

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Predicción de la existencia de déficits cognitivos en pacientes
con esclerosis múltiple mediante resonancia magnética
estructural: estudio longitudinal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Natividad Gómez Ruiz

DIRIGIDA POR

Juan Lorenzo Arrazola García
Jordi Matías-Guiu Antem
Jorge Matías-Guiu Guia

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**PREDICCIÓN DE LA EXISTENCIA DE DÉFICITS COGNITIVOS
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE
RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL: ESTUDIO
LONGITUDINAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Natividad Gómez Ruiz

DIRECTORES

Dr. Juan Lorenzo Arrazola García

Dr. Jordi Matías-Guiu Antem

Dr. Jorge Matías-Guiu Guia

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



**PREDICCIÓN DE LA EXISTENCIA DE DÉFICITS COGNITIVOS
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE
RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL: ESTUDIO
LONGITUDINAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Natividad Gómez Ruiz

DIRECTORES

Dr. Juan Lorenzo Arrazola García

Dr. Jordi Matías-Guiu Antem

Dr. Jorge Matías-Guiu Guia

AGRADECIMIENTOS

Para empezar, quisiera expresar mi agradecimiento a todas las personas que, directa, o indirectamente, han participado de esta investigación, entre las que me gustaría destacar:

Al Dr. Jordi Matias-Guiu Antem, director de esta tesis, sin cuya experiencia, generosidad y orientación constantes, este trabajo, en todas sus etapas, no hubiese sido posible.

Al Dr. Juan Lorenzo Arrazola García y al Profesor Jorge Matías-Guiu Guía, directores de esta tesis, por brindarme la oportunidad de desarrollar este estudio.

A la Dra. Ana María Crespo Rodríguez, tutora de esta tesis, sin cuya motivación continua no hubiese podido concluir esta investigación.

A mis compañeros de la Sección de Neurorradiología diagnóstica del Hospital Clínico San Carlos, y en especial al Dr. Yus Fuertes, por su inestimable e indispensable aportación a este trabajo.

A Lidia Gil Martínez, Técnico del Laboratorio de Imagen del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos, y al Dr. Alfonso Delgado-Álvarez, neuropsicólogo clínico, cuya contribución y disponibilidad han sido imprescindibles.

A los Técnicos de Resonancia Magnética del Hospital Clínico San Carlos, por su colaboración e interés, tan necesarios en la investigación en imagen.

A los pacientes incluidos en el estudio, y a todos los pacientes con esclerosis múltiple, por ser un ejemplo de lucha y superación que han supuesto un estímulo para todos los que hemos participado en este estudio.

A mi familia y, de forma especial, a mi madre, Natividad Ruiz de la Rosa, motor y ejemplo constantes para mí en todos los buenos proyectos que he emprendido en la vida, a quien quisiera dedicarle este trabajo en agradecimiento por su apoyo y cariño incondicionales.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AC-PC: Comisura anterior-Comisura posterior (del inglés “Anterior Commissure-Posterior Commissure”)

AUC: Área bajo la Curva (del inglés “Area Under the Curve”)

BICAMS: Brief International Cognitive Assessment

BNT: Boston Naming Test

BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test, Revised

CIS: Síndrome Clínico Aislado (del inglés “Clinically Isolated Syndrome”)

CorsiB: Test de los cubos de Corsi inversos

CorsiF: Test de los cubos de Corsi directos

COWAT: Controlled Oral Word Association Test

CVLT: California Verbal Learning Test

DARTEL: Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

DSS: Disability Status Scale

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva

FCDRT (L1, FT, DF, DT, total): Free and Cued Selective Reminding Test

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

FOV: Campo de exploración (del inglés “Field of View”)

FS: Sistemas funcionales (del inglés “Functional Systems”)

FSPGR: Fast Spoiled Gradient Echo

FWHM: Full Width at Half Maximum

GM: Sustancia gris (del inglés “Gray Matter”)

HC: Controles sanos (del inglés “Healthy Controls”)

IC CODE: International Classification of Cognitive Disorders-in Epilepsy

IC-CoDIMS: International Classification of Cognitive Disorders in Multiple Sclerosis

JOL: Judgement of Line Orientation

LCR: Líquido Ceforraquídeo

LGA: Lesion Growth Algorithm

LIFU: Low Intensity Focused Ultrasound

LST: Lesion Segmentation Tool

MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MIPAV: Medical Image Processing Analysis and Visualization

MNI: Montreal Neurological Institute

MoCA: Escala Cognitiva de Montreal (del inglés “Montreal Cognitive Assessment”)

MPRAGE: Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo

MSIF: Multiple Sclerosis International Federation

MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire

Nifti: Neuroimaging Informatics Technology Initiative

NITRC: NeuroImaging Tools and Resources Collaboratory

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task

PST: Processing Speed Test

RIS-PACS: Radiology Information System- Picture Archiving and Communication System

RM: Resonancia Magnética

ROC (F3, F30, recog): Test de la Figura Compleja de Rey

ROC: Receiver Operating Curve

ROI: Región de interés (del inglés “Region Of Interest”)

SD: Desviación estándar (del inglés Standard Deviation)

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SNC: Sistema Nervioso Central

SpanB: Span de dígitos inversos

SpanF: Span de dígitos directos

SPART: Spatial Recall Test

SPM: Statistical Parametric Mapping

SRT: Selective Reminding Test

Stroop (1, 2, 3): Test de la interferencia palabra-color

T25FW: Timed 25 Foot Walk

TE: Tiempo de Eco

TI: Tiempo de Inversión

TIV: Volumen Intracraneal Total (del inglés "Total Intracranial Volume")

TMT: Trail Making Test

TOL (moves, start, execution, resolution): Test de la Torre de Londres- version Drexel University

TR: Tiempo de Repetición

VBM: Morfometría Basada en Voxels (del inglés "Voxel-Based Morphometry")

WLG: Word List Generation test

WM: Sustancia blanca (del inglés "White Matter")

ÍNDICE

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	0
1.1. DETERIORO COGNITIVO EN LA EM	3
1.1.1. Dominios cognitivos alterados en EM.....	4
1.1.2. Deterioro cognitivo en los subtipos de EM	6
1.1.3. Valoración del deterioro cognitivo en EM	7
1.2. IMAGEN CEREBRAL ESTRUCTURAL POR RM Y DETERIORO COGNITIVO POR EM	10
1.2.1. VOLUMETRÍA CEREBRAL MEDIANTE RM.....	12
1.2.2. Adquisición de imágenes para volumetría.....	12
1.2.3. Protocolos de adquisición de imágenes de RM	13
1.2.4. Barreras técnicas para la medición de volúmenes cerebrales	15
1.2.5. Factores de confusión en la medición de volúmenes cerebrales.....	16
1.2.6. Técnicas de volumetría cerebral.....	17
1.2.7. Herramientas para EL cálculo de volumetría cerebral EN RM	18
1.2.8. Atrofia global EN EM.....	21
1.2.9. Atrofia de sustancia gris EN EM.....	22
1.3. ESTUDIOS LONGITUDINALES DE CORRELACIÓN CLÍNICO- ESTRUCTURAL POR RM DEL DETERIORO COGNITIVO EN EM	25
1.4. JUSTIFICACIÓN	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	39
2.1. HIPÓTESIS	40
2.2. OBJETIVOS	40
Principal:.....	40
Secundarios:.....	40
3. MATERIAL Y MÉTODOS	41
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	42
3.2. POBLACIÓN	42
3.3. PERIODO DEL ESTUDIO	43
3.4. RECOGIDA DE DATOS	43
3.5. EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA	43
3.6. ESTUDIOS DE RM	46
3.6.1. Adquisición:.....	46
3.6.2. Postprocesado de las imágenes de RM.....	47
3.7. VARIABLES	52

3.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
3.8.1.	Análisis descriptivo	53
3.8.2.	Análisis de tendencia a la normalidad en la distribución de los datos	53
3.8.3.	Análisis comparativos.....	54
3.8.4.	Análisis de correlaciones	54
3.8.5.	Análisis mediante modelos de regresión.....	55
4.	RESULTADOS.....	57
4.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	58
4.2.	ANÁLISIS COMPARATIVOS.....	64
4.2.1.	Comparación de valores basales y EN EL SEGUIMIENTO	64
4.2.2.	Comparación entre sujetos estables y con empeoramiento cognitivo	66
4.2.3.	Comparación por género.....	67
4.3.	ANÁLISIS DE CORRELACIONES.....	67
4.3.1.	Correlaciones con test neuropsicológicos	67
4.3.2.	Correlaciones con el número de test y de dominios alterados:.....	71
4.3.3.	Correlaciones entre cambios de volumen	71
4.3.4.	Correlaciones con variables clínicas independientes:	72
4.4.	ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	73
5.	DISCUSIÓN	75
5.1.	ASPECTOS DESTACADOS DE LA VALORACIÓN COGNITIVA.....	79
5.2.	RELEVANCIA DE LOS ASPECTOS TÉCNICOS Y DE POSTPROCESADO DE LA RM	82
5.3.	CAMBIOS LONGITUDINALES EN NEUROIMAGEN Y ASOCIACIÓN CON LAS FUNCIONES COGNITIVAS	83
5.4.	PREDICCIÓN DEL EMPEORAMIENTO COGNITIVO	85
5.5.	LIMITACIONES.....	88
6.	CONCLUSIONES.....	91
	ÍNDICE DE TABLAS.....	93
	ÍNDICE DE GRÁFICAS	94
	ÍNDICE DE FIGURAS	94
7.	RESUMEN.....	95
8.	ABSTRACT.....	99
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	103
10.	ANEXO.....	119
	EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS) DE KURTZKE	120

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa, con base mediada inmunológicamente, que afecta al sistema nervioso central (SNC). Es más prevalente en países del hemisferio norte y en mujeres jóvenes, de entre 20 y 40 años, con ratios máximos mujer/hombre publicados en España de 2,5-3,5 a 1, (Pérez-Carmona et al. 2019 y García López et al. 2024).

Según datos del tercer Atlas mundial de la MSIF (Multiple Sclerosis International Federation) sobre la EM, del año 2020, se estima que en el mundo hay 2,8 millones de personas con esta enfermedad (1 de cada 3000) y que cada 5 minutos se diagnostica un nuevo caso de EM en el mundo. En España, en esa misma publicación, se estima que 55.000 personas la padecen, con una prevalencia de 120 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia de 4,2 nuevos casos por 100.000 habitantes al año (lo que equivale a 158 personas diagnosticadas cada mes) (Walton et al. 2020). Además, supone una de las principales causas de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (Pérez-Carmona et al. 2019) y una importante causa de desempleo entre los sujetos que la padecen, con tasas publicadas de entre 60% y 70% en Europa y Estados Unidos (Julian et al. 2008). Estas tasas de desempleo mantienen una fuerte relación con los trastornos cognitivos que sufren estos individuos (principalmente los referidos a la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento de la información y la disfunción de la atención). Ello está en consonancia con el hecho de que los pacientes con EM desempleados obtengan peores puntuaciones en los test neuropsicológicos que los que tienen empleo (Raggi et al. 2016).

Las causas de la enfermedad son aún desconocidas, pero se piensa que están implicados en su desarrollo factores tanto genéticos como ambientales, entre los que se postula como un factor muy relevante el virus de Epstein Barr, con el que se ha asociado un aumento de riesgo de desarrollar EM de hasta 32 veces tras la infección (Bjornevik et al. 2022).

La enfermedad se caracteriza por una afectación progresiva del SNC, típicamente multifocal o difusa, que condiciona un amplio abanico de síntomas clínicos (visuales, motores, sensitivos, cerebelosos, disautonómicos, neuropsiquiátricos, etcétera).

Su diagnóstico clínico se basa actualmente en los Criterios de McDonald modificados 2017, según los cuales se ha de demostrar diseminación en tiempo y en espacio de la enfermedad.

Ello equivale a afectación por la misma en dos o más momentos temporales distintos con implicación de dos o más territorios neurológicos diferentes, tras haber descartado otros diagnósticos alternativos (Thompson et al. 2018). La determinación de diseminación temporal y espacial de la enfermedad para su diagnóstico puede establecerse de manera clínica, demostrando dos brotes sintomáticos de distinta naturaleza en dos momentos del tiempo, o mediante técnicas diagnósticas (Resonancia Magnética o RM, y/o marcadores en el Líquido Cefalorraquídeo o LCR) (Thompson et al. 2018).

Además, en función del curso de la enfermedad, se pueden dar cuatro variedades principales de la misma, a saber; el Síndrome Clínico Aislado (CIS, del inglés Clinically Isolated Síndrome), la EM Remitente-Recurrente (EMRR), la EM Secundariamente Progresiva (EMSP) y la EM Primariamente Progresiva (EMPP).

Normalmente la enfermedad comienza con un brote clínico, frecuentemente en forma de neuritis óptica, que evoluciona en brotes recurrentes con remisiones (EMRR) en un 85% de los casos (Walton et al. 2020).

Posteriormente, con la evolución puede seguir un curso progresivo, con o sin brotes (EMSP). En aproximadamente el 12% de los casos, la enfermedad debuta de forma primariamente progresiva (EMPP). Globalmente, las formas progresivas son más frecuentes en estadios avanzados de la enfermedad.

En cuanto a su pronóstico, múltiples factores clínicos, de imagen y de laboratorio se han relacionado negativamente con el mismo, entre los que destacan periodos cortos de remisión, conversión precoz o inicial a formas progresivas, afectación inicial multifocal o la existencia de deterioro cognitivo al diagnóstico, entre otras (Vasconcelos et al. 2016).

Así pues, la EM es una enfermedad frecuente, que afecta a población potencialmente activa y constituye una importante causa de discapacidad en sujetos jóvenes, cuyo diagnóstico puede ser en ocasiones complejo y requerir de apoyo de pruebas complementarias, y en la que un diagnóstico precoz y una evaluación continuada de los pacientes que la padecen, clínica y por imagen, son cruciales, con el objeto de tratar de modificar la historia natural de la enfermedad, mejorar su pronóstico y retrasar la gravedad de los síntomas así como su impacto socio-económico.

1.1. DETERIORO COGNITIVO EN LA EM

En 1877 Charcot JM fue el primero en describir trastornos en la memoria y enlentecimiento en la velocidad de procesamiento en pacientes con EM (Charcot, 1877).

Desde entonces, se sabe que el deterioro cognitivo es una manifestación común de la enfermedad, con prevalencias que oscilan entre un 43% y un 70% en las distintas publicaciones, llegando a un 77,4% en el caso de los mayores de 55 años (Rao et al.1991, Grzegorski et al. 2017, DiGiuseppe et al. 2018 y Macías et al. 2019).

Dicho deterioro cognitivo se define habitualmente como una ejecución significativamente por debajo de la media respecto a la población normal, frecuentemente 1,5 desviaciones estándar o SD (por las siglas en inglés de “Standard Deviation”), en dos o más de diversas tareas cognitivas de dos dominios evaluados psicométricamente (Jak et al. 2009), entendiendo por dominios, esencialmente, la atención y velocidad de procesamiento, función ejecutiva, el lenguaje, la visuoespacial y la memoria (Hancock et al. 2023).

Sin embargo, Fisher et al. lo definieron por la presencia de cualquiera de dos premisas, a saber, un resultado 1,5 o 2 SD respecto a la media normativa en al menos un 20-30% de los parámetros de un test, y/o un resultado inferior a 1,5 o 2 SD en al menos dos dominios (Fischer et al. 2014). Por tanto, la definición precisa del deterioro es heterogénea en la literatura, ya que la determinación del desempeño de tareas por debajo de la normalidad es controvertida (por ejemplo, el número adecuado de desviaciones estándar para la definición de la significación o el número de test indicativos del déficit, que varían entre publicaciones) (Matías-Guiu et al. 2017, Hancock et al. 2023). Un aspecto debatido en la literatura es el punto de corte considerado para determinar el deterioro cognitivo, y que es relevante, ya que se puede infraestimar el déficit en pacientes con puntuaciones iniciales muy altas (por encima del percentil 50), en los que una caída de 1-1,5 SD no constituya diagnóstico de deterioro respecto a los valores normales (Busch et al. 2008).

Recientemente, los criterios diagnósticos IC-CoDIMS (del inglés International Classification of Cognitive Disorders in Multiple Sclerosis) han supuesto un paso importante en la homogeneización de la definición de deterioro cognitivo, al basarla en una taxonomía común, siendo estos criterios aplicables a diferentes baterías cognitivas y poblaciones (DeMeo & Portaccio, 2023; Hancock et al. 2023).

1.1.1. DOMINIOS COGNITIVOS ALTERADOS EN EM

La definición del deterioro sin tener en cuenta la naturaleza de la alteración cognitiva puede generar grupos de pacientes heterogéneos en EM, con déficits en distintas o múltiples tareas, a veces relacionadas, siendo aún desconocidas las contribuciones que las deficiencias en un dominio (por ejemplo, la atención y la velocidad de procesamiento) puedan tener en otros (por ejemplo, en la memoria episódica), aspecto que podría ser especialmente relevante en el caso de la EM, al provocar ésta déficits en múltiples dominios de la cognición, especialmente si el

deterioro se evalúa de forma dicotómica y se define únicamente en un momento en el tiempo (evaluación transversal).

En la literatura científica, las deficiencias cognitivas más prevalentes por dominios en EM se encuentran en la memoria episódica (40-65%) y la velocidad de procesamiento de la información (15-50%) (Sumowski et al. 2018, DiGiuseppe et al. 2018, Macías et al. 2019). La habilidad en el lenguaje, fluencia y comprensión típicamente suelen estar más preservadas (Rogers et al. 2007) (Tabla 1). De hecho, la afectación de varios dominios, o “multidominio”, es más frecuente con la edad y la mayor duración de la enfermedad (Hancock et al. 2023), así como en las formas progresivas (Mistri et al. 2024).

Tabla 1. Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM por dominios cognitivos. (Adaptada de Macías et al. 2019)

Alteración cognitiva	Frecuencia
Memoria de aprendizaje	40-65%
Atención compleja	5-25%
Velocidad de procesamiento de la información	20-75%
Función ejecutiva	15-25%
Lenguaje	20-58%
Cognición social	20-40%

Estudios recientes han evaluado la existencia de subtipos o “fenotipos” diferenciados de alteración cognitiva en EM, en un intento de categorizar, o incluso estratificar, a los pacientes por número o tipo de dominios cognitivos afectados (Leavitt et al. 2018, De Meo et al. 2021, Hancock et al. 2023, Mistri et al. 2024). Esta clasificación tiene como objetivo facilitar una intervención más específica y una más adecuada definición del perfil de discapacidad de los

pacientes, así como una mejor comprensión de los mecanismos asociados al deterioro (Hancock et al. 2023). Además, permite contribuir, incluso, a una mejor correlación con estudios de neuroimagen que conduzcan una identificación de las bases neurales de las distintas funciones cognitivas o al diseño de nuevas dianas terapéuticas.

1.1.2. DETERIORO COGNITIVO EN LOS SUBTIPOS DE EM

En el desarrollo de los síntomas cognitivos, los principales determinantes que se han encontrado son la discapacidad clínica expresada por EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke 1983), y la edad (Ruano et al. 2017). Otras características, como el género, los factores genéticos o la reserva cognitiva también desempeñan papeles relevantes en la manifestación del deterioro en pacientes con EM (Trenova et al. 2016).

No obstante, hay factores que también están implicados en la heterogeneidad en la expresión de los cuadros cognitivos en los pacientes con EM, tales como la edad al diagnóstico, la duración de la enfermedad, el nivel educativo, la fatiga o la depresión (De Meo et al. 2021). Ello influye en la frecuencia de manifestación de síntomas cognitivos entre los diferentes subtipos de EM; aunque dichos síntomas pueden darse en todos los estadios y subtipos de la EM, en forma de brotes o de deterioro crónico, e incluso pueden preceder a los demás, son más frecuentes y severos a medida que los pacientes progresan en el curso de la enfermedad (Mistri al 2024), y la disfunción cognitiva es más frecuente en las formas secundarias progresivas, menor en formas primarias progresivas y aún menor en formas remitentes-recurrentes, siendo la forma menos afectada el CIS (De Meo et al. 2021). Sin embargo, incluso los pacientes con CIS tienen problemas cognitivos similares a los encontrados en pacientes con formas más severas de EM, habiéndose reportado que, en estos pacientes, el deterioro no sólo está presente hasta en un 64% en un seguimiento de $3,5 \pm 2,3$ años, sino que podría constituir un factor pronóstico de conversión a EM (Zipoli et al. 2010).

1.1.3. VALORACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN EM

A pesar de lo expuesto hasta el momento, la discapacidad cognitiva en la EM no es un síntoma principal en los criterios diagnósticos de McDonald, y no se requiere para el diagnóstico de EM, que puede establecerse exclusivamente por la afectación del resto de funciones ejecutivas (motora, sensitiva, cerebelosa, visual y/o genitourinaria). Por ello, en el seguimiento de estos pacientes, al igual que al diagnóstico, la clínica se explora de forma global, con herramientas que permiten evaluar las diferentes manifestaciones de la enfermedad y cuantificar el impacto de las mismas, determinar su evolución y comparar eficacia de tratamientos, mediante el empleo, tanto en el ámbito clínico como de investigación, de escalas de evaluación multifuncionales.

La escala multifuncional de uso más extendido en la clínica, y validada para la determinación de discapacidad en la EM, es la EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke JF 1983), modificada de la DSS (Disability Status Scale) descrita por Kurtzke en 1955 (Kurtzke 1955), (Anexo 1). Esta escala adjudica puntuaciones que van del 0 (normal) al 10 (muerte debida a EM), en incrementos de 0,5 puntos, a través de la evaluación de 7 sistemas funcionales (o FS, del inglés “Functional Systems”), siendo uno de ellos la “función cerebral o mental”.

La EDSS permite una evaluación global y eficiente de la discapacidad en los pacientes con EM, y por ello se ha utilizado ampliamente en estudios de investigación como referencia de discapacidad, incluso cognitiva, habiéndose empleado en la evaluación de la correlación entre determinados hallazgos en neuroimagen y discapacidad en EM, principalmente en estudios retrospectivos, debido a la frecuencia de uso de esta escala en la práctica clínica (Peño et al. 2023). Sin embargo, esta escala tiene limitaciones en cuanto a su sensibilidad al cambio ya que, en ella, el déficit motor, expresado como dificultad para caminar, tiene mucho peso relativo en la puntuación final, quedando sobreponderado frente a los déficits de la esfera cognitiva, especialmente en las puntuaciones más altas de la escala, en las que la sensibilidad

a la progresión de las deficiencias en la cognición queda menos representada (Sharrack et al. 1999). Además, la evaluación de la función cognitiva por esta escala es global, de manera que no discrimina por dominios, y puede verse afectada por factores de confusión, como la depresión o la fatiga. Por tanto, y también por el impacto del deterioro cognitivo en la calidad de vida y capacidad laboral de los pacientes con EM, ha ido cobrando más importancia una valoración específica del deterioro de las funciones cognitivas en dichos pacientes, y han ido aumentando las investigaciones sobre deterioro cognitivo en EM con uso de escalas de valoración neuropsicológica específicas.

Varios test se han propuesto para la valoración cognitiva de los pacientes con EM (tales como el MSNQ o Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, el PASAT 3” o 3-s Paced Auditory Serial Addition Task, el Processing Speed Test o PST y el Symbol Digit Modality Test o SDMT) (Kalb R et al. 2018). Entre ellos, el SDMT ha ido ganado importancia por su especificidad y sensibilidad en la detección de deterioro en estos sujetos (Deloire et al. 2006 y Parmenter et al. 2007), y es la medida de elección en ensayos clínicos para valorar la velocidad de procesamiento en esta enfermedad (Strober et al. 2018). En la práctica clínica diaria ha sido recomendada como de elección en el cribado y seguimiento anual de los pacientes adultos con EM (Kalb et al. 2018). Constituye una buena herramienta de cribado, ya que es de fácil comprensión por los pacientes y rápido de administrar. Valora la velocidad de procesamiento de la información y la atención, dos de los aspectos más frecuentemente afectados en esta enfermedad, y su validez ha sido formalmente contrastada, y es superior a la del PASAT (Benedict et al. 2017 y Strober et al. 2018).

No obstante, cada una de estas escalas o tests se centran en uno o unos pocos aspectos de las funciones cognitivas, lo que supone una limitación en EM, dado que es una enfermedad heterogénea y multifocal, con lo que los déficits cognitivos no son uniformes (Matías-Guiu et al. 2017), y, por lo tanto, parece más adecuado agrupar varias de estas escalas en la evaluación

de los pacientes, con el fin de cubrir los dominios más frecuentemente afectados en la enfermedad. Así, en el ámbito de la investigación, la evaluación mediante “baterías diagnósticas”, que combinan distintos test, se ha ido constituyendo progresivamente como la manera más adecuada de evaluar el deterioro en EM. Estas baterías permiten no sólo evaluar de manera más completa y selectiva el deterioro cognitivo en las distintas esferas funcionales sino correlacionarlas y encontrar con más fiabilidad sus sustratos anatómicos. Algunas de ellas (como la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests o BRB-N, la Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis o BICAMS y la Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis o MACFIMS), han sido diseñadas específicamente para EM y recomendadas por expertos para valoración cognitiva en EM (Ruet et al. 2020) (Tabla 2). Sin embargo, una de las limitaciones de estas baterías es la falta de datos normativos de cada población a estudio, a pesar de los esfuerzos de algunos países por obtenerlos (Ruet et al. 2020).

Tabla 2. Test incluidos en las baterías BRB-N, BICAMS Y MACFIMS para valoración de EM (adaptado de Ruet et al. 2020)

	BRB-N	BICAMS	MACFIMS
Velocidad de procesamiento de información	SDMT	SDMT	SDMT
Memoria de trabajo	PASAT 3 s	-	PASAT
Memoria verbal	SRT	CVLT-II	CVLT
Memoria Visuoespacial	SPART (10/36)	BVMT-R	BVMT-R
Funciones ejecutivas			Delis-Kaplan
Fluencia verbal	WLG 90	-	JOL
Otros			COWAT

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task, SRT: Selective Reminding Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, SPART: Spatial Recall Test BMVMT: Brief Visuoespacial Memory Test JOL: Judgement Of Line Orientation, COWAT: Controlled Oral Word Association Test WLG: Word List Generation test

En el caso de España, existe una batería de test neuropsicológicos amplia para la que existen datos co-normativos como parte del proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova et al. 2009). Se trata de un proyecto multicéntrico en el que participaron 9 centros de diferentes lugares de la geografía española y que se constituyó a partir de una serie de estudios diseñados para recoger información psicométrica y normativa en España, en sujetos adultos (a partir de 2004, e incluyendo datos para seguimiento a un año). En ese proyecto, se realizó una normalización de una serie de tests neuropsicológicos, así como una correlación con pruebas genéticