de los principales factores de riesgo de conversión a EM en función de la presencia de deterioro cognitivo

	SRA-det (n=6)	SRA-int (n=11)	p
Nº varones	1 (16.7%)	3 (27,3%)	N.S.
Edad mediana en años (RIQ)	46.8 (7.9)	41.2 (9.6)	0.04
Lesiones cervicales	0	4 (40%)*	N.S.
Presencia de ≥1 factores de riesgo de conversión†	1 (16.7%)	8 (72.7%)	0.0498
LCR anormal	2 (33.3%)	5 (71.4%) **	N.S.
Diseminación temporal	2 (33%)	4 (36.4%)	N.S.

*Un paciente no disponía de RM cervical. **Cuatro pacientes no disponían de estudio de LCR. †Factores de riesgo (propuestos por Okuda *et al.*, 2014): sexo varón, edad menor de 37 años y presencia de lesiones cervicales. RIQ: rango intercuartílico. N.S. valor p no significativo.

8.4.3. Deterioro cognitivo y volumetría cerebral

En el análisis de subgrupos se evaluaron únicamente los volúmenes que mostraron previamente diferencias entre el grupo con SRA y el grupo control con objeto de evitar amplificar el error de tipo I. Los resultados del análisis de volumetría total y regional por subgrupos de SRA con y sin deterioro cognitivo y del grupo control se exponen en la **Tabla 12**.

En primer lugar, el grupo SRA-det presentó una carga de lesiones de SB del orden de 3 veces superior al grupo SRA-int ($p=0.04$). El VCTN fue notablemente menor en el grupo SRA-det comparado tanto con el grupo SRA-int (reducción del 5.5%, $p=0.038$) como con el grupo control (reducción del 6,5%, $p=0.002$). El volumen de SG fue significativamente menor en el grupo SRA-det respecto al grupo control. En concreto se observó una disminución del VSGN del 7% (IC 95% 2.2-11.4%) y del VCoN del 8,7% (IC 95% 3.5-13.6%). El estudio de SG subcortical reveló igualmente una reducción significativa del volumen de ambos tálamos, ambos putámenes y amígdala derecha en el grupo SRA-det frente al grupo control. La magnitud de la atrofia estimada en estas regiones de SG profunda se ha situado entre el 10 y el 24%, muy superior a la atrofia cortical observada. Las diversas mediciones volumétricas de SB y SG no mostraron diferencias de significación estadística entre los grupos SRA-det y SRA-int a excepción del volumen de la amígdala derecha, si bien debe destacarse que en todos los casos las medidas de tendencia central para dichos volúmenes del grupo SRA-det fueron inferiores a las del grupo SRA-int y estas a su vez inferiores a las del grupo control (**ANEXO II**).

Tabla 12: Análisis de volumetría cerebral (cm³) en función de la presencia de deterioro cognitivo

	SRA-det Mediana (RIQ)	SRA-int Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p	Magnitud de la diferencia* [IC 95%]
VLSB	5.17 (9.39)	1.67 (3.75)	-	p=0.04	
VCTN	1486 (106) ^{a,b}	1562 (46) ^b	1593 (54) ^a	p=0.002^a/ p=0.038^b	6.5% [1.4 – 11.5%] 5.5% [1 – 10.5%]
VSGN	783.6 (86) ^a	834.7 (37.9)	838.1 (46.5) ^a	p=0.006^a	7% [2.2 – 11.4%]
VCoN	611.5 (73.5) ^a	652.6 (34.1)	668.8 (36) ^a	p=0.005^a	8.7% [3.5 – 13.6%]
Tálamo					
Izquierdo	4.45 (0.99) ^a	5.2 (0.68)	5.37 (0.47) ^a	p=0.007^a	15.1% [4.5– 26.4%]
Derecho	4.26 (0.32) ^a	4.47 (0.37)	4.85 (0.6) ^a	p=0.041^a	10.1% [2.9– 16.2%]
Putamen					
Izquierdo	3.02 (0.39) ^a	3.48 (0.26)	3.65 (0.6) ^a	p=0.023^a	18.9% [3.6– 34.5%]
Derecho	3.05 (0.53) ^a	3.26 (0.47)	3.5 (0.62) ^a	p=0.032^a	16% [3.1– 29.4%]
Amígdala					
Derecha	0.89 (0.18) ^{a,b}	1.02 (0.17) ^b	1.09 (0.14) ^a	p<0.001^a/ p=0.025^b	24.1% [11.7–36.8%] 17.5% [4.9– 30.3%]

RIQ: rango intercuartílico. Los grupos que comparten superíndices mostraron diferencias estadísticamente significativas tras corrección de Bonferroni.

*La magnitud de la diferencia se ha medido como: (A-B)/B x 100 donde A es la media del volumen del grupo de SRA-det y B del otro grupo comparativo (bien SRA-int o bien el grupo control). Se muestra en valor absoluto. IC: intervalo de confianza.

VCoN: volumen cortical normalizado; VCTN: volumen cerebral total normalizado; VLSB: volumen total de lesiones de sustancia blanca, VSGN: volumen de sustancia gris total normalizado.

Se han observado correlaciones moderadas significativas entre el rendimiento del grupo con SRA en varios tests neuropsicológicos y medidas volumétricas específicas, las cuales se detallan en el **ANEXO III**. Las correlaciones más fuertes se encontraron entre la puntuación obtenida en el recuerdo diferido del SRT y el VCTN ($\rho= 0.75$, $p<0.001$) así como el VLSB ($\rho= -0.7$, $p=0.002$). Sin embargo todas las correlaciones perdían la significación tras aplicar la corrección de Bonferroni.

8.4.4. Deterioro cognitivo y espesor cortical

En el análisis de subgrupos se evaluó el EC de las regiones cerebrales que mostraron previamente diferencias entre el grupo con SRA y el grupo control con objeto de evitar amplificar el error de tipo I. Adicionalmente se incluyeron otras áreas corticales de especial interés por su implicación de manera consistente en el deterioro cognitivo en la EM a tenor de los estudios publicados: giros frontales superiores y medios, polos frontales, cortezas parietal, insular y cingulada bilateral, polo temporal izquierdo y giro lingual derecho (*Morgen et al., 2006; Riccitelli et al., 2011; Pravatà et al., 2017*). Los resultados del análisis del EC de las diferentes áreas corticales por subgrupos de SRA con y sin deterioro cognitivo y del grupo control se exponen en la **Tabla 13** (págs. 76-78).

A nivel fronto-temporal se observaron diferencias del EC estadísticamente significativas entre el grupo SRA-det y el grupo control en todas las regiones corticales que previamente habían mostrado diferencias entre los grupos principales del estudio, a excepción de la pars orbitalis izquierda y el polo frontal derecho. Además se detectaron dos áreas corticales que presentaban una significativa reducción del EC en el grupo

SRA-det frente al grupo SRA-int: el giro orbitofrontal medial derecho y el polo temporal derecho.

El córtex occipital lateral izquierdo así como el cíngulo derecho (caudal anterior y posterior) presentaron un EC menor en el grupo SRA-det que en el grupo control de forma estadísticamente significativa. Además, la corteza cíngula izquierda en su porción posterior presentó una tendencia hacia menores valores de EC en el grupo SRA-det frente a controles ($p=0.06$).

El análisis de otras áreas corticales por su especial relevancia en la disfunción cognitiva en EM demuestra un adelgazamiento relevante de la corteza parietal bilateral, con una significativa reducción del EC medio en el grupo SRA-det respecto al grupo SRA-int. Las áreas corticales que han demostrado diferencias entre ambos grupos son los giros supramarginales bilaterales y parietales superior e inferior izquierdos. Además observamos una reducción del EC significativa en la ínsula derecha ($p=0.04$) así como tendente a la significación estadística en la ínsula izquierda ($p=0.054$) en el grupo SRA-det frente a controles.

Tabla 13: Análisis del espesor cortical (mm) en función de la presencia de deterioro cognitivo

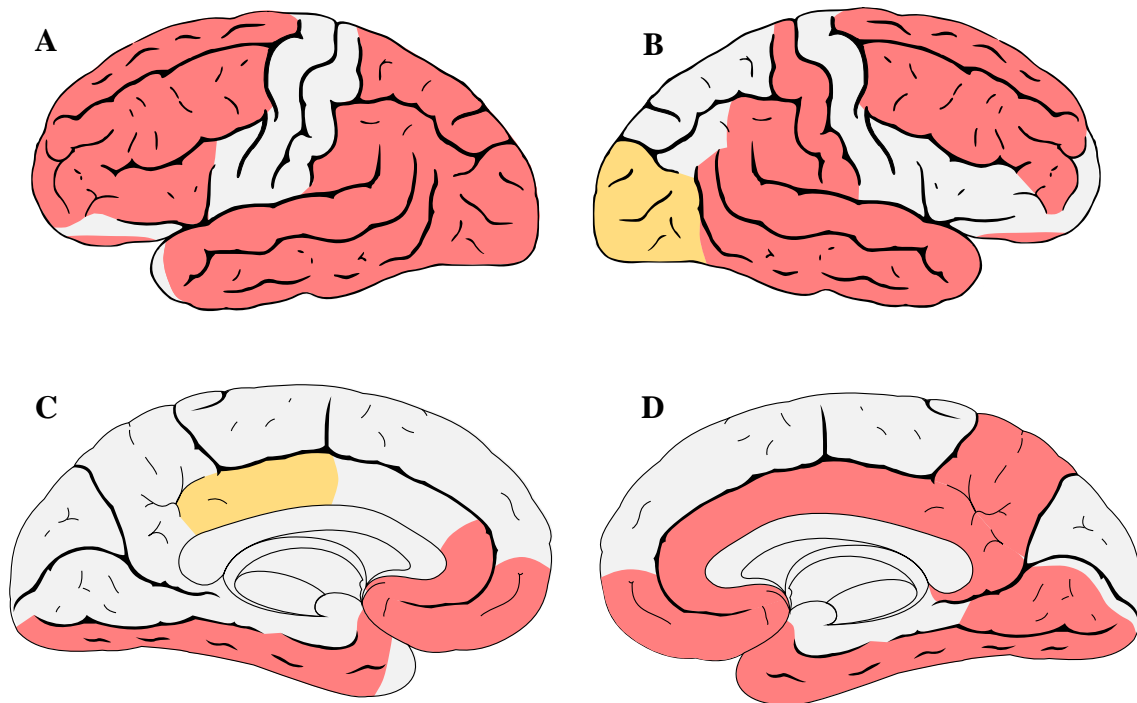
		SRA-det Mediana (RIQ)	SRA-int Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p
Frontal (promedio)	I	2.39 (0.08) ^a	2.49 (0.14)	2.55 (0.12) ^a	0.007^a
	D	2.34 (0.07) ^a	2.51 (0.1)	2.52 (0.09) ^a	0.01^a
Giro frontal superior	I	2.46 (0.15) ^a	2.62 (0.2)	2.66 (0.08) ^a	0.03^a
	<u>D</u>	2.47 (0.13) ^a	2.61 (0.12)	2.62 (0.12) ^a	0.04^a
Giro frontal medio caudal	I	2.34 (0.11) ^a	2.56 (0.21)	2.54 (0.15) ^a	0.01^a
	D	2.37 (0.22) ^a	2.44 (0.17)	2.52 (0.22) ^a	0.04^a
Giro frontal medio rostral	<u>I</u>	2.19 (0.1) ^{a,b}	2.37 (0.09) ^b	2.39 (0.1) ^a	0.02^a / 0.05^b
	D	2.23 (0.15) ^a	2.3 (0.16)	2.33 (0.11) ^a	0.048^a
Pars triangularis	I	2.29 (0.09) ^a	2.38 (0.16)	2.43 (0.12) ^a	0.02^a
Pars orbitalis	I	2.65 (0.3)	2.66 (0.19)	2.74 (0.18)	N.S.
Giro orbitofrontal lateral	I	2.37 (0.15) ^a	2.51 (0.14)	2.57 (0.13) ^a	0.003^a
	D	2.33 (0.28) ^a	2.52 (0.12)	2.62 (0.13) ^a	0.01^a
Giro orbitofrontal medial	I	2.29 (0.08) ^a	2.33 (0.12)	2.43 (0.2) ^a	0.04^a
	D	2.22 (0.04) ^{a,b}	2.38 (0.14) ^b	2.39 (0.1) ^a	0.007^a / 0.03^b
Polo frontal	<u>I</u>	2.59 (0.37) ^{a,b}	2.85 (0.3) ^b	2.79 (0.19) ^a	0.04^a / 0.04^b
	D	2.62 (0.32)	2.63 (0.33)	2.81 (0.31)	N.S.
<u>Ínsula</u>	<u>I</u>	2.95 (0.16) ^a	3.08 (0.2)	3.11 (0.13) ^a	0.054 ^a
	<u>D</u>	2.85 (0.16) ^a	3 (0.24)	3.02 (0.15) ^a	0.04^a

		SRA-det Mediana (RIQ)	SRA-int Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p
Parietal (promedio)	I	2.29 (0.12) ^b	2.39 (0.09) ^b	2.37 (0.1)	0.03^b
	D	2.22 (0.08) ^{a,b}	2.36 (0.05) ^b	2.34 (0.08) ^a	0.03^a / 0.03^b
<i>Giro parietal superior</i>	<u>I</u>	2.11 (0.08) ^b	2.25 (0.14) ^b	2.21 (0.09)	0.04^b
	<u>D</u>	2.13 (0.05)	2.23 (0.14)	2.2 (0.1)	N.S.
<i>Giro parietal inferior</i>	<u>I</u>	2.36 (0.11) ^b	2.51 (0.16) ^b	2.47 (0.15)	0.03^b
	<u>D</u>	2.34 (0.18)	2.47 (0.05)	2.44 (0.13)	N.S.
<i>Giro supramarginal</i>	<u>I</u>	2.53 (0.19) ^b	2.63 (0.09) ^b	2.63 (0.09)	0.03^b
	<u>D</u>	2.41 (0.13) ^{a,b}	2.6 (0.16) ^b	2.58 (0.14) ^a	0.03^a / 0.03^b
<i>Giro postcentral</i>	<u>I</u>	2.1 (0.2)	2.19 (0.1)	2.19 (0.14)	N.S.
	<u>D</u>	2.01 (0.15) ^a	2.12 (0.21)	2.15 (0.11) ^a	0.02^a
<i>Precúneo</i>	<u>I</u>	2.26 (0.18)	2.37 (0.18)	2.4 (0.17)	N.S.
	<u>D</u>	2.24 (0.04) ^{a,b}	2.37 (0.22) ^b	2.36 (0.16) ^a	0.04^a / 0.047^b
Temporal (promedio)	I	2.77 (0.24) ^a	2.98 (0.11)	3 (0.18) ^a	0.04^a
	D	2.8 (0.31) ^a	3.03 (0.25)	3.04 (0.11) ^a	0.03^a
Giro transverso	I	2.26 (0.25) ^a	2.49 (0.26)	2.55 (0.21) ^a	0.02^a
	D	2.31 (0.29) ^a	2.54 (0.24)	2.68 (0.23) ^a	0.005^a
Giro temporal superior	I	2.58 (0.27) ^a	2.87 (0.09)	2.91 (0.08) ^a	0.01^a
	D	2.71 (0.27) ^a	2.89 (0.19)	2.94 (0.16) ^a	0.02^a
Giro temporal medio	I	2.72 (0.34) ^a	2.86 (0.17)	2.93 (0.1) ^a	0.02^a
	D	2.82 (0.33) ^a	2.91 (0.18)	2.98 (0.12) ^a	0.046^a
Giro temporal inferior	I	2.69 (0.39) ^a	2.73 (0.26)	2.94 (0.15) ^a	0.02^a
	D	2.74 (0.21) ^a	2.89 (0.26)	2.91 (0.17) ^a	0.03^a
Giro fusiforme	I	2.58 (0.27) ^a	2.74 (0.18)	2.83 (0.08) ^a	0.002^a
	D	2.57 (0.24) ^a	2.74 (0.13)	2.77 (0.07) ^a	0.02^a
Polo temporal	<u>I</u>	3.56 (0.3)	3.67 (0.4)	3.79 (0.44)	N.S.
	D	3.43 (0.23) ^{a,b}	3.91 (0.34) ^b	3.99 (0.28) ^a	0.003^a / 0.03^b

		SRA-det Mediana (RIQ)	SRA-int Mediana (RIQ)	Grupo control Mediana (RIQ)	p
Occipital (promedio)	I	1.91 (0.02) ^a	1.98 (0.16)	2.03 (0.1) ^a	0.05^a
	D	1.92 (0.07)	1.98 (0.17)	2 (0.09)	N.S.
Giro occipital lateral	I	2.11 (0.15) ^a	2.22 (0.14)	2.26 (0.08) ^a	0.001^a
Cúneo	I	1.81 (0.08)	1.85 (0.12)	1.96 (0.17)	N.S.
Giro pericalcarino	I	1.8 (0.15)	1.76 (0.19)	1.79 (0.14)	N.S.
<i>Giro lingual</i>	<u>D</u>	1.99 (0.12) ^a	2.05 (0.11)	2.06 (0.06) ^a	0.046^a
Giro cingulado (promedio)	I	2.45 (0.12) ^a	2.47 (0.21)	2.55 (0.1) ^a	N.S.
	D	2.3 (0.09) ^{a,b}	2.55 (0.08) ^b	2.61 (0.16) ^a	0.001^a / 0.02^b
<i>Córtex cingulado rostral anterior</i>	<u>I</u>	2.57 (0.23) ^a	2.68 (0.16)	2.75 (0.13) ^a	0.04^a
	<u>D</u>	2.59 (0.38) ^a	2.8 (0.3)	2.85 (0.23) ^a	0.046^a
Córtex cingulado caudal anterior	<u>I</u>	2.52 (0.25)	2.37 (0.47)	2.52 (0.18)	N.S.
	D	2.37 (0.18) ^a	2.47 (0.19)	2.59 (0.11) ^a	0.001^a
Córtex cingulado posterior	I	2.3 (0.18) ^a	2.39 (0.15)	2.52 (0.12) ^a	0.06 ^a
	D	2.32 (0.12) ^a	2.43 (0.22)	2.47 (0.17) ^a	0.006^a
<i>Istmo cingulado</i>	<u>I</u>	2.24 (0.31)	2.37 (0.23)	2.38 (0.31)	N.S.
	<u>D</u>	2.1 (0.26) ^{a,b}	2.45 (0.31) ^b	2.43 (0.24) ^a	0.01^a / 0.04^b

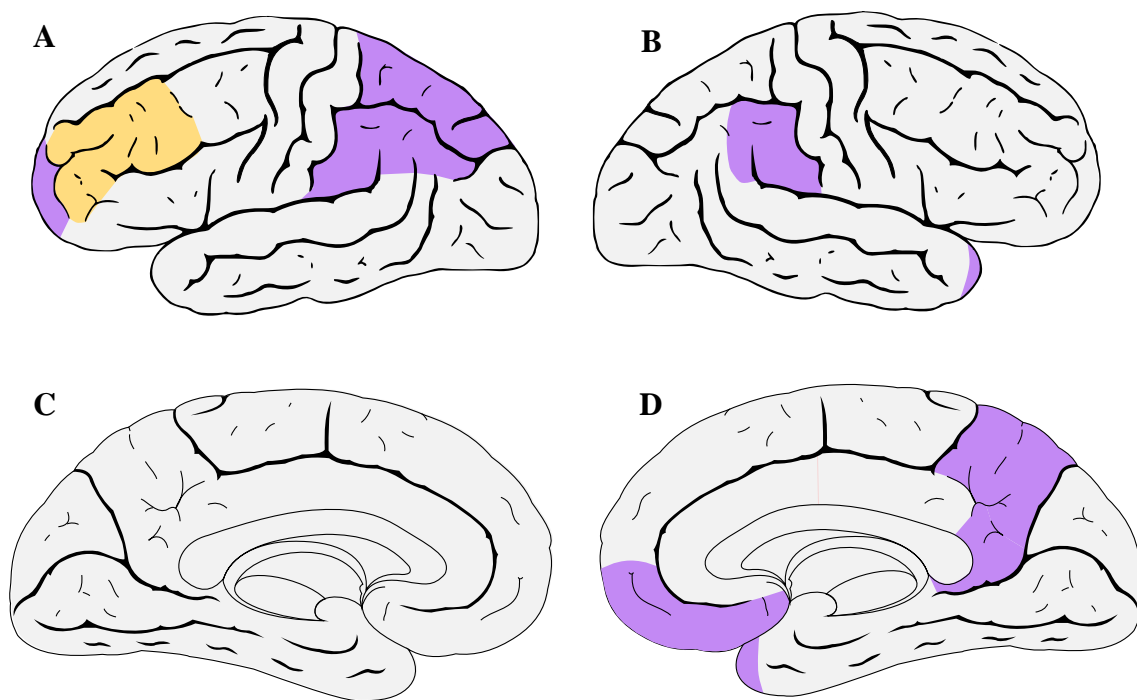
RIQ: rango intercuartílico. I: izquierdo. D: derecho. N.S. no significativo. *En cursiva y subrayado*: áreas corticales sin diferencias significativas por grupos principales del estudio pero especialmente implicadas en el deterioro cognitivo en EM según la bibliografía disponible. Las diferencias entre grupos (p) se exponen no corregidas para comparaciones múltiples. Los grupos que comparten superíndices mostraron diferencias estadísticamente significativas tras corrección de Bonferroni.

Ilustración 3: Áreas de atrofia cortical en sujetos con síndrome radiológico aislado con deterioro cognitivo respecto a controles



Vista lateral de los hemisferios cerebrales izquierdo (A) y derecho (B). Vista medial de los hemisferios cerebrales izquierdo (C) y derecho (D). En rojo: áreas de atrofia cortical significativa respecto a controles. En amarillo: áreas corticales con disminución del EC cercana a la significación estadística.

Ilustración 4: Áreas de atrofia cortical significativa en sujetos con síndrome radiológico aislado con deterioro cognitivo respecto a los cognitivamente íntegros

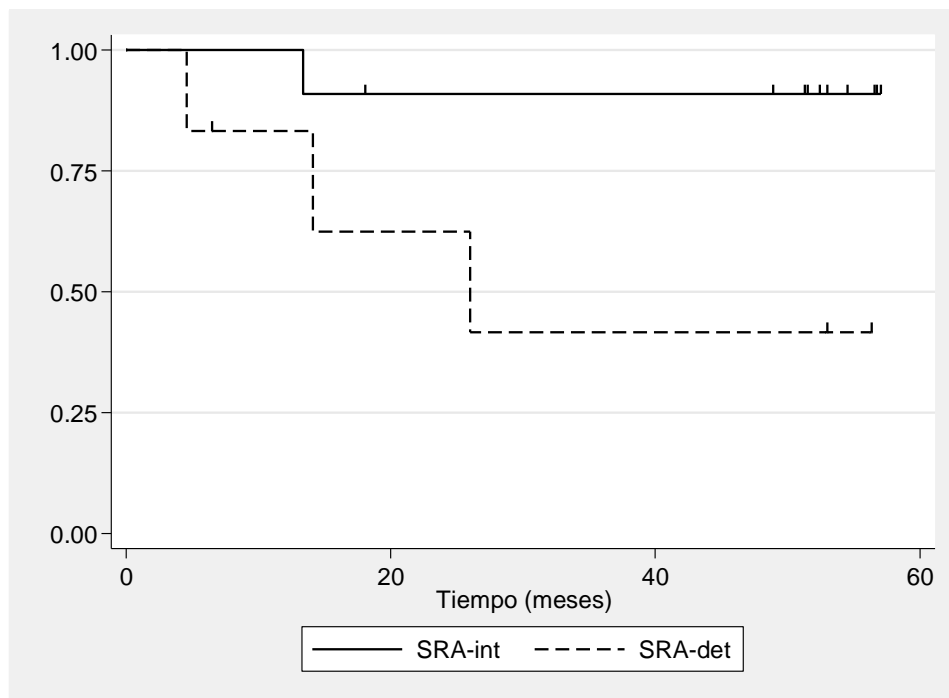


Vista lateral de los hemisferios cerebrales izquierdo (A) y derecho (B). Vista medial de los hemisferios cerebrales izquierdo (C) y derecho (D). En morado: áreas de atrofia cortical significativa en el SRA-det respecto a SRA-int. En amarillo: áreas corticales con disminución del EC cercana a la significación estadística.

8.5. Deterioro cognitivo y riesgo de conversión a esclerosis múltiple

Tras un periodo medio de observación de 4,5 años, 2 de los 17 sujetos con SRA (12%) habían abandonado el seguimiento en consultas de Neurología. De los 15 sujetos restantes, 4 (27%) habían experimentado al menos un episodio de déficit neurológico agudo consistente con un brote de enfermedad desmielinizante, alcanzando por tanto el diagnóstico de EMRR e iniciando tratamiento inmunomodulador. Ninguno de los sujetos con SRA progresó al fenotipo de EMPP. El tiempo medio hasta la conversión a EM fue de 14.5 meses (rango 4.6-26 meses). De los 4 participantes que progresaron a EM, 3 (75%) presentaron deterioro cognitivo en el estudio neuropsicológico basal. La prueba de Mantel-Haenszel revela que el tiempo de supervivencia hasta al conversión a EM es significativamente menor en el grupo SRA-det que en el grupo SRA-int ($p=0.04$), suponiendo un HR 7.5 ($p=0.08$; IC 95% 0.78 – 72.63).

Ilustración 5: Curva de supervivencia Kaplan Meier hasta conversión a esclerosis múltiple



El estudio de otras características clínicas consideradas de riesgo para conversión a EM no ha demostrado diferencias entre los sujetos con y sin conversión a EM. En concreto, no han presentado asociaciones significativas la edad ($p=0.6$), el sexo ($p=0.97$), la presencia de lesiones cervicales ($p=0.96$), la presencia de BOC ($p=0.32$) ni el criterio de diseminación temporal ($p=0.57$).

9. DISCUSIÓN

9.1. Deterioro cognitivo y sintomatología asociada al síndrome radiológico aislado: características y valor pronóstico

En nuestro estudio la mitad de los sujetos con SRA fallaron al menos un test de la batería administrada mientras que el 35,3% cumplieron el criterio de deterioro cognitivo. Estos resultados están en la línea de trabajos previos: 27.6-30.7% y 44.8-61.5%, respectivamente (*Lebrun et al., 2010; Amato et al., 2012*). Lebrun y colaboradores (2010) observaron en su estudio una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en el grupo de EM (el 73% falló al menos 2 tests, cumpliendo nuestro criterio de deterioro cognitivo) que en el de SRA (30.7%). Sin embargo, Amato y colaboradores (2012) sitúan la frecuencia de deterioro cognitivo en una posición similar entre SRA y EM (27.6% vs 34.6% respectivamente). Las características de los grupos de EM y las diferencias metodológicas entre ambos estudios probablemente expliquen parte de la variabilidad de los resultados (destacando pacientes de mayor edad y la batería neuropsicológica más amplia del estudio de Lebrun, así como los valores de referencia empleados: un grupo control de 26 sujetos en el estudio francés y valores normativos en el estudio italiano). De manera global, la prevalencia de deterioro cognitivo en EM se sitúa entre el 40 y el 70% según las características clínico-demográficas de la muestra estudiada así como la batería neuropsicológica y el criterio de deterioro cognitivo empleados (*Rao et al., 1991; Migliore et al., 2016*).

La disfunción cognitiva está presente desde fases precoces de la enfermedad. Varios estudios han demostrado que uno de cada cuatro sujetos con SCA o con EM de reciente diagnóstico presentan deterioro cognitivo (*Amato et al., 2001; Zipoli et al., 2010; Sandi et al., 2017*). Conforme la enfermedad evoluciona la prevalencia de deterioro cognitivo asciende afectando a la mitad de los pacientes con EMRR pasados

10 años de su debut (*Riccitelli et al., 2011; Sandi et al., 2017*). Incluso los estudios sobre muestras de pacientes con EMRR poco agresivas denominadas “benignas” por la ausencia de discapacidad física pasados 15 años desde el diagnóstico de la enfermedad, detectan criterios de deterioro cognitivo en el 50.8% de los casos (*Portaccio et al., 2009*). Dentro de los fenotipos progresivos de EM, el deterioro cognitivo es muy prevalente y parece algo más frecuente en EMSP (62-86%) que en EMPP (50-74%) (*Riccitelli et al., 2011; Planche et al., 2016*). Desafortunadamente nuestro estudio no permite valorar la similitud de los resultados con pacientes con EM pero los datos sugieren que podría encuadrarse dentro del amplio rango de frecuencias de deterioro cognitivo de series con EM.

Los integrantes del subgrupo SRA-det eran discretamente mayores con respecto al subgrupo SRA-int al igual que ocurre habitualmente en estudios de deterioro cognitivo en EM (*Amato et al. 2004; Patti et al., 2009; Johnen et al., 2019*) ya que la edad es un conocido factor de riesgo de disfunción cognitiva en esta enfermedad (*Borghi et al., 2013; Ruano et al., 2017*). Además, hemos detectado un importante efecto de la educación sobre el rendimiento cognitivo de manera que los sujetos con SRA-det tenían globalmente menos años de formación académica y presentaban una tendencia hacia menores niveles de inteligencia premórbida. Estos hallazgos son afines a estudios realizados en EM así como en otras enfermedades neurodegenerativas en las que el bajo nivel educativo y/o una baja inteligencia premórbida inciden de forma negativa sobre el rendimiento cognitivo y predicen un declive más temprano (*Benedict et al., 2006b; Valenzuela y Sachdev, 2006; Borghi et al., 2013; Feinstein et al., 2013; Johnen et al., 2019*). Incluso se ha sugerido que cocientes intelectuales bajos (por debajo de 1 DE de

la media) en sujetos varones jóvenes aumenta el riesgo de desarrollar EM en los siguientes años (*Cortese et al., 2016*).

Las funciones superiores más afectadas en nuestra muestra de SRA fueron la memoria verbal, la atención sostenida, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas, con aparente integridad de la memoria visuoespacial. Este patrón de afectación cognitiva remeda el descrito en pacientes con EM a excepción del respeto de la memoria visuoespacial la cual se encuentra alterada de forma consistente en diversos estudios (*Rao et al., 1991; Amato et al., 2004; Benedict et al., 2004*). Asimismo los trabajos de Lebrun (2010) y Amato (2012) sobre muestras de 26 y 29 sujetos con SRA respectivamente pusieron de manifiesto un perfil de afectación cognitiva idéntico al de EM que incluía deterioro del aprendizaje y memoria visuoespaciales medido igualmente con el SPART. Por ello no podemos descartar que la ausencia de diferencia en nuestro estudio se justifique por una menor potencia estadística debida al reducido tamaño muestral. Sin embargo, la afectación cognitiva multidominio detectada en nuestra modesta muestra traduce la magnitud de un síntoma infraestimado y frecuentemente obviado en pacientes con SRA.

La repercusión del deterioro cognitivo es muy relevante en la funcionalidad de los pacientes con EM ya que se relaciona con menores tasas de empleo, menor participación en actividades sociales y profesionales, mayores dificultades en las actividades domésticas y mayor vulnerabilidad a trastornos psiquiátricos (*Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Campbell et al., 2017; Clemens y Langdon, 2018*). En nuestra muestra hemos detectado una menor tasa de ocupación en los sujetos SRA-det frente a los SRA-int (50% vs 100%) lo que podría sugerir un impacto negativo del deterioro cognitivo sobre la capacidad laboral de sujetos con SRA. Además hemos observado una

significativa reducción de la CVRS en el subgrupo con SRA-det que podría asemejarse a lo que ocurre en EM y cuya magnitud es independiente de la discapacidad física medida por la EDSS (*Hoogs et al., 2011; Campbell et al., 2017*).

La prevalencia de sintomatología depresiva ha sido mayor en el grupo con SRA ($p=0.02$), predominando en el subgrupo de SRA-det en el que el 66.7% de sujetos demostraron puntuaciones compatibles con depresión clínica, la mayoría moderadas, en comparación con el 45.5% de los sujetos con SRA-int y el 23.5% de los controles. La fatiga mostró una elevada correlación con dicha sintomatología, siendo más frecuente e intensa en el grupo SRA-det (66.7%) respecto al grupo SRA-int (27.3%) y este a su vez respecto al grupo control (11.8%). Estos hallazgos eran esperables ya que la fatiga forma parte de los criterios diagnósticos de la depresión y la EDH recoge tres ítems específicos sobre fatiga física o mental.

El deterioro cognitivo es un síntoma que puede aparecer en cualquier fenotipo de EM y parece tener un papel pronóstico como predictor de conversión a EM en sujetos que han sufrido un SCA (*Zipoli et al., 2010*). En el citado trabajo, el deterioro cognitivo (definido como 3 tests por debajo de 2 DE de los valores normativos) evaluado sobre 56 sujetos con SCA asoció un HR de 4.0 de conversión a EM. Los resultados de nuestro estudio son afines estimando un menor tiempo hasta la conversión a EM en los sujetos con SRA-det ($p=0.04$) y un HR 7.5 ($p=0.08$; IC 95% 0.78 – 72.63) lo que apoya el valor pronóstico del deterioro cognitivo como factor de riesgo de conversión de SRA a EM. Probablemente el escaso tamaño de la muestra condiciona que esta magnitud de la diferencia entre las curvas de supervivencia no haya resultado estadísticamente significativa, siendo necesarios estudios con muestras más amplias de SRA para evaluar el riesgo asociado de forma más precisa. Sin embargo, los principales factores de riesgo

conocidos de conversión de SRA a EM (edad joven, sexo masculino y lesiones medulares) (*Okuda et al., 2014*) se han distribuido de manera asimétrica predominando en el grupo con SRA-int, fundamentalmente a expensas de sujetos más jóvenes y con lesiones medulares. Puesto que la edad se asocia a un descenso del rendimiento cognitivo, era esperable detectar mayor disfunción en los sujetos con SRA más añosos. Por otro lado, la presencia de lesiones medulares se ha concentrado rigurosamente en el grupo SRA-int (40%) y de ellos un solo paciente convirtió a EM tras el periodo de seguimiento, por lo que no se perfila en nuestra muestra como un franco factor de riesgo, si bien el escaso tamaño de los subgrupos y la baja presencia de afectación cervical en los participantes no permite establecer asociaciones de riesgo/protección. No obstante, la ausencia de asociación con los principales factores de riesgo conocidos sugieren que el deterioro cognitivo constituye un factor de riesgo independiente de conversión a EM.

Otros factores de riesgo de conversión propuestos como el LCR anormal o la diseminación temporal de las lesiones no se han relacionado con la presencia de deterioro cognitivo o conversión a EM en nuestro trabajo, aunque los estudios complementarios en práctica clínica en este sentido fueron dispares e incompletos en algunos sujetos. Nuestro protocolo de RM no incluyó la administración de contraste intravenoso por lo que este criterio no ha podido medirse formalmente.

9.2. Atrofia cerebral en la esclerosis múltiple y el síndrome radiológico aislado

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria y neurodegenerativa del SNC en la que se produce una disminución acelerada del volumen cerebral secundaria a la pérdida de mielina, el daño axonal y la muerte neuronal y de neuroglia (*Geurts et al., 2012; Popescu et al., 2015*). La atrofia cerebral ocurre en todos los fenotipos de EM, tanto las formas en brotes como las progresivas, y está presente desde fases precoces de la enfermedad incluyendo el SCA (*Chard et al., 2002; Rojas et al., 2015*). La velocidad de la pérdida de volumen cerebral es independiente del sexo, la edad y el fenotipo de EM (*Dolezal et al., 2013; De Stefano et al., 2016*). El estudio longitudinal de De Stefano (2016) con más de 200 pacientes con EM (87% EMRR, 7% EMSP, 6% EMPP; edad media de 37 años; seguimiento medio de 7.5 años) demostró una tasa de atrofia cerebral anual media del 0.51% (DE 0.27%), significativamente superior a la del grupo control de 0.27% (DE 0.15%). El punto de corte propuesto en dicho estudio para discriminar la tasa anual de atrofia “fisiológica” de la “patológica” fue del 0.4% (sensibilidad 65%, especificidad 80%). Sin embargo, el ritmo con el que se desarrolla la atrofia en EM no es uniforme en los diferentes compartimentos cerebrales, sino que es mucho más intensa en la SG que en la SB (*Dalton et al., 2004; Sastre-Garriga et al., 2005b; Tiberio et al., 2005; Valsasina et al., 2005*) y además mayor en la SG profunda frente a la SG cortical (*Bergsland et al., 2012; Bishop et al., 2016*). Se ha estimado que la reducción media anual del volumen de SG en EM es del 1.3-1.7% en estructuras profundas y del 0.7-1.1% a nivel cortical (*Eshaghi et al., 2018a*). De este modo, la atrofia de SG no parece depender exclusivamente de la degeneración axonal retrógrada debida a lesiones desmielinizantes de SB como apuntaban las primeras teorías, sino que obedece fundamentalmente a la presencia de lesiones desmielinizantes intracorticales y

en núcleos profundos y a un proceso activo, simultáneo e independiente de degeneración neuronal y glial (Wegner *et al.*, 2006; Vercellino *et al.*, 2009; Haider *et al.*, 2014; Popescu *et al.*, 2015). Estos hallazgos justifican la pobre correlación entre la atrofia de SG y la patología macroscópica de SB como el volumen de lesiones o la captación de contraste (De Stefano *et al.*, 2003; Filippi *et al.*, 2004; Sastre-Garriga *et al.*, 2005b; Narayana *et al.*, 2013; Steenwijk *et al.*, 2014).

Los sujetos con SRA de nuestro estudio han demostrado una reducción del volumen cerebral a expensas de atrofia de SG tanto cortical como profunda. Estos resultados son concordantes con dos estudios publicados: uno italiano en el que observaron una reducción del VCTN y del VCoN en 19 sujetos con SRA respecto a controles sanos, la cual era además superponible a la atrofia del grupo con EM (De Stefano *et al.*, 2011; Amato *et al.*, 2012); y otro argentino cuya muestra de 10 sujetos con SRA presentó asimismo una reducción del VCTN y del VCoN respecto a individuos con quejas subjetivas (cefalea, traumatismos, ansiedad,...), siendo estos parámetros virtualmente idénticos a los del grupo con SCA (Rojas *et al.*, 2015). Sin embargo, un trabajo americano en una muestra de 21 sujetos con SRA no demostró una significativa reducción del volumen cerebral, aunque sí una tendencia hacia menores volúmenes de SG, fundamentalmente profunda (Azevedo *et al.*, 2015). Probablemente las diferencias metodológicas en las estimaciones del VCTN y VSGN expliquen estas discordancias: el estudio americano utiliza el software Freesurfer el cual ha demostrado menor precisión y correlacionarse peor con otras técnicas de volumetría cerebral habituales como SIENAX, método empleado en los estudios italiano, argentino y en el nuestro (Steenwijk *et al.*, 2017). Por lo tanto, nuestro trabajo viene a ratificar los resultados de

atrofia cerebral y cortical de otras series de SRA, reafirmando la similitud de estos sujetos con pacientes con SCA y EM.

En el presente estudio, los sujetos con SRA han presentado una reducción del VCTN del 3% (IC 95% 0.38 – 4.4%) y del VCoN del 4.8% (IC 95% 1 – 7.9%) respecto al grupo control, magnitudes comparativamente inferiores a las que pueden extraerse de los trabajos italianos: disminución del VCTN del 4.9 y 9.7% y del VCoN del 8 y 13.6% (*De Stefano et al., 2011; Amato et al., 2012*). Posiblemente parte de esta diferencia se justifique por dos características de la muestra italiana: 1. El mayor volumen de lesiones en secuencias T2 respecto a nuestra muestra (6.6 vs 3.5 cm³); 2. La selección de sujetos más jóvenes (edad media de 37 años), ya que la velocidad de atrofia cerebral fisiológica aumenta con la edad, pudiendo disminuir las diferencias entre el grupo SRA y control. No es previsible que el tiempo de evolución del SRA, menor en la cohorte italiana, contribuya a explicar esta variabilidad, si bien la condición de hallazgo incidental del diagnóstico de SRA hace imposible conocer el debut real de esta entidad. Tampoco existen hasta la fecha estudios longitudinales que hayan cuantificado la velocidad de la pérdida volumétrica que experimentan estos sujetos. Teniendo en cuenta que la pérdida de volumen cerebral fisiológica anual se estima en 0.15-0.26% en la 5ª década de la vida (*Schippling et al., 2017; Opfer et al., 2018*), podemos inferir que los sujetos con SRA de nuestra muestra presentan, desde un punto de vista morfológico, una “edad cerebral” entre 12 y 20 años superior a su edad cronológica.

La atrofia de SG ha resultado muy llamativa a nivel subcortical, en concreto en ambos tálamos y putámenes, que han mostrado reducciones de su volumen alrededor del 8-10%, así como en la amígdala derecha, del 13%. El resto de núcleos profundos estudiados (pálidos, caudados, hipocampos y amígdala izquierda) no han mostrado

diferencias significativas respecto a los controles. El estudio de Azevedo (2015), el único que ha evaluado la SG profunda en el SRA, reveló una reducción significativa del volumen de SG subcortical atribuyendo el protagonismo de la misma a la atrofia talámica bilateral (reducción estimada del 8.2% frente a controles). Si bien es cierto que en la EM se produce una atrofia extensa de la mayoría de estructuras de SG profunda (Schoonheim et al., 2012; Bergsland et al., 2017), la atrofia talámica aparece de forma muy temprana en la evolución de la enfermedad e incluso es un factor de riesgo independiente en el SCA para conversión a EM (Calabrese et al., 2011). Por tanto, nuestros resultados vienen a confirmar la intensa afectación talámica detectada por Azevedo (2015) en el SRA de forma semejante a la que acontece en etapas iniciales de EM. Otros estudios han detectado de manera adicional una reducción del volumen putaminal bilateral en el SCA (Henry et al., 2008; Calabrese et al., 2011; Diker et al., 2016) lo que apoyaría igualmente la similitud del SRA con formas tempranas de EM. Por otro lado, la afectación de las amígdalas cerebrales ha sido menos estudiada en EM desde un punto de vista morfológico. Algunos estudios han documentado una atrofia significativa de estos núcleos (Zivadinov et al., 2012; Zhou et al., 2015; Popescu et al., 2016; Hyun et al., 2017) mientras que otros no han encontrado diferencias relevantes frente a controles (Schoonheim et al., 2012; Bishop et al., 2016). Sin embargo, existen evidencias *in vivo* y *ex vivo* de la afectación microestructural de los núcleos amigdalinos y sus conexiones en EM (Vercellino et al., 2009; Zivadinov et al., 2012; Zhou et al., 2015). Resulta llamativo en nuestro análisis una asimetría en la atrofia de estructuras corticales conectadas mediante el fascículo uncinado derecho (córtex frontoorbitario medial y lateral, polo frontal y temporal ipsilaterales) lo cual podría sugerir un mayor daño macro o microestructural en dicho tracto de SB que desafortunadamente no ha

sido evaluado mediante técnicas específicas (tractografía). Este razonamiento podría justificar la intensa atrofia de la amígdala derecha así como la aparente preservación del hipocampo.

A nivel cortical hemos observado un patrón de atrofia predominantemente simétrico en el grupo con SRA, abarcando los lóbulos frontales y temporales así como la corteza cingulada. Este modelo de atrofia comparte similitudes con el descrito en pacientes con EM de corta duración y baja discapacidad (*Sailer et al., 2003; Calabrese et al., 2010; Narayana et al., 2013*). Las áreas corticales frontales más afectadas en EM son los giros frontales superior y medio y las regiones frontobasales de forma bilateral, análogamente a nuestra serie con SRA (*Sailer et al., 2003*). Además los giros precentrales y paracentrales (área motora primaria) y postcentral (área somatosensorial primaria) muestran de forma consistente una intensa reducción de su espesor en pacientes con EM, hallazgo que no ha sido demostrado en nuestra cohorte de SRA, lo que podría correlacionarse con la ausencia de discapacidad física (*Sailer et al., 2003; Calabrese et al., 2007; Bodini et al., 2009; Prinster et al., 2010; Bergsland et al., 2015*). Si bien el reducido tamaño de nuestra muestra de SRA no permite descartar por completo que exista una disminución del EC en esta área, los resultados sugieren que sería menos intensa que en EM. Por otro lado, la extensa atrofia bitemporal de nuestro grupo con SRA es comparable al encontrado repetidamente en EM (*Sailer et al., 2003; Calabrese et al., 2007; Narayana et al., 2013*), al igual que la atrofia del córtex cingulado, con predominio de su porción posterior (*Narayana et al., 2013; Steenwijk et al., 2016; Eshaghi et al., 2018b*). Sin embargo, la reducción del EC en los giros parahipocampales y entorrinales frecuentemente observada en EM (*Narayana et al., 2013*) e incluso propuesta como mejor parámetro predictor de EM frente a controles

(Eshaghi et al., 2016) no ha sido observada en nuestra muestra de SRA. El aparente respeto de esta región de forma bilateral resulta sorprendente teniendo en cuenta que otros integrantes corticales del sistema límbico como la corteza cingulada o áreas relacionadas (corteza orbitofrontal, polo temporal) se encuentran significativamente atrofiadas en nuestro grupo de SRA. Por tanto, la indemnidad de estas regiones temporales mediales debe ser confirmada en otras series de SRA para evaluar su capacidad discriminadora con EM. Otra área especialmente afectada en EM es la corteza insular bilateral (Calabrese et al., 2007; Steenwijk et al., 2015; Tillema et al., 2016; Bergsland et al., 2017) en la cual hemos detectado una tendencia hacia menores valores de EC en los sujetos con SRA (derecha -3.1%, $p=0.05$; izquierda -2.7%, $p=0.09$). Los lóbulos parietales y occipitales muestran habitualmente una afectación cortical más leve al inicio de la EM (Calabrese et al., 2010; Narayana et al., 2013) haciéndose francamente evidente a partir de unos 8-10 años de duración de la enfermedad (Steenwijk et al., 2015; Orbach et al., 2018). En nuestro estudio los sujetos con SRA mostraron disminución del EC en algunas regiones occipitales izquierdas mientras que la corteza de los lóbulos parietales y occipital derecho estaban respetadas, lo que sugeriría bien una etapa relativamente temprana de la enfermedad, de acuerdo con los 4 años de media de evolución desde el diagnóstico, o bien una afectación menos intensa de dichas regiones corticales en el SRA frente a la EM.

Únicamente el trabajo de Azevedo (2015) ha evaluado de forma exploratoria el EC en una cohorte de 21 sujetos con SRA. En él los autores describen atrofia de un área aislada de la corteza parietal derecha respecto a controles admitiendo no encontrar una explicación razonable para este hallazgo ya que, como hemos visto, no se trata de un

área especialmente afectada en EM. Por tanto nuestra serie es la primera en demostrar un patrón de atrofia cortical en SRA semejante al de sujetos con EM.

El patrón descrito de atrofia cortical fronto-temporal, cingulada e insular en EM se ha correlacionado histopatológicamente con una mayor carga de lesiones desmielinizantes intracorticales a dichos niveles (*Bø et al., 2003; Kutzelnigg y Lassmann 2006; Wegner et al., 2006*). Hasta el momento, un único trabajo ha estudiado la presencia de lesiones corticales en 15 sujetos con SRA (*Giorgio et al., 2011*) observando un franco predominio en regiones fronto-temporales y una asociación de dichas lesiones con la presencia de lesiones medulares cervicales y con el criterio de diseminación temporal (tanto radiológico como licuoral).

A nivel infratentorial no hemos detectado una reducción significativa del volumen cortical cerebeloso en nuestra muestra de SRA, al igual que algunas series de SCA y EM (*Ramasamy et al., 2009; Rocca et al., 2016*), aunque los estudios son contradictorios (*Bergsland et al., 2017*). Un trabajo reciente con más de 1400 pacientes (*Eshaghi et al., 2018b*) describe que el patrón de atrofia cerebelosa es distinto en función del fenotipo de EM, observando una atrofia precoz en formas en brotes (EMRR) mientras que esta es tardía en formas de inicio progresivo sin brotes (EMPP), lo que podría asemejar el SRA con una forma progresiva de EM.

Finalmente cabe destacar la ausencia de atrofia significativa de SB en nuestra muestra de SRA comparado con el grupo control, al igual que en la cohorte italiana (*De Stefano et al., 2011*). La escasa muestra de pacientes en ambos casos no permite negar con rotundidad una posible atrofia de SB, pero sí confirma que la atrofia de la SG es más intensa y precoz, y apoya un componente neurodegenerativo activo en sujetos con SRA.

9.3. Interpretación clínico-radiológica del SRA

Uno de los pilares diagnósticos fundamentales del SRA es la ausencia de sintomatología neurológica sugerente de enfermedad desmielinizante. No obstante, la evaluación cognitiva no forma parte de la batería de estudios realizados habitualmente para descartar dicha afectación. En nuestra muestra, el criterio de deterioro cognitivo fue capaz de seleccionar a aquellos sujetos con SRA que presentaban mayor atrofia cerebral, no solo frente a controles ($p < 0.01$) sino también frente a otros sujetos con SRA ($p = 0.04$), lo que sugiere que puede tratarse de una medida válida para discriminar un subgrupo de sujetos probablemente sintomáticos.

En nuestro estudio hemos observado algunas variables epidemiológicas con tendencia a relacionarse con la presencia de deterioro cognitivo, a saber: edad, formación académica y actividad laboral. El conocido envejecimiento cerebral fisiológico podría haber contribuido a potenciar el efecto de la edad sobre la detección de deterioro cognitivo en los sujetos con SRA más añosos (*Duque et al., 2017*). Sin embargo el adecuado emparejamiento de los grupos y el restrictivo criterio de deterioro cognitivo empleado, al precisar 2 DE por debajo de la media del grupo control, resta probabilidad a la edad como factor confusor y sugiere un probable fenómeno evolutivo de disfunción cognitiva progresiva dentro del SRA al igual que ocurre en la EM. Además, hemos detectado una correlación significativa entre la edad y mayor atrofia cerebral global y cortical en el grupo con SRA ausente en el grupo control lo que podría indicar una mayor tasa de atrofia cerebral en el primero.

Por otro lado, en la última década ha emergido un creciente interés por la aplicación de la teoría de la reserva cognitiva en la EM. Esta teoría se fundamenta en la

diferente capacidad individual de afrontar el daño cerebral adquirido en orden a minimizar su sintomatología cognitiva y repercusión funcional. La reserva cognitiva es un constructo en el que concurren la formación académica recibida, el nivel de actividad laboral alcanzado, las actividades de ocio y el enriquecimiento personal desarrollado a lo largo de la vida, los cuales promoverían unos patrones de procesamiento cognitivo más eficientes. Inicialmente desarrollada en la enfermedad de Alzheimer (*Stern et al., 1999 y 2012*), la teoría de la reserva cognitiva ha sido aplicada, aunque a menor escala, a varias patologías neurológicas incluyendo la enfermedad de Parkinson (*Hindle et al., 2014; Rouillard et al., 2017*), la enfermedad cerebrovascular (*Elkins et al., 2006; Mirza et al., 2016*) y la EM (*Sumowski et al., 2009, 2010a, 2010b, 2010c, 2013 y 2014; Amato et al., 2013; Feinstein et al., 2013; Rocca et al., 2019*), evidenciándose en todas ellas un efecto mediador de la reserva cognitiva entre la extensión estructural del daño cerebral y su expresividad clínica. En concreto, estos estudios sugieren que los sujetos con una menor reserva cognitiva presentan una menor eficiencia en la activación de sus redes neuronales y con ello mayor riesgo de desarrollar un declive precoz de su rendimiento cognitivo. De esta manera, se ha estimado que la reserva cognitiva explicaría del orden del 12-16% de la variabilidad del rendimiento cognitivo en sujetos con EM (*Rocca et al., 2019*). Este papel modulador de la reserva cognitiva justificaría por qué algunos pacientes con EM son capaces de tolerar mayor daño macroestructural (volumen de lesiones y atrofia cerebral) antes de desarrollar disfunción cognitiva que otros (*Fuchs et al., 2019*). Diferentes estudios longitudinales demuestran que los pacientes con EM que atesoran una elevada reserva cognitiva desarrollan menor deterioro de funciones como la velocidad de procesamiento de la información, fluencia verbal y memoria que aquellos con una baja reserva cognitiva (*Benedict et al., 2010; Sumowski et al., 2014;*

Rocca et al., 2019). Además, las medidas de progresión de la enfermedad como la velocidad de atrofia cerebral o el volumen de lesiones desmielinizantes se relacionan fuertemente con el declive cognitivo de aquellos pacientes con una baja reserva cognitiva pero no tanto en aquellos cuya reserva es elevada (*Benedict et al., 2010; Sumowski et al., 2014*), precisando estos últimos alcanzar un umbral de daño estructural mucho mayor para que la disfunción cognitiva se ponga de manifiesto. Asimismo un estudio de RM funcional (*Sumowski et al., 2010a*) reveló que pacientes con EM con elevada reserva cognitiva sometidos a tareas cognitivas de dificultad creciente eran capaces de mantener mejor la actividad de la red neuronal por defecto y precisaban activar menos áreas cerebrales (principalmente menor activación de córtex prefrontal), asociándose esto a una mayor eficiencia cerebral y menor tiempo de respuesta. En nuestro estudio podría vislumbrarse esta asociación teniendo en cuenta que el subgrupo de sujetos con SRA-det poseía menor tiempo de educación académica (67% estudios primarios frente al 0% del grupo SRA-int), menor nivel de actividad laboral (50% en activo frente al 100% del grupo SRA-int) y una tendencia hacia una menor inteligencia cristalizada premórbida (subtest de vocabulario de WAIS-III de 39.5 frente a 48 del grupo SRA-int, $p=N.S.$) infiriéndose por todo ello una menor reserva cognitiva en el grupo SRA-det. Además, este grupo poseía mayor daño estructural cerebral tanto por volumen de lesiones de SB como por atrofia global y de SG. Por tanto, el deterioro cognitivo en el SRA impresiona ser dependiente tanto de la reserva cognitiva individual como del daño estructural adquirido, como ocurre en otras patologías neurológicas.

Las primeras hipótesis sobre la etiopatogenia del deterioro cognitivo en la EM se centraron en la desconexión anatómica entre áreas corticales y núcleos profundos debido al acúmulo de lesiones de SB (*Rao et al., 1989; Swirsky-Sacchetti et al., 1992;*

Arnett et al., 1994). Sin embargo, las relaciones encontradas entre la disfunción cognitiva y el volumen de lesiones de SB y su localización han sido modestas (*Huber et al., 1992; Swirsky-Sacchetti et al., 1992; Rovaris et al., 1998; Morgen et al., 2006*). Posteriormente diversos trabajos se centraron en evaluar el daño microscópico de la SB aparentemente normal (cuantificado mediante TM, tensor de difusión o espectroscopía) evidenciando de nuevo una contribución discreta sobre la disfunción cognitiva de pacientes con EM (*Foong et al., 1999; Filippi et al., 2000; Dineen et al., 2009; Hulst et al., 2013*). Estudios más recientes han identificado un papel determinante de la patología de SG en el rendimiento cognitivo de sujetos con EM, tanto a nivel cortical como profundo (*Amato et al., 2004 y 2007; Benedict et al., 2006b; Calabrese et al., 2009, 2010 y 2012; Riccitelli et al., 2011; Roosendaal et al., 2011; Nelson et al., 2011; Batista et al., 2012; Steenwijk et al., 2016; Pravatà et al., 2017; Eijlers et al., 2018*).

Calabrese y colaboradores (2010) describieron diferencias en el patrón de atrofia cortical en función de la presencia de deterioro cognitivo en una cohorte de 100 pacientes con EMRR: aquellos cognitivamente íntegros (EM-int) presentaron atrofia exclusivamente a nivel fronto-temporal comparado con controles sanos, mientras que los pacientes con deterioro cognitivo (EM-det) leve mostraron una atrofia más extensa (incluyendo corteza parietal, occipital e insular) e intensa (espesor cortical medio inferior en el grupo EM-det frente al EM-int). Este patrón de atrofia cortical ya había sido sugerido previamente por el grupo alemán en una muestra más reducida de pacientes (*Morgen et al., 2006*). También Steenwijk y colaboradores (2016) observaron diferentes patrones de atrofia cortical que pueden ocurrir en EM, si bien las regiones anatómicas corticales que mejor predecían el rendimiento cognitivo de los pacientes recayeron sobre el córtex cingulado posterior bilateral y el polo temporal bilateral. Por

su lado, Pravatà y colaboradores (2017) detectaron un extenso patrón de atrofia cortical en pacientes con EM-det, dentro del cual la conjunción de dos parámetros era capaz de distinguir pacientes con y sin deterioro cognitivo: el EC del precúneo derecho y el VLSB. Teniendo en cuenta estos resultados encontramos paralelismos con nuestra muestra de SRA. Por un lado, se replica el patrón de atrofia fronto-temporal observado en EM, observando adicionalmente que solo los sujetos con SRA-det presentan atrofia significativa en otras áreas corticales, preferentemente parietales. Concretamente el EC de los giros parietal superior, parietal inferior y supramarginal izquierdos así como del precúneo derecho es significativamente menor en sujetos con SRA-det frente a los SRA-int. El córtex parietal está implicado en funciones cognitivas como la atención sostenida, la memoria de trabajo, el pensamiento abstracto, el procesamiento numérico y la integración sensorial, entre otras, y participa tanto en la red neuronal por defecto como diversas redes cognitivas como la red de control ejecutivo. En nuestro trabajo, el EC medio de la corteza parietal se correlaciona con tests de memoria verbal, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en el grupo con SRA y es la medida de EC que mejor se correlaciona con el rendimiento cognitivo general (medido por el z-score global) del grupo SRA (**ANEXO IV**). Además hemos observado una reducción significativa del EC en los sujetos con SRA-det en la corteza cingulada, principalmente derecha, y en el polo temporal derecho, en la línea del mencionado trabajo de Steenwijk (2016).

La pérdida de SG profunda ha sido evaluada e implicada en la disfunción cognitiva presente en EM mediante diversos estudios. En concreto, los tálamos son los núcleos grises que muestran una asociación más consistente con el deterioro cognitivo en esta enfermedad (*Batista et al., 2012; Debenard et al., 2015; Schoonheim et al., 2015a;*

Bergsland et al., 2016; Pravata et al., 2017; Bisecco et al., 2018). Otras estructuras profundas que se han relacionado con la disfunción cognitiva son los putámenes (*Batista et al., 2012; Debenard et al., 2015; Pravata et al., 2017*), caudados (*Zhang et al., 2016; Pravata et al., 2017*) e hipocampos (*Sicotte et al., 2008; Debenard et al., 2015; Longoni et al., 2015*). En nuestro estudio hemos detectado igualmente una significativa atrofia de SG profunda en el subgrupo SRA-det respecto a controles, concretamente en ambos tálamos y putámenes. Además, la amígdala derecha ha mostrado una atrofia muy significativa en el grupo SRA-det, tanto frente a controles como frente al grupo SRA-int, lo cual pudiera relacionarse con mayores niveles de depresión en aquél (*Salzman y Fusi, 2010; Yang et al., 2017*).

Por tanto el patrón de atrofia de SG cortical y profunda descrito en nuestra muestra de SRA-det y SRA-int se asemeja ostensiblemente al que acontece en pacientes EM-det y EM-int, respectivamente, con la salvedad del respeto por algunas áreas especialmente implicadas en medidas de discapacidad física (p.ej. áreas precentral y paracentral), de acuerdo con el correlato clínico.

La repercusión de la atrofia de SG sobre la funcionalidad cerebral ha sido y será motivo de diversos estudios, la mayoría de ellos con RM funcional. Los pacientes con EM experimentan una reorganización funcional con patrones de conectividad y activación de estructuras de SG diferente respecto a controles (*Audoin et al., 2005; Sweet et al., 2006; Morgen et al., 2007; Rocca et al., 2010; Loitfelder et al., 2011; Faivre et al., 2016*). Asimismo, los pacientes EM-det muestran cambios significativos en redes implicadas en la cognición (p.ej. red neuronal por defecto, red frontoparietal) tanto en reposo como al realizar diferentes tareas cognitivas comparados con EM-int (*Bonavita et al., 2011; Rocca et al., 2014*). Sin embargo, la interpretación de estos

cambios es compleja, ya que los resultados obtenidos en diversos trabajos han resultado en gran parte contradictorios (*Schoonheim et al., 2015b*). Esta redistribución funcional de las redes cognitivas puede tener una finalidad compensatoria para contrarrestar el daño cerebral adquirido, pero se desconoce si parte de esos cambios en la conectividad cerebral son maladaptativos. Teniendo en cuenta estas premisas, se han identificado diversas áreas especialmente implicadas en el rendimiento cognitivo de sujetos con EM. Louapre y colaboradores (2014) observaron que la atrofia del córtex cingulado posterior era el mejor predictor de la desconexión de la red neuronal por defecto, principal cambio observado en pacientes EM-det respecto a EM-int todos ellos en fases tempranas de la enfermedad (menos de 5 años), y postularon este mecanismo como el responsable de la dificultad de estos sujetos de compensar el daño cerebral difuso. En contraposición a este trabajo, Meijer y colaboradores (2017) encontraron un aumento de la conectividad de la red neuronal por defecto y de la red frontoparietal en sujetos EM-det de una muestra de más de 300 pacientes. Concretamente, detectaron un aumento de la conectividad del giro parietal inferior, cingulado posterior y angular en pacientes con EM-det. A pesar de la discordancia entre los resultados de estos y otros estudios (*Bonavita et al., 2011; Rocca et al., 2014*), la existencia de cambios en cualquier sentido en la conectividad de la red neuronal por defecto son consistentes en pacientes con EM-det, lo cual sugiere que el daño estructural en las áreas corticales implicadas en dicha red favorecería la disfunción cognitiva (*Hawellek et al., 2011; Leech y Sharp, 2014*). De esta manera, la significativa atrofia de la corteza prefrontal medial, el cingulado anterior y posterior, el precúneo y la corteza parietal inferior encontrada en nuestra muestra con SRA-det es consistente con el objetivo estudiado. Asimismo un estudio del grupo MAGNIMS (*Koini et al., 2016*) detectó que tanto la atrofia como la activación

talámicas predecían conjuntamente la alteración de funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento de la información de pacientes con EM, lo que apoya igualmente el correlato anatómico-funcional de la atrofia talámica de nuestra muestra de SRA-det.

El único estudio de RM funcional en sujetos con SRA (*Giorgio et al., 2015*) no detectó diferencias de conectividad cerebral respecto a controles sanos pero sí frente a pacientes con EM con baja discapacidad y similar atrofia cerebral, concluyendo que la ausencia de reorganización funcional en el SRA podría representar un modelo de “reserva funcional” que mantendría al sujeto asintomático, de manera que la aparición de cambios en dicha conectividad provocaría la aparición de síntomas asociados a EM. Sin embargo, no se consideró en el estudio la sintomatología “oculta” (disfunción cognitiva, fatiga y depresión principalmente) que ocurre con frecuencia en el SRA, por lo que son necesarios más estudios que evalúen la conectividad cerebral en sujetos con SRA-det y SRA-int.

Para finalizar, el deterioro cognitivo presente en sujetos con SRA se ha correlacionado con un patrón de atrofia de SG cortical y profunda presumiblemente equiparable al que aparece en pacientes con EM-det, lo que apoya una fisiopatología común entre ambas entidades, probablemente dentro del espectro de la misma enfermedad. Además, el deterioro cognitivo en el grupo SRA se asoció a una mayor tasa de conversión a EM tras 4,5 años por lo que se configura como factor de riesgo de conversión a EM, de forma independiente a otros factores de riesgo ya conocidos. Son necesarios estudios longitudinales con muestras más amplias para poder confirmar estos resultados y ponderar el riesgo asociado.

10. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

En primer lugar, el tamaño muestral de este estudio es reducido debido a la baja prevalencia del SRA, lo que limita la generalización de los resultados. La escasa muestra no ha permitido la realización de análisis estratificados o multivariados para controlar posibles sesgos (error de tipo I). La existencia de otras diferencias o asociaciones estadísticas entre grupos pueden haber pasado desapercibidas como consecuencia de la falta de potencia estadística (error tipo II).

Además el objetivo de reclutar el mayor número de sujetos exige el diseño de un estudio multicéntrico conllevando diferentes abordajes en el manejo de esta entidad en práctica clínica y, por tanto, heterogeneidad en cuanto a la información basal de los casos: número de RM de control, estudio de RM cervical, estudio de LCR, etc. realizados a juicio del médico tratante.

No se han empleado marcadores subrogados de la actividad y el pronóstico de la EM como la presencia de BOC IgM- lípido específicas en LCR o la cuantificación de la cadena ligera de neurofilamentos o la quitinasa CH13L1. Estos biomarcadores se han relacionado no solo con la conversión precoz de SCA a EM y formas más agresivas de enfermedad (Villar *et al.*, 2005; Cantó *et al.*, 2015; Hinsinger *et al.*, 2015; Modvig *et al.*, 2015; Håkansson *et al.*, 2017; Ozakbas *et al.*, 2017), sino también con mayor atrofia cerebral en el caso de las BOC IgM (Magraner *et al.*, 2012) y desarrollo de deterioro cognitivo incluso en fases precoces de la EM en el caso de los neurofilamentos y la quitinasa CH13L1 (Quintana *et al.*, 2018, Gaetani *et al.*, 2019; Jakimovski *et al.*, 2019; Kalatha *et al.*, 2019).

A nivel radiológico son varias las limitaciones encontradas. Por un lado, nuestro protocolo de RM no incluyó la administración de contraste intravenoso por lo que el criterio de captación de Gd como marcador de actividad y de diseminación temporal no

ha podido medirse formalmente. Tampoco se ha realizado una RM medular de forma protocolizada para valorar la existencia tanto de lesiones desmielinizantes como la existencia de atrofia medular. Por otro lado, la medición de la carga lesional se ha ceñido a la existente en SB, no habiendo cuantificado el volumen y la disposición de las lesiones presumiblemente presentes en la SG cortical y profunda y su posible correlación con el grado de atrofia. Además, la ausencia de cuantificación del daño microestructural de SB aparentemente normal u otras técnicas de RM no convencional impide valorar la posible participación de determinados tractos de SB en el deterioro cognitivo de los sujetos con SRA.

La fase de seguimiento longitudinal no ha incluido la repetición del estudio de RM mediante el cual valorar diferencias en la velocidad de progresión de la atrofia cerebral entre grupos, conocido factor de riesgo de conversión en el caso del SCA (*Di Filippo et al., 2010; Pérez-Miralles et al., 2013*). Tampoco se ha realizado una reevaluación cognitiva para detectar las posibles modificaciones en la afectación de funciones superiores tanto del grupo con SRA como del grupo control.

A pesar de todas las limitaciones anteriores, se trata del primer estudio longitudinal que evalúa el papel pronóstico del deterioro cognitivo en sujetos con SRA. Los resultados observados sugieren que la disfunción cognitiva en sujetos con SRA supone mayor riesgo de conversión a EM que aquellos cognitivamente íntegros. Además, este estudio sugiere fuertemente la existencia de un patrón de atrofia de SG cortical y profunda presente en sujetos con SRA, más intenso a mayor afectación cognitiva.

11. CONCLUSIONES

1. Los sujetos con SRA presentan síntomas imperceptibles en una exploración neurológica convencional como son la disfunción cognitiva, la depresión y la fatiga en proporciones superiores a lo esperado en población sana.

2. En nuestro estudio, un tercio de los sujetos con SRA cumplieron el criterio de deterioro cognitivo. Las áreas más afectadas fueron la memoria verbal, la atención sostenida, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas, de forma semejante al patrón de disfunción cognitiva descrito en otras series de SRA y en EM.

3. Los resultados sugieren que una elevada inteligencia premórbida ejerce un papel protector en el desarrollo de deterioro cognitivo en el SRA.

4. El patrón de atrofia de SG en el SRA demuestra una afectación predominante de corteza fronto-temporal y cingulada bilateral así como profunda a nivel talámico y putaminal, de forma paralela al patrón de atrofia descrito en EM lo que viene a apoyar el origen común de las dos entidades.

5. La identificación de deterioro cognitivo en el SRA se correlaciona con mayor pérdida de volumen cerebral global así como de SG. La atrofia cortical en estos casos resulta más intensa y extensa, abarcando áreas de corteza parietal.

6. En nuestro estudio, el deterioro cognitivo en el SRA se perfila como probable factor pronóstico de riesgo para conversión a EM, de forma independiente a otros factores de riesgo conocidos.

7. Es necesario incluir en la valoración rutinaria de sujetos con SRA en práctica clínica la evaluación cognitiva con baterías neuropsicológicas dirigidas así como medidas radiológicas de atrofia cerebral. Esta información puede contribuir a optimizar el manejo de los pacientes con SRA aportando evidencias sobre manifestaciones sutiles

de esta entidad nosológica potencialmente útiles para la aproximación diagnóstica, pronóstica y eventualmente terapéutica.

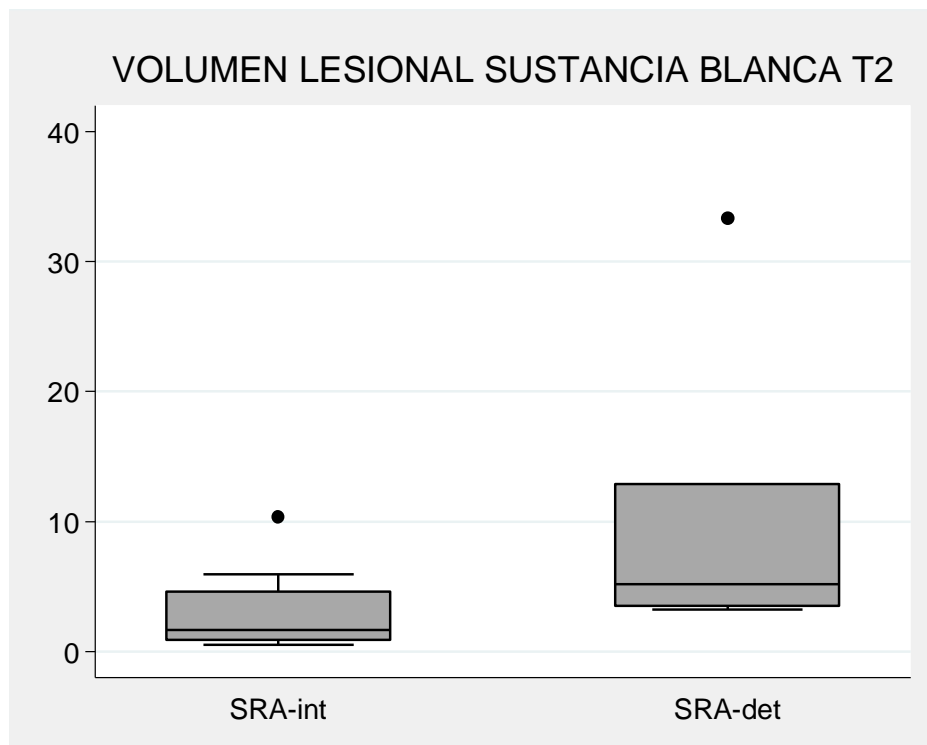
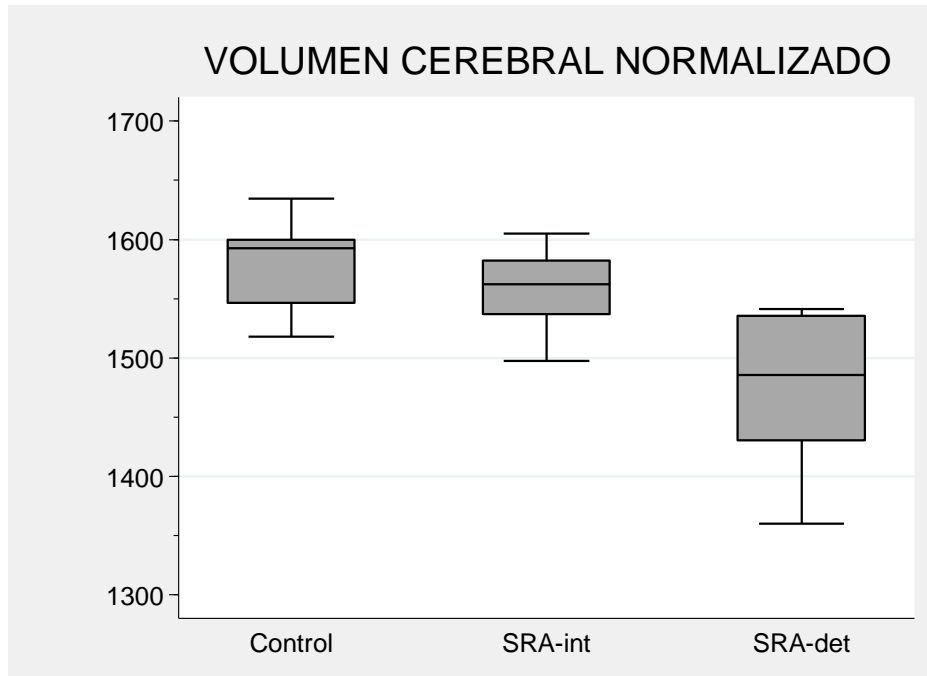
12. ANEXOS

12.1. ANEXO I: Detalle de las características de los sujetos con SRA

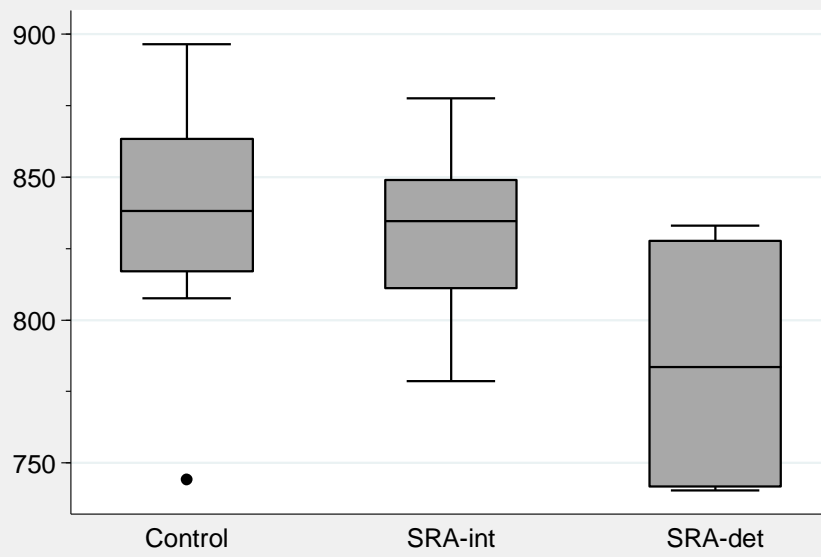
ID	Sexo	Edad (años)	Lesiones cervicales	Nº factores de riesgo†	LCR anormal	Diseminación temporal	Nº tests fallados	Deterioro cognitivo	Conversión a EM
1	Mujer	35	No	1	No	No	0	No	No
2	Varón	29	Sí	3	NR	No*	0	No	Sí
3	Mujer	44	No	0	Sí	No	1	No	-
4	Mujer	44	Sí	1	NR	No*	0	No	No
5	Varón	43	No	1	Sí	Sí (nuevas)	0	No	No
6	Mujer	44	Sí	1	Sí	No	0	No	No
7	Varón	41	Sí	2	Sí	Sí (Gd+)	0	No	No
8	Mujer	37	NR	0	NR	No	0	No	No
9	Mujer	48	No	0	Sí	Sí (nuevas)	1	No	No
10	Mujer	34	No	1	No	No	1	No	No
11	Mujer	27	No	1	NR	Sí (Gd+)	0	No	No
12	Mujer	51	No	0	No	Sí (Gd+)	2	Sí	Sí
13	Mujer	51	No	0	Sí	Sí (Gd+)	2	Sí	Sí
14	Varón	43	No	1	No	No	3	Sí	No
15	Mujer	43	No	0	Sí	No	2	Sí	No
16	Mujer	50	No	0	No	No	4	Sí	-
17	Mujer	38	No	0	No	No*	2	Sí	Sí

†Factores de riesgo (propuestos por *Okuda et al., 2014*): sexo varón, edad menor de 37 años y presencia de lesiones cervicales. NR: prueba no realizada. *Solo una RM craneal.

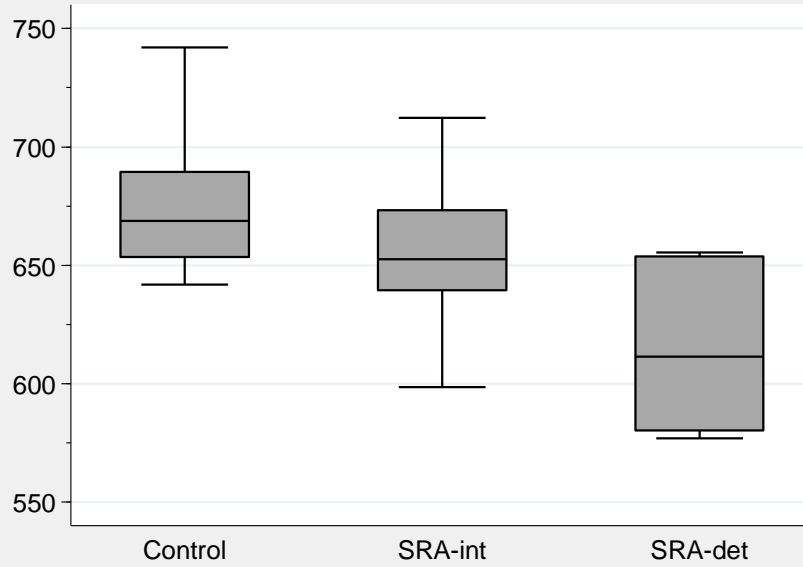
12.2. ANEXO II: Representación gráfica de las diferencias volumétricas entre grupos

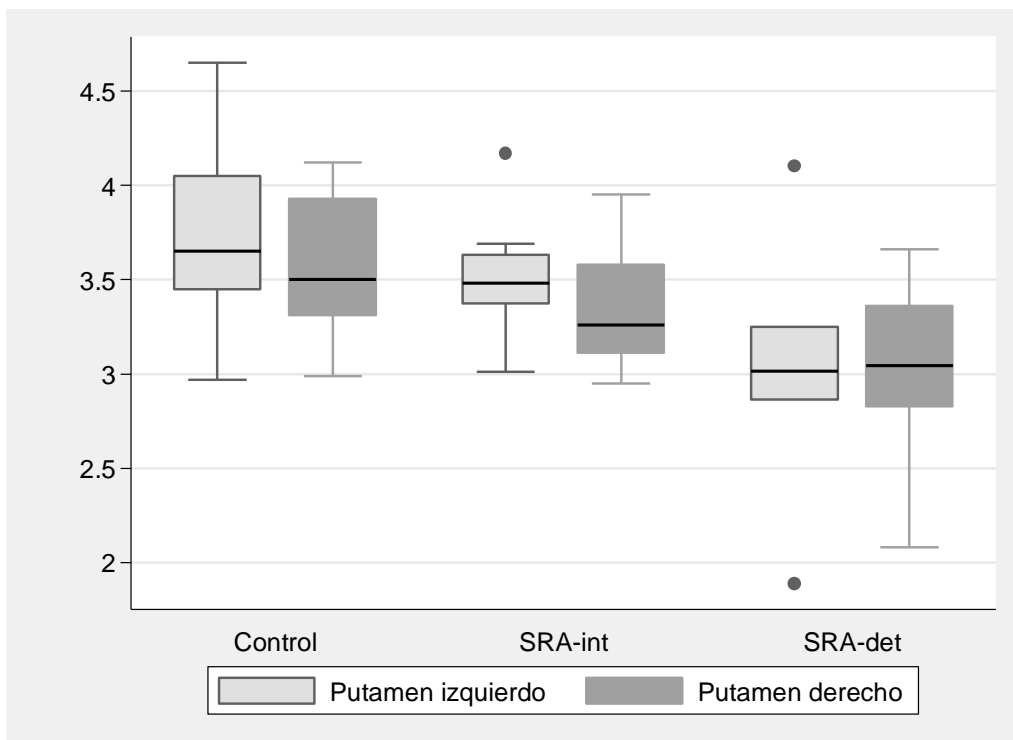
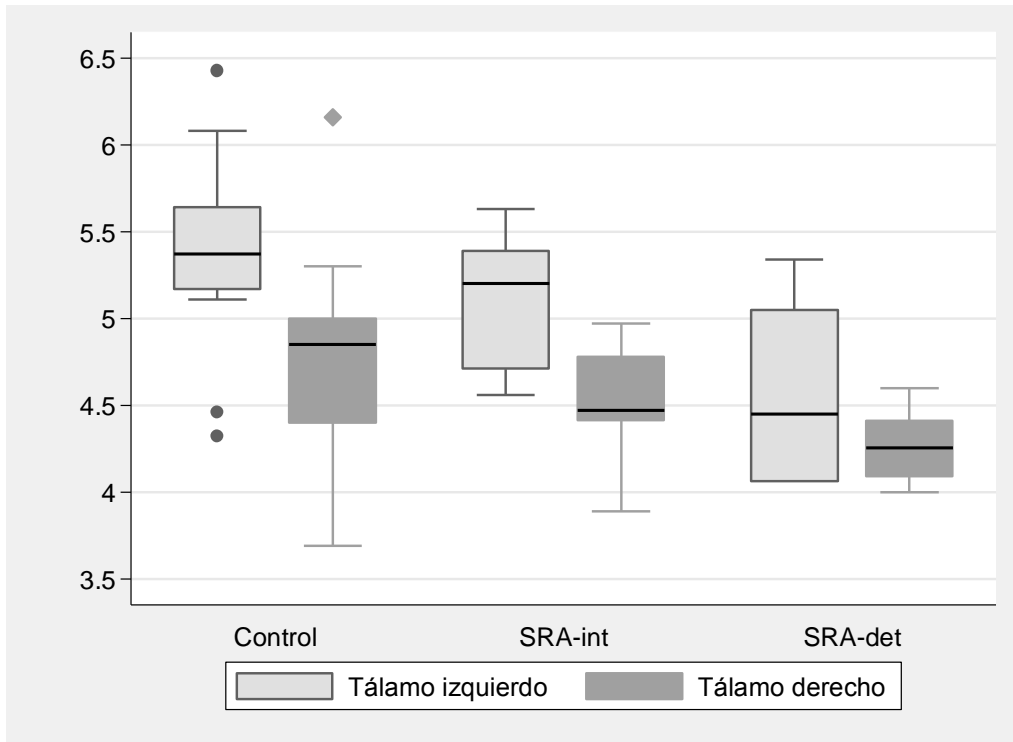


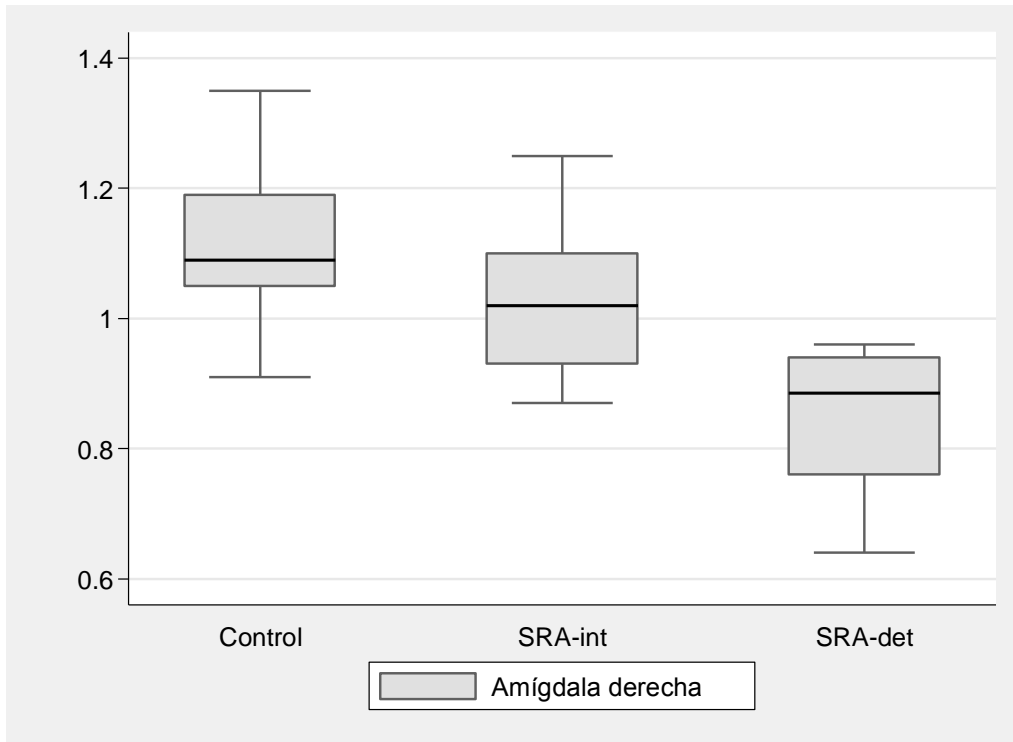
VOLUMEN SUSTANCIA GRIS NORMALIZADO



VOLUMEN CORTICAL NORMALIZADO







12.3. ANEXO III: Correlaciones estadísticamente significativas entre tests neuropsicológicos y medidas volumétricas en el grupo de SRA.

Test neuropsicológico	Medida	ρ	p
SRT- Almacén a largo plazo	VLSB	-0.49	0.048
SRT- Consistencia del recuerdo	VLSB	-0.7	0.002
SRT- Recuerdo diferido	VLSB	-0.7	0.002
	VCTN	0.75	<0.001
	VSBN	0.6	0.01
	VSGN	0.63	0.007
	VCoN	0.64	0.006
	Tálamo izquierdo	0.56	0.02
	Tálamo derecho	0.57	0.02
	Caudado izquierdo	0.53	0.03
SDMT	VCTN	0.52	0.03
FAS	Putamen izquierdo	0.55	0.02
	Pálido derecho	0.51	0.04
	Hipocampo izquierdo	0.53	0.03
	Amígdala izquierda	0.57	0.02
WLG	Amígdala derecha	0.55	0.02
T. Stroop	Putamen izquierdo	0.54	0.03
	Hipocampo izquierdo	0.62	0.008
Z Score global	VLSB	-0.53	0.03
	VCTN	0.52	0.03
	VSBN	0.51	0.04
	Hipocampo izquierdo	0.51	0.04

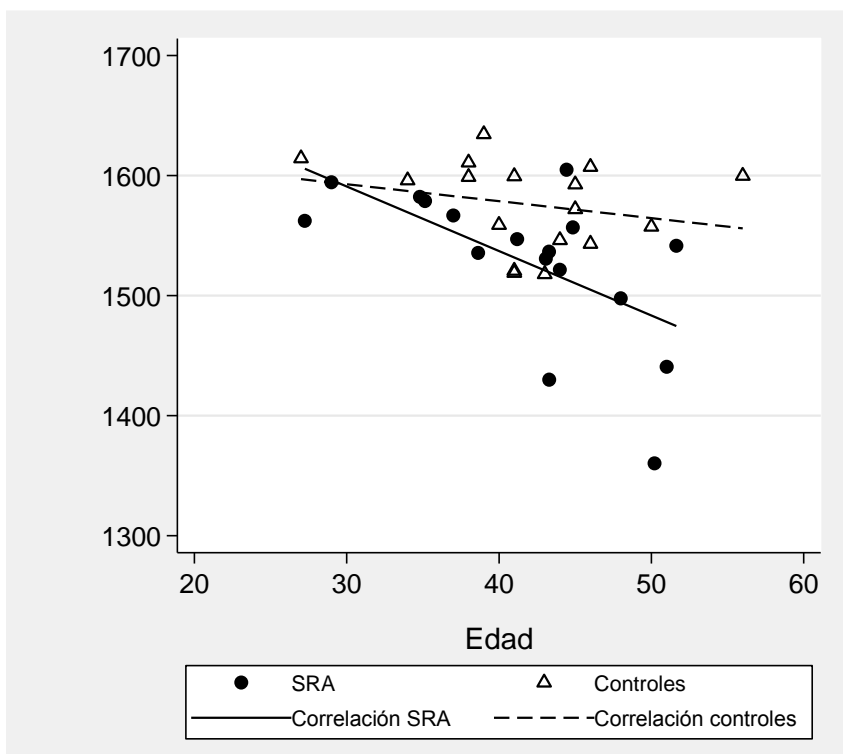
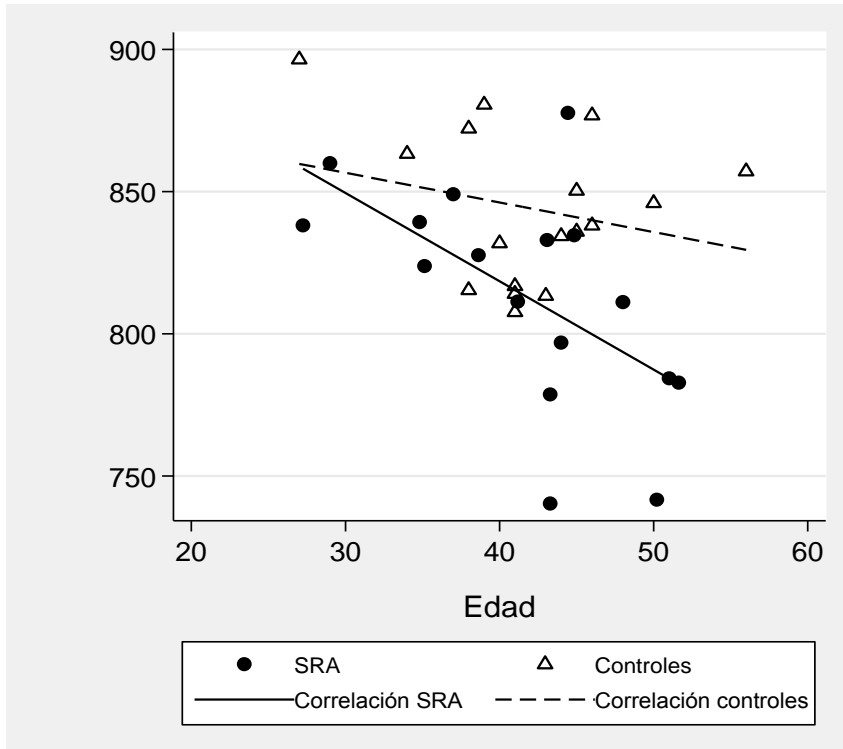
ρ : Coeficiente de correlación de Spearman. Ninguna medida volumétrica se correlacionó de forma significativa con los resultados del SPART-T, SPART-D ni PASAT-3. Los valores p se muestran sin corrección. Todas las correlaciones perdían la significación tras corrección de Bonferroni.

12.4. ANEXO IV: Correlaciones estadísticamente significativas entre tests neuropsicológicos y EC medio por lóbulos cerebrales en el grupo de SRA.

Test neuropsicológico	Espesor cortical	ρ	p
SRT- Almacén a largo plazo	Frontal derecho // izquierdo	0.63 // 0.65	0.007 // 0.005
	Parietal derecho // izquierdo	0.59 // 0.59	0.01 // 0.01
	Temporal derecho	0.5	0.04
	Occipital derecho // izquierdo	0.52 // 0.52	0.03 // 0.03
	Cingulado derecho	0.58	0.01
	Insula derecha	0.59	0.01
SRT- Consistencia del recuerdo	Frontal derecho // izquierdo	0.52 // 0.59	0.034 // 0.01
	Parietal derecho // izquierdo	0.62 // 0.58	0.008 // 0.02
	Temporal derecho	0.51	0.04
	Cingulado derecho	0.62	0.009
	Insula derecha	0.54	0.03
SRT- Recuerdo diferido	Frontal derecho // izquierdo	0.72 // 0.72	0.001 // 0.001
	Parietal derecho // izquierdo	0.74 // 0.71	<0.001**//0.001
	Temporal derecho // izquierdo	0.52 // 0.57	0.03 // 0.02
	Occipital derecho // izquierdo	0.51 // 0.52	0.03 // 0.03
	Cingulado derecho // izquierdo	0.68 // 0.52	0.003 // 0.03
	Insula derecha	0.62	0.009
SDMT	Parietal derecho // izquierdo	0.52 // 0.48	0.03 // 0.05
T. Stroop	Parietal derecho // izquierdo	0.53 // 0.49	0.03 // 0.047
	Cingulado derecho	0.61	0.01
	Insula derecha	0.55	0.02
Z-score global	Frontal derecho // izquierdo	0.51 // 0.58	0.04 // 0.01
	Parietal derecho // izquierdo	0.64 // 0.61	0.005 // 0.009
	Cingulado derecho	0.52	0.03

ρ : Coeficiente de correlación de Spearman. Ninguna medida de EC se correlacionó de forma significativa con los resultados del SPART-T, SPART-D, PASAT-3, FAS y WLG. Los valores p se muestran sin corrección. Todas las correlaciones perdían la significación tras corrección de Bonferroni, salvo la correlación entre el recuerdo diferido del SRT y el EC parietal derecho ($p_c=0.048$ **).

12.5. ANEXO V: Correlación entre edad y volúmenes de SG y cortical normalizados entre los grupos SRA y controles.



13. BIBLIOGRAFÍA

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

Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., & De Stefano, N. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(1), 89–93.

Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Battaglini, M., Bartolozzi, M. L., Stromillo, M. L., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., & De Stefano, N. (2007). Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 64(8), 1157–1161.

Amato, M. P., Hakiki, B., Goretti, B., Rossi, F., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Roscio, M., Ghezzi, A., Guidi, L., Bartolozzi, M. L., Portaccio, E., De Stefano, N., & Italian RIS/MS Study Group (2012). Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*, 78(5), 309–314.

Amato, M. P., Razzolini, L., Goretti, B., Stromillo, M. L., Rossi, F., Giorgio, A., Hakiki, B., Giannini, M., Pastò, L., Portaccio, E., & De Stefano, N. (2013). Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 80(19), 1728–1733.

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.

Arrambide, G., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tur, C., Castelló, J., Río, J., Vidal-Jordana, A., Galán, I., Rodríguez-Acevedo, B., Midaglia, L., Nos, C., Mulero, P., Arévalo, M. J., Comabella, M., Huerga, E., Auger, C., Montalban, X., & Tintore, M. (2018). Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(3), 301–312.

Audoin, B., Au Duong, M. V., Ranjeva, J. P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., & Cozzone, P. J. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 24(3), 216–228.

Azevedo, C. J., Overton, E., Khadka, S., Buckley, J., Liu, S., Sampat, M., Kantarci, O., Lebrun Frenay, C., Siva, A., Okuda, D. T., & Pelletier, D. (2015). Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2(3), e102.

Badia, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M., & Segura, A. (1999). La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Medicina clinica*, 112 Suppl 1, 79–85.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C. H., Comi, G., Adèr, H. J., Losseff, N., & Valk, J. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 120 (Pt 11), 2059–2069.

Bártulos Iglesias, M., Marzo Sola, M. E., Estrella Ruiz, L. A., & Bravo Anguiano, Y. (2015). Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja [Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 30(9), 552–560.

Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 259(1), 139–146.

Beck, R. W., Trobe, J. D., Moke, P. S., Gal, R. L., Xing, D., Bhatti, M. T., Brodsky, M. C., Buckley, E. G., Chrousos, G. A., Corbett, J., Eggenberger, E., Goodwin, J. A., Katz, B., Kaufman, D. I., Keltner, J. L., Kupersmith, M. J., Miller, N. R., Nazarian, S., Orengo-Nania, S., Savino, P. J., ... Optic Neuritis Study Group (2003). High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 121(7), 944–949.

Benedict, R. H., Priore, R. L., Miller, C., Munschauer, F., & Jacobs, L. (2001). Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 13(1), 70–76.

Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of neurology*, 61(2), 226–230.

Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006a). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(4), 549–558.

Benedict, R. H., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Zivadinov, R. (2006b). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 63(9), 1301–1306.

Benedict, R. H., Morrow, S. A., Weinstock Guttman, B., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 16(5), 829–835.

Benito-León, J., Martínez-Martín, P., Frades, B., Martínez-Ginés, M. L., de Andrés, C., Meca-Lallana, J. E., Antigüedad, A. R., Huete-Antón, B., Rodríguez-García, E., & Ruiz-Martínez, J. (2007). Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(5), 645–651.

Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Dolezal, O., Seidl, Z. K., Vaneckova, M., Krasensky, J., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2012). Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 33(8), 1573–1578.

Bergsland, N., Laganà, M. M., Tavazzi, E., Caffini, M., Tortorella, P., Baglio, F., Baselli, G., & Rovaris, M. (2015). Corticospinal tract integrity is related to primary motor cortex thinning in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(14), 1771–1780.

Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2016). Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(10), 1327–1336.

Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2017). Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *NeuroImage. Clinical*, 17, 444–451.

Biseco, A., Stamenova, S., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Sacco, R., Docimo, R., Esposito, S., Cirillo, M., Esposito, F., Bonavita, S., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2018). Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain imaging and behavior*, 12(1), 20–28.

Bishop, C. A., Newbould, R. D., Lee, J. S., Honeyfield, L., Quest, R., Colasanti, A., Ali, R., Mattoscio, M., Cortese, A., Nicholas, R., Matthews, P. M., Muraro, P. A., & Waldman, A. D. (2016). Analysis of ageing-associated grey matter volume in patients with multiple sclerosis shows excess atrophy in subcortical regions. *NeuroImage. Clinical*, 13, 9–15.

Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D., & Mørk, S. J. (2003). Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 62(7), 723–732.

Bodini, B., Khaleeli, Z., Cercignani, M., Miller, D. H., Thompson, A. J., & Ciccarelli, O. (2009). Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Human brain mapping*, 30(9), 2852–2861.

Bonavita, S., Gallo, A., Sacco, R., Corte, M. D., Biseco, A., Docimo, R., Lavorgna, L., Corbo, D., Costanzo, A. D., Tortora, F., Cirillo, M., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2011). Distributed

changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(4), 411–422.

Borghi, M., Cavallo, M., Carletto, S., Ostacoli, L., Zuffranieri, M., Picci, R. L., Scavelli, F., Johnston, H., Furlan, P. M., Bertolotto, A., & Malucchi, S. (2013). Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PLoS one*, 8(7), e69820.

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. *The New England journal of medicine*, 346(3), 158–164.

Brink, B. P., Veerhuis, R., Breij, E. C., van der Valk, P., Dijkstra, C. D., & Bö, L. (2005). The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 64(2), 147–155.

Calabrese, M., Atzori, M., Bernardi, V., Morra, A., Romualdi, C., Rinaldi, L., McAuliffe, M. J., Barachino, L., Perini, P., Fischl, B., Battistin, L., & Gallo, P. (2007). Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *Journal of neurology*, 254(9), 1212–1220.

Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., & Filippi, M. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66(9), 1144–1150.

Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Romualdi, C., Rinaldi, L., Perini, P., & Gallo, P. (2010). Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 74(4), 321–328.

Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., Perini, P., & Gallo, P. (2011). The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 77(3), 257–263.

Calabrese, M., Poretto, V., Favaretto, A., Alessio, S., Bernardi, V., Romualdi, C., Rinaldi, F., Perini, P., & Gallo, P. (2012). Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 135(Pt 10), 2952–2961.

Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., & Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate medical journal*, 93(1097), 143–147.

Cantó, E., Tintoré, M., Villar, L. M., Costa, C., Nurtdinov, R., Álvarez-Cermeño, J. C., Arrambide, G., Reverter, F., Deisenhammer, F., Hegen, H., Khademi, M., Olsson, T., Tumani, H., Rodríguez-Martín, E., Piehl, F., Bartos, A., Zimova, D., Kotoucova, J., Kuhle, J., Kappos, L., ... Comabella, M. (2015). Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 4), 918–931.

Carreon-Guarnizo, E., Andreu-Reinon, E., Cerdan-Sanchez, M., Carrasco-Torres, R., Hernandez-Clares, R., Prieto-Valiente, L., Garcia-Escriba, C., Sola-Roca, A., Martinez-Andreu, M. E., Miralles Gonzalez-Conde, M. A., Martin-Fernandez, J. J., & Meca-Lallana, J. E. (2016). Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Revista de neurología*, 62(9), 396–402.

Casquero, P., Villoslada, P., Montalbán, X., & Torrent, M. (2001). Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*, 20(2), 129–133.

Castaigne, P., Lhermitte, F., Escourolle, R., Hauw, J. J., Gray, F., & Lyon-Caen, O. (1981). Les scléroses en plaques asymptomatiques [Asymptomatic multiple sclerosis - 3 cases (author's transl)]. *Revue neurologique*, 137(12), 729–739.

Chard, D. T., Griffin, C. M., Parker, G. J., Kapoor, R., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 125(Pt 2), 327–337.

Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 7(12), 1139–1151.

Clemens, L., & Langdon, D. (2018). How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 26, 183–191.

Cortese, M., Riise, T., Bjørnevik, K., Bhan, A., Farbu, E., Grytten, N., Hogenesch, I., Midgard, R., Smith Simonsen, C., Telstad, W., Ascherio, A., & Myhr, K. M. (2016). Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Annals of neurology*, 80(4), 616–624.

Dalton, C. M., Chard, D. T., Davies, G. R., Miszkiel, K. A., Altmann, D. R., Fernando, K., Plant, G. T., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2004). Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain: a journal of neurology*, 127(Pt 5), 1101–1107.

De Seze, J., & Vermersch, P. (2005). Sequential magnetic resonance imaging follow-up of multiple sclerosis before the clinical phase. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(4), 395–397.

De Stefano, N., Matthews, P. M., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Ghezzi, A., Montanari, E., Cifelli, A., Federico, A., & Smith, S. M. (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, 60(7), 1157–1162.

De Stefano, N., Cocco, E., Lai, M., Battaglini, M., Spissu, A., Marchi, P., Floris, G., Mortilla, M., Stromillo, M. L., Paolillo, A., Federico, A., & Marrosu, M. G. (2006). Imaging brain damage in first-degree relatives of sporadic and familial multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 59(4), 634–639.

De Stefano, N., Stromillo, M. L., Rossi, F., Battaglini, M., Giorgio, A., Portaccio, E., Hakiki, B., Malentacchi, G., Gasperini, C., Santangelo, M., Bartolozzi, M. L., Sormani, M. P., Federico, A., & Amato, M. P. (2011). Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PloS one*, 6(4), e19452.

De Stefano, N., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Battaglini, M., Baldini, M., Portaccio, E., Amato, M. P., & Sormani, M. P. (2016). Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(1), 93–99.

De Stefano, N., Giorgio, A., Tintoré, M., Pia Amato, M., Kappos, L., Palace, J., Yousry, T., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., Enzinger, C., Frederiksen, J., Filippi, M., Vrenken, H., Rovira, À., & MAGNIMS study group (2018). Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(2), 214–221.

Debernard, L., Melzer, T. R., Alla, S., Eagle, J., Van Stockum, S., Graham, C., Osborne, J. R., Dalrymple-Alford, J. C., Miller, D. H., & Mason, D. F. (2015). Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry research*, 234(3), 352–361.

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980.

Di Filippo, M., Anderson, V. M., Altmann, D. R., Swanton, J. K., Plant, G. T., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2010). Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(2), 204–208.

Diker, S., Has, A. C., Kurne, A., Göçmen, R., Oğuz, K. K., & Karabudak, R. (2016). The association of cognitive impairment with gray matter atrophy and cortical lesion load in clinically isolated syndrome. *Multiple sclerosis and related disorders*, 10, 14–21.

Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., & Auer, D. P. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 1), 239–249.

Dolezal, O., Gabelic, T., Horakova, D., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Seidl, Z., Krasensky, J., Ramasamy, D. P., Vaneckova, M., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2013). Development of gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis is not gender dependent: results of a 5-year follow-up study. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115 Suppl 1, S42–S48.

Duque, P., Ultra-Cucarella, J., Fernandez, O., Sepulcre, J., & Grupo de Estudio de la Bateria Neuropsicologica Breve En la Esclerosis Multiple, G. E. (2017). Bateria neuropsicologica breve en la esclerosis multiple. Baremacion normativa estratificada por edad y nivel educativo. *Revista de neurologia*, 64(3), 97–104.

Eijlers, A., van Geest, Q., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., Barkhof, F., Uitdehaag, B., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. (2018). Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain: a journal of neurology*, 141(9), 2605–2618.

Elkins, J. S., Longstreth, W. T., Jr, Manolio, T. A., Newman, A. B., Bhadelia, R. A., & Johnston, S. C. (2006). Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology*, 67(3), 435–440.

Engel T. (1989). A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 79(5), 428–430.

Eshaghi, A., Wottschel, V., Cortese, R., Calabrese, M., Sahraian, M. A., Thompson, A. J., Alexander, D. C., & Ciccarelli, O. (2016). Gray matter MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis using random forest. *Neurology*, 87(23), 2463–2470.

Eshaghi, A., Prados, F., Brownlee, W. J., Altmann, D. R., Tur, C., Cardoso, M. J., De Angelis, F., van de Pavert, S. H., Cawley, N., De Stefano, N., Stromillo, M. L., Battaglini, M., Ruggieri, S., Gasperini, C., Filippi, M., Rocca, M. A., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Vrenken, H., Leurs, C. E., ... MAGNIMS study group (2018a). Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 83(2), 210–222.

Eshaghi, A., Marinescu, R. V., Young, A. L., Firth, N. C., Prados, F., Jorge Cardoso, M., Tur, C., De Angelis, F., Cawley, N., Brownlee, W. J., De Stefano, N., Laura Stromillo, M., Battaglini, M., Ruggieri, S., Gasperini, C., Filippi, M., Rocca, M. A., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Geurts, J., ... Ciccarelli, O. (2018b). Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 141(6), 1665–1677.

EuroQol Group (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16(3), 199–208.

Faivre, A., Robinet, E., Guye, M., Rousseau, C., Maarouf, A., Le Troter, A., Zaaraoui, W., Rico, A., Crespy, L., Soulier, E., Confort-Gouny, S., Pelletier, J., Achard, S., Ranjeva, J. P., & Audoin, B. (2016). Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 22(13), 1695–1708.

Feinstein, A., Lapshin, H., O'Connor, P., & Lanctôt, K. L. (2013). Sub-threshold cognitive impairment in multiple sclerosis: the association with cognitive reserve. *Journal of neurology*, 260(9), 2256–2261.

Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J. C., Alonso, A., Bustamante, R., Tamayo, J. A., Romero, F., Bravo, M., Luque, G., García, L., Sanchís, G., San Roman, C., Romero, M., Papais-Alvarenga, M., & de Ramon, E. (2012). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 18(3), 372–376.

Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, F., Sormani, M. P., Iannucci, G., & Comi, G. (2000). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 68(2), 157–161.

Filippi, M., Rovaris, M., Inglese, M., Barkhof, F., De Stefano, N., Smith, S., & Comi, G. (2004). Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 364(9444), 1489–1496.

Filippi, M., Preziosa, P., Meani, A., Ciccarelli, O., Mesaros, S., Rovira, A., Frederiksen, J., Enzinger, C., Barkhof, F., Gasperini, C., Brownlee, W., Drulovic, J., Montalban, X., Cramer, S. P., Pichler, A., Hagens, M., Ruggieri, S., Martinelli, V., Miszkiel, K., Tintorè, M., ... Rocca, M. A. (2018). Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 133–142.

Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1), 70–80.

Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355.

Fisher, E., Lee, J. C., Nakamura, K., & Rudick, R. A. (2008). Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Annals of neurology*, 64(3), 255–265.

Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 21(1), 9–14.

Fisk, J. D., & Doble, S. E. (2002). Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 11(3), 263–272.

Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2008a). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 131(Pt 3), 808–817.

Fisniku, L. K., Chard, D. T., Jackson, J. S., Anderson, V. M., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2008b). Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 64(3), 247–254.

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. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 11(1), 45–50.

Forslin, Y., Granberg, T., Jumah, A. A., Shams, S., Aspelin, P., Kristoffersen-Wiberg, M., Martola, J., & Fredrikson, S. (2016). Incidence of Radiologically Isolated Syndrome: A Population-Based Study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 37(6), 1017–1022.

Fuchs, T. A., Benedict, R., Bartnik, A., Choudhery, S., Li, X., Mallory, M., Oship, D., Yasin, F., Ashton, K., Jakimovski, D., Bergsland, N., Ramasamy, D. P., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., & Dwyer, M. G. (2019). Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 40(18), 5231–5241.

Gaetani, L., Salvadori, N., Lisetti, V., Eusebi, P., Mancini, A., Gentili, L., Borrelli, A., Portaccio, E., Sarchielli, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Parnetti, L., Calabresi, P., & Di Filippo, M. (2019). Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 266(9), 2157–2163.

Gabelic, T., Ramasamy, D. P., Weinstock-Guttman, B., Hagemeyer, J., Kennedy, C., Melia, R., Hojnacki, D., Ramanathan, M., & Zivadinov, R. (2014). Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 35(1), 106–112.

Geurts, J. J., Bö, L., Roosendaal, S. D., Hazes, T., Daniëls, R., Barkhof, F., Witter, M. P., Huitinga, I., & van der Valk, P. (2007). Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(9), 819–827.

Geurts, J. J., Calabrese, M., Fisher, E., & Rudick, R. A. (2012). Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1082–1092.

Gilbert, J. J., & Sadler, M. (1983). Unsuspected multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 40(9), 533–536.

Giorgio, A., Stromillo, M. L., Rossi, F., Battaglini, M., Hakiki, B., Portaccio, E., Federico, A., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2011). Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 77(21), 1896–1899.

Giorgio, A., Stromillo, M. L., De Leucio, A., Rossi, F., Brandes, I., Hakiki, B., Portaccio, E., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2015). Appraisal of brain connectivity in radiologically isolated syndrome by modeling imaging measures. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(2), 550–558.

Gobbi, C., Rocca, M. A., Riccitelli, G., Pagani, E., Messina, R., Preziosa, P., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2014). Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(2), 192–201.

Granberg, T., Martola, J., Kristoffersen-Wiberg, M., Aspelin, P., & Fredrikson, S. (2013). Radiologically isolated syndrome--incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(3), 271–280.

Habib, C. A., Liu, M., Bawany, N., Garbern, J., Krumbein, I., Mentzel, H. J., Reichenbach, J., Magnano, C., Zivadinov, R., & Haacke, E. M. (2012). Assessing abnormal iron content in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis versus healthy controls. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 33(2), 252–258.

Haider, L., Simeonidou, C., Steinberger, G., Hametner, S., Grigoriadis, N., Deretzi, G., Kovacs, G. G., Kutzelnigg, A., Lassmann, H., & Frischer, J. M. (2014). Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(12), 1386–1395.

Håkansson, I., Tisell, A., Cassel, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Lundberg, P., Dahle, C., Vrethem, M., & Ernerudh, J. (2017). Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 24(5), 703–712.

Hakiki, B., Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., & Amato, M. P. (2008). 'Subclinical MS': follow-up of four cases. *European journal of neurology*, 15(8), 858–861.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56–62.

Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., Maguire, P., Rosas, D., Makris, N., Dale, A., Dickerson, B., & Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, 32(1), 180–194.

Hawellek, D. J., Hipp, J. F., Lewis, C. M., Corbetta, M., & Engel, A. K. (2011). Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(47), 19066–19071.

Henry, R. G., Shieh, M., Okuda, D. T., Evangelista, A., Gorno-Tempini, M. L., & Pelletier, D. (2008). Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(11), 1236–1244.

Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 20(1), 1–7.

Hinsinger, G., Galéotti, N., Nabholz, N., Urbach, S., Rigau, V., Demattei, C., Lehmann, S., Camu, W., Labauge, P., Castelnovo, G., Brassat, D., Loussouarn, D., Salou, M., Laplaud, D., Casez, O., Bockaert, J., Marin, P., & Thouvenot, E. (2015). Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(10), 1251–1261.

Hoogs, M., Kaur, S., Smerbeck, A., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2011). Cognition and physical disability in predicting health-related quality of life in multiple sclerosis. *International journal of MS care*, 13(2), 57–63.

Horakova, D., Dwyer, M. G., Havrdova, E., Cox, J. L., Dolezal, O., Bergsland, N., Rimes, B., Seidl, Z., Vaneckova, M., & Zivadinov, R. (2009). Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *Journal of the neurological sciences*, 282(1-2), 112–119.

Huber, S. J., Bornstein, R. A., Rammohan, K. W., Christy, J. A., Chakeres, D. W., & McGhee, R. B. (1992). Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 4(2), 152–158.

Hulst, H. E., Steenwijk, M. D., Versteeg, A., Pouwels, P. J., Vrenken, H., Uitdehaag, B. M., Polman, C. H., Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2013). Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*, 80(11), 1025–1032.

Hyun, J. W., Park, G., Kwak, K., Jo, H. J., Joung, A., Kim, J. H., Lee, S. H., Kim, S., Lee, J. M., Kim, S. H., & Kim, H. J. (2017). Deep gray matter atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 24(2), 437–445.

Inglese, M., Liu, S., Babb, J. S., Mannon, L. J., Grossman, R. I., & Gonen, O. (2004). Three-dimensional proton spectroscopy of deep gray matter nuclei in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 63(1), 170–172.

Jacobsen, C., Hagemeyer, J., Myhr, K. M., Nyland, H., Lode, K., Bergsland, N., Ramasamy, D. P., Dalaker, T. O., Larsen, J. P., Farbu, E., & Zivadinov, R. (2014). Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(10), 1109–1115.

Jakimovski, D., Zivadinov, R., Ramanathan, M., Hagemeyer, J., Weinstock-Guttman, B., Tomic, D., Kropshofer, H., Fuchs, T. A., Barro, C., Leppert, D., Yaldizli, Ö., Kuhle, J., & Benedict, R. H. (2019). Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458519881428. Advance online publication.

Johnen, A., Bürkner, P. C., Landmeyer, N. C., Ambrosius, B., Calabrese, P., Motte, J., Hessler, N., Antony, G., König, I. R., Klotz, L., Hoshi, M. M., Aly, L., Groppa, S., Luessi, F., Paul, F., Tackenberg, B., Bergh, F. T., Kümpfel, T., Tumani, H., Stangel, M., ... German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS) (2019). Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). *Journal of neurology*, 266(2), 386–397.

Kalatha, T., Arnaoutoglou, M., Koukoulidis, T., Hatzifilippou, E., Bouras, E., Baloyannis, S., & Koutsouraki, E. (2019). Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis?. *The Journal of international medical research*, 47(5), 2187–2198.

Khalil, M., Langkammer, C., Ropele, S., Petrovic, K., Wallner-Blazek, M., Loitfelder, M., Jehna, M., Bachmaier, G., Schmidt, R., Enzinger, C., Fuchs, S., & Fazekas, F. (2011). Determinants of brain iron in multiple sclerosis: a quantitative 3T MRI study. *Neurology*, 77(18), 1691–1697.

Koini, M., Filippi, M., Rocca, M. A., Yousry, T., Ciccarelli, O., Tedeschi, G., Gallo, A., Ropele, S., Valsasina, P., Riccitelli, G., Damjanovic, D., Muhlert, N., Mancini, L., Fazekas, F., Enzinger, C., & MAGNIMS fMRI Study Group (2016). Correlates of Executive Functions in Multiple Sclerosis Based on Structural and Functional MR Imaging: Insights from a Multicenter Study. *Radiology*, 280(3), 869–879.

Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., Schmidbauer, M., Parisi, J. E., & Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 11), 2705–2712.

Kutzelnigg, A., & Lassmann, H. (2006). Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits?. *Journal of the neurological sciences*, 245(1-2), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.09.021>

Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W. C., Williams, S. C., van der Kouwe, A. J., Salat, D. H., Dale, A. M., & Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 60(9), 878–888.

Labiano-Fontcuberta, A., Aladro, Y., Martínez-Ginés, M. L., Ayuso, L., Mitchell, A. J., Puertas, V., Cerezo, M., Higuera, Y., & Benito-León, J. (2015). Psychiatric disturbances in radiologically isolated syndrome. *Journal of psychiatric research*, 68, 309–315.

Labiano-Fontcuberta, A., Martínez-Ginés, M. L., Aladro, Y., Ayuso, L., Mitchell, A. J., Puertas-Martín, V., Cerezo, M., Higuera, Y., & Benito-León, J. (2016a). A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(2), 250–253.

Labiano-Fontcuberta, A., Mato-Abad, V., Álvarez-Linera, J., Hernández-Tamames, J. A., Martínez-Ginés, M. L., Aladro, Y., Ayuso, L., Domingo-Santos, Á., & Benito-León, J. (2016b). Gray Matter Involvement in Radiologically Isolated Syndrome. *Medicine*, 95(13), e3208.

Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H. P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–898.

Lebrun, C., Bensa, C., Debouverie, M., Wiertlevski, S., Brassat, D., de Seze, J., Rumbach, L., Pelletier, J., Labauge, P., Brochet, B., Tourbah, A., Clavelou, P., & Club Francophone de la Sclérose en Plaques (2009). Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Archives of neurology*, 66(7), 841–846.

Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., de Seze, J., & CFSEP (2010). Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(8), 919–925.

Lebrun, C., Cohen, M., Clavelou, P., & SFSEP (2016). Evaluation of quality of life and fatigue in radiologically isolated syndrome. *Revue neurologique*, 172(6-7), 392–395.

Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Cara-Dallière C, Louapre C, Durand-Dubief F, et al. (2019). Radiologically isolated syndrome: a 10-year follow-up study to identify factors predicting a clinical event. 35^o Congreso ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), Estocolmo (Suecia).

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 1), 12–32.

Lerdal, A., Celius, E. G., Krupp, L., & Dahl, A. A. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 14(12), 1338–1343.

Liu, S., Kullnat, J., Bourdette, D., Simon, J., Kraemer, D. F., Murchison, C., & Hamilton, B. E. (2013). Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(8), 1101–1105.

Loitfelder, M., Fazekas, F., Petrovic, K., Fuchs, S., Ropele, S., Wallner-Blazek, M., Jehna, M., Aspeck, E., Khalil, M., Schmidt, R., Neuper, C., & Enzinger, C. (2011). Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology*, 76(6), 526–533.

Longoni, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2015). Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain structure & function*, 220(1), 435–444.

Lorefice, L., Fenu, G., Trincas, G., Moro, M. F., Frau, J., Coghe, G. C., Cocco, E., Marrosu, M. G., & Carta, M. G. (2015). Progressive multiple sclerosis and mood disorders. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(9), 1625–1631.

Louapre, C., Perlberg, V., García-Lorenzo, D., Urbanski, M., Benali, H., Assouad, R., Galanaud, D., Freeman, L., Bodini, B., Papeix, C., Tourbah, A., Lubetzki, C., Lehericy, S., & Stankoff, B. (2014). Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: an anatomofunctional study. *Human brain mapping*, 35(9), 4706–4717.

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.

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.

Lucchinetti, C. F., Popescu, B. F., Bunyan, R. F., Moll, N. M., Roemer, S. F., Lassmann, H., Brück, W., Parisi, J. E., Scheithauer, B. W., Giannini, C., Weigand, S. D., Mandrekar, J., & Ransohoff, R. M. (2011). Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 365(23), 2188–2197.

Magraner, M. J., Bosca, I., Simó-Castelló, M., García-Martí, G., Alberich-Bayarri, A., Coret, F., Alvarez-Cermeño, J. C., Martí-Bonmatí, L., Villar, L. M., & Casanova, B. (2012). Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology*, 54(1), 5–12.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50(1), 121–127.

McDonnell, G. V., Cabrera-Gomez, J., Calne, D. B., Li, D. K., & Oger, J. (2003). Clinical presentation of primary progressive multiple sclerosis 10 years after the incidental finding of typical magnetic resonance imaging brain lesions: the subclinical stage of primary progressive multiple sclerosis may last 10 years. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(2), 204–209.

Meijer, K. A., Eijlers, A., Douw, L., Uitdehaag, B., Barkhof, F., Geurts, J., & Schoonheim, M. M. (2017). Increased connectivity of hub networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 88(22), 2107–2114.

Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Landi, D., Palmieri, M. G., Moffa, F., Rinaldi, P., Vernieri, F., & Filippi, M. M. (2016). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) in the Italian population. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37(8), 1261–1270.

Milgram, N. W., Siwak-Tapp, C. T., Araujo, J., & Head, E. (2006). Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing research reviews*, 5(3), 354–369.

Mirza, S. S., Portegies, M. L., Wolters, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Tiemeier, H., & Ikram, M. A. (2016). Higher Education Is Associated with a Lower Risk of Dementia after a Stroke or TIA. The Rotterdam Study. *Neuroepidemiology*, 46(2), 120–127.

Modvig, S., Degen, M., Roed, H., Sørensen, T. L., Larsson, H. B., Langkilde, A. R., Frederiksen, J. L., & Sellebjerg, F. (2015). Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(14), 1761–1770.

Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., Oschmann, P., Kaps, M., & Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *NeuroImage*, 30(3), 891–898.

Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., Oschmann, P., Kaps, M., & Vaitl, D. (2007). Distinct mechanisms of altered brain activation in patients with multiple sclerosis. *NeuroImage*, 37(3), 937–946.

Murphy, R., O'Donoghue, S., Counihan, T., McDonald, C., Calabresi, P. A., Ahmed, M. A., Kaplin, A., & Hallahan, B. (2017). Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(8), 697–708.

Narayana, P. A., Govindarajan, K. A., Goel, P., Datta, S., Lincoln, J. A., Cofield, S. S., Cutter, G. R., Lublin, F. D., Wolinsky, J. S., MRI Analysis Center at Houston, & The CombiRx Investigators Group (2013). Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *NeuroImage. Clinical*, 2, 120–131.

Nelson, F., Datta, S., Garcia, N., Rozario, N. L., Perez, F., Cutter, G., Narayana, P. A., & Wolinsky, J. S. (2011). Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(9), 1122–1129.

Nocentini, U., Bozzali, M., Spanò, B., Cercignani, M., Serra, L., Basile, B., Mannu, R., Caltagirone, C., & De Luca, J. (2014). Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain imaging and behavior*, 8(3), 378–386.

Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L., & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800–805.

Okuda, D. T., Mowry, E. M., Cree, B. A., Crabtree, E. C., Goodin, D. S., Waubant, E., & Pelletier, D. (2011). Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 76(8), 686–692.

Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., Keegan, B. M., Donlon, S., Hua, I., Vidal-Jordana, A., Montalban, X., Rovira, A., Tintoré, M., Amato, M. P., Brochet, B., de Seze, J., Brassat, D., Vermersch, P., De Stefano, N., Sormani, M. P., ... Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP) (2014). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*, 9(3), e90509.

Opfer, R., Ostwaldt, A. C., Sormani, M. P., Gocke, C., Walker-Egger, C., Manogaran, P., De Stefano, N., & Schippling, S. (2018). Estimates of age-dependent cutoffs for pathological brain volume loss using SIENA/FSL—a longitudinal brain volumetry study in healthy adults. *Neurobiology of aging*, 65, 1–6.

Orbach, L., Menascu, S., Hoffmann, C., Miron, S., & Achiron, A. (2018). Focal cortical thinning in patients with stable relapsing-remitting multiple sclerosis: cross-sectional-based novel estimation of gray matter kinetics. *Neuroradiology*, 60(2), 179–187.

Ozakbas, S., Cinar, B. P., Özcelik, P., Baser, H., & Kosehasanoğullari, G. (2017). Intrathecal IgM index correlates with a severe disease course in multiple sclerosis: Clinical and MRI results. *Clinical neurology and neurosurgery*, 160, 27–29.

Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Goretti, B., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Brescia Morra, V., Lo Fermo, S., Picconi, O., Luccichenti, G., & COGIMUS Study Group (2009). Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(7), 779–788.

Pérez-Miralles, F., Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., Arrambide, G., Nos, C., Perkal, H., Río, J., Edo, M. C., Horga, A., Castelló, J., Auger, C., Huerga, E., Rovira, A., & Montalban, X. (2013). Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(14), 1878–1886.

Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 23(2), 282–289.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, 58(6), 840–846.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302.

Popescu, V., Klaver, R., Voorn, P., Galis-de Graaf, Y., Knol, D. L., Twisk, J. W., Versteeg, A., Schenk, G. J., Van der Valk, P., Barkhof, F., De Vries, H. E., Vrenken, H., & Geurts, J. J. (2015). What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis?. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(10), 1280–1290.

Popescu, V., Schoonheim, M. M., Versteeg, A., Chaturvedi, N., Jonker, M., Xavier de Menezes, R., Gallindo Garre, F., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., & Vrenken, H. (2016). Grey Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Interpretation Depends on Choice of Analysis Method. *PLoS one*, 11(1), e0143942.

Portaccio, E., Stromillo, M. L., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Battaglini, M., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Sorbi, S., Federico, A., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2009).

Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*, 73(7), 498–503.

Pravatà, E., Rocca, M. A., Valsasina, P., Riccitelli, G. C., Gobbi, C., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2017). Gray matter trophism, cognitive impairment, and depression in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(14), 1864–1874.

Prinster, A., Quarantelli, M., Lanzillo, R., Orefice, G., Vacca, G., Carotenuto, B., Alfano, B., Brunetti, A., Morra, V. B., & Salvatore, M. (2010). A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing-- remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(1), 45–54.

Quintana, E., Coll, C., Salavedra-Pont, J., Muñoz-San Martín, M., Robles-Cedeño, R., Tomàs-Roig, J., Buxó, M., Matute-Blanch, C., Villar, L. M., Montalban, X., Comabella, M., Perkal, H., Gich, J., & Ramió-Torrentà, L. (2018). Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. *European journal of neurology*, 25(9), 1189–1191.

Ramasamy, D. P., Benedict, R. H., Cox, J. L., Fritz, D., Abdelrahman, N., Hussein, S., Minagar, A., Dwyer, M. G., & Zivadinov, R. (2009). Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *Journal of the neurological sciences*, 282(1-2), 47–54.

Ramos-Brieva, J. A., & Cordero Villafáfila, A. (1986). Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas luso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines*, 14(4), 324–334.

Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 161–166.

Rao, S.M., & the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990) A manual for brief repeatable battery of the neuropsychological tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI.

Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685–691.

Riccitelli, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Rodegher, M. E., Rossi, P., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2011). Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Human brain mapping*, 32(10), 1535–1543.

Rocca, M. A., Valsasina, P., Absinta, M., Riccitelli, G., Rodegher, M. E., Misci, P., Rossi, P., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2010). Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*, 74(16), 1252–1259.

Rocca, M. A., Valsasina, P., Hulst, H. E., Abdel-Aziz, K., Enzinger, C., Gallo, A., Pareto, D., Riccitelli, G., Muhlert, N., Ciccarelli, O., Barkhof, F., Fazekas, F., Tedeschi, G., Arévalo, M. J., Filippi, M., & MAGNIMS fMRI Study Group (2014). Functional correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A multicenter fMRI Study. *Human brain mapping*, 35(12), 5799–5814.

Rocca, M. A., Preziosa, P., Mesaros, S., Pagani, E., Dackovic, J., Stosic-Opincal, T., Drulovic, J., & Filippi, M. (2016). Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology*, 278(3), 841–853.

Rocca, M. A., Riccitelli, G. C., Meani, A., Pagani, E., Del Sette, P., Martinelli, V., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2019). Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: A 2-year longitudinal study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(3), 372–381.

Rojas, J. I., Patrucco, L., Míguez, J., Besada, C., & Cristiano, E. (2015). Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 25(1), 68–71.

Rojas, J. I., Patrucco, L., Miguez, J., & Cristiano, E. (2016). Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 74(3), 235–243.

Roosendaal, S. D., Bendfeldt, K., Vrenken, H., Polman, C. H., Borgwardt, S., Radue, E. W., Kappos, L., Pelletier, D., Hauser, S. L., Matthews, P. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2011). Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(9), 1098–1106.

Rouillard, M., Audiffren, M., Albinet, C., Ali Bahri, M., Garraux, G., & Collette, F. (2017). Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 39(2), 142–162.

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.

Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1258–1267.

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.

Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schönfeld, M. A., Busa, E., Bodammer, N., Heinze, H. J., & Dale, A. (2003). Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 8), 1734–1744.

Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 14(7), 721–730.

Salzman, C. D., & Fusi, S. (2010). Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annual review of neuroscience*, 33, 173–202.

Sandi, D., Biernacki, T., Szekeres, D., Füvesi, J., Kincses, Z. T., Rózsa, C., Mátyás, K., Kása, K., Matolcsi, J., Zboznovits, D., Burány, Z., Langane, É., Vécsei, L., & Bencsik, K. (2017). Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Multiple sclerosis and related disorders*, 17, 57–62.

Sastre-Garriga, J., Ingle, G. T., Chard, D. T., Ramió-Torrentà, L., McLean, M. A., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2005a). Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 62(4), 569–573.

Sastre-Garriga, J., Ingle, G. T., Chard, D. T., Cercignani, M., Ramió-Torrentà, L., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2005b). Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 6), 1454–1460.

Schippling, S., Ostwaldt, A. C., Suppa, P., Spies, L., Manogaran, P., Gocke, C., Huppertz, H. J., & Opfer, R. (2017). Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. *Journal of neurology*, 264(3), 520–528.

Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förschler, A., Berthele, A., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V. J., Zimmer, C., Hemmer, B., & Mühlau, M. (2012). An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*, 59(4), 3774–3783.

Schmierer, K., Parkes, H. G., So, P. W., An, S. F., Brandner, S., Ordidge, R. J., Yousry, T. A., & Miller, D. H. (2010). High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 3), 858–867.

Schoonheim, M. M., Popescu, V., Rueda Lopes, F. C., Wiebenga, O. T., Vrenken, H., Douw, L., Polman, C. H., Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2012). Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(17), 1754–1761.

Schoonheim, M. M., Hulst, H. E., Brandt, R. B., Strik, M., Wink, A. M., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2015a). Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(8), 776–783.

Schoonheim, M. M., Meijer, K. A., & Geurts, J. J. (2015b). Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 6, 82.

Sicotte, N. L., Kern, K. C., Giesser, B. S., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., Wang, H., & Bookheimer, S. Y. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 4), 1134–1141.

Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., & De Stefano, N. (2002). Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*, 17(1), 479–489.

Steenwijk, M. D., Daams, M., Pouwels, P. J., Balk, L. J., Tewarie, P. K., Killestein, J., Uitdehaag, B. M., Geurts, J. J., Barkhof, F., & Vrenken, H. (2014). What explains gray matter atrophy in long-standing multiple sclerosis?. *Radiology*, 272(3), 832–842.

Steenwijk, M. D., Daams, M., Pouwels, P. J., J Balk, L., Tewarie, P. K., Geurts, J. J., Barkhof, F., & Vrenken, H. (2015). Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 36(5), 1796–1807.

Steenwijk, M. D., Geurts, J. J., Daams, M., Tijms, B. M., Wink, A. M., Balk, L. J., Tewarie, P. K., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., Vrenken, H., & Pouwels, P. J. (2016). Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain : a journal of neurology*, 139(Pt 1), 115–126.

Steenwijk, M. D., Amiri, H., Schoonheim, M. M., de Sitter, A., Barkhof, F., Pouwels, P., & Vrenken, H. (2017). Agreement of MSmetrix with established methods for measuring cross-sectional and longitudinal brain atrophy. *NeuroImage. Clinical*, 15, 843–853.

Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve?. *Neurology*, 53(9), 1942–1947.

Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 11(11), 1006–1012.

Stromillo, M. L., Giorgio, A., Rossi, F., Battaglini, M., Hakiki, B., Malentacchi, G., Santangelo, M., Gasperini, C., Bartolozzi, M. L., Portaccio, E., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2013). Brain metabolic changes suggestive of axonal damage in radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 80(23), 2090–2094.

Stroop, J.R. (1935). Studies of Interferencies in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662.

Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Wylie, G., & Deluca, J. (2009). Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(4), 606–612.

Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Deluca, J., & Chiaravalloti, N. (2010a). Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 2), 362–374.

Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010b). Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), 1942–1945.

Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Gonnella, A., Chiaravalloti, N., & Deluca, J. (2010c). Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(16), 1428–1431.

Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 80(24), 2186–2193.

Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., DeLuca, J., & Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, 82(20), 1776–1783.

Swanton, J. K., Fernando, K., Dalton, C. M., Miszkiel, K. A., Thompson, A. J., Plant, G. T., & Miller, D. H. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(7), 830–833.

Swanton, J. K., Rovira, A., Tintore, M., Altmann, D. R., Barkhof, F., Filippi, M., Huerga, E., Miszkiel, K. A., Plant, G. T., Polman, C., Rovaris, M., Thompson, A. J., Montalban, X., & Miller, D. H. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet. Neurology*, 6(8), 677–686.

Sweet, L. H., Rao, S. M., Primeau, M., Durgerian, S., & Cohen, R. A. (2006). Functional magnetic resonance imaging response to increased verbal working memory demands among patients with multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 27(1), 28–36.

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.

Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain; 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. New York, N.Y.: Thieme Medical Publishers.

Tedeschi, G., Lavorgna, L., Russo, P., Prinster, A., Dinacci, D., Savettieri, G., Quattrone, A., Livrea, P., Messina, C., Reggio, A., Bresciamorra, V., Orefice, G., Paciello, M., Brunetti, A., Coniglio, G., Bonavita, S., Di Costanzo, A., Bellacosa, A., Valentino, P., Quarantelli, M., ... Alfano, B. (2005). Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 65(2), 280–285.

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173.

Tiberio, M., Chard, D. T., Altmann, D. R., Davies, G., Griffin, C. M., Rashid, W., Sastre-Garriga, J., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2005). Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology*, 64(6), 1001–1007.

Tienari, P. J., Salonen, O., Wikström, J., Valanne, L., & Palo, J. (1992). Familial multiple sclerosis: MRI findings in clinically affected and unaffected siblings. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(10), 883–886.

Tillema, J. M., Hulst, H. E., Rocca, M. A., Vrenken, H., Steenwijk, M. D., Damjanovic, D., Enzinger, C., Ropele, S., Tedeschi, G., Gallo, A., Ciccarelli, O., Rovira, A., Montalban, X., de Stefano, N., Stromillo, M. L., Filippi, M., Barkhof, F., & MAGNIMS Study Group (2016). Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: A multicenter study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(7), 901–909.

Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. J., Rio, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., Borrás, C., Grivé, E., Capellades, J., & Montalban, X. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 21(4), 702–706.

Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Nos, C., Grivé, E., Sastre-Garriga, J., Pericot, I., Sánchez, E., Comabella, M., & Montalban, X. (2003). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 60(1), 27–30.

Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Nos, C., Grivé, E., Téllez, N., Pelayo, R., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2006). Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(6), 968–972.

Tintoré, M., Rovira, À., Río, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., Comabella, M., Nos, C., Arévalo, M. J., Negrotto, L., Galán, I., Vidal-Jordana, A., Castelló, J., Palavra, F., Simon, E., Mitjana, R., Auger, C., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 7), 1863–1874.

Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological medicine*, 36(4), 441–454.

Valsasina, P., Benedetti, B., Rovaris, M., Sormani, M. P., Comi, G., & Filippi, M. (2005). Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 65(7), 1126–1128.

Van der Vuurst de Vries, R. M., Mescheriakova, J. Y., Wong, Y., Runia, T. F., Jafari, N., Samijn, J. P., de Beukelaar, J., Wokke, B., Siepmann, T., & Hintzen, R. Q. (2018). Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA neurology*, 75(11), 1392–1398.

Vercellino, M., Masera, S., Lorenzatti, M., Condello, C., Merola, A., Mattioda, A., Tribolo, A., Capello, E., Mancardi, G. L., Mutani, R., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2009). Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 68(5), 489–502.

Villar, L. M., Sádaba, M. C., Roldán, E., Masjuan, J., González-Porqué, P., Villarrubia, N., Espiño, M., García-Trujillo, J. A., Bootello, A., & Alvarez-Cermeño, J. C. (2005). Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *The Journal of clinical investigation*, 115(1), 187–194.

Wasay, M., Rizvi, F., Azeemuddin, M., Yousuf, A., & Fredrikson, S. (2011). Incidental MRI lesions suggestive of multiple sclerosis in asymptomatic patients in Karachi, Pakistan. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(1), 83–85.

Wechsler, D.(2001). WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adult-III. Madrid, TEA.

Wegner, C., Esiri, M. M., Chance, S. A., Palace, J., & Matthews, P. M. (2006). Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology*, 67(6), 960–967.

Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : a journal of neurology*, 112 (Pt 1), 133–146.

Yang, J., Yin, Y., Svob, C., Long, J., He, X., Zhang, Y., Xu, Z., Li, L., Liu, J., Dong, J., Zhang, Z., Wang, Z., & Yuan, Y. (2017). Amygdala Atrophy and Its Functional Disconnection with the Cortico-Striatal-Pallidal-Thalamic Circuit in Major Depressive Disorder in Females. *PloS one*, 12(1), e0168239.

Zhang, X., Zhang, F., Huang, D., Wu, L., Ma, L., Liu, H., Zhao, Y., Yu, S., & Shi, J. (2016). Contribution of Gray and White Matter Abnormalities to Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 46.

Zhou, F., Zhuang, Y., Wang, L., Zhang, Y., Wu, L., Zeng, X., & Gong, H. (2015). Disconnection of the hippocampus and amygdala associated with lesion load in relapsing-remitting multiple sclerosis: a structural and functional connectivity study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 1749–1765.

Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of affective disorders*, 150(2), 384–388.

Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(1), 62–67.

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. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70(6), 773–780.

Zivadinov, R., Heininen-Brown, M., Schirda, C. V., Poloni, G. U., Bergsland, N., Magnano, C. R., Durfee, J., Kennedy, C., Carl, E., Hagemeyer, J., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Dwyer, M. G. (2012). Abnormal subcortical deep-gray matter susceptibility-weighted imaging filtered phase measurements in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *NeuroImage*, 59(1), 331–339.

NOTA: Para la organización de las citas en el texto y las referencias de la bibliografía se ha utilizado el estilo Harvard, de acuerdo con las recomendaciones de la APA (American Psychological Association, Publication Manual).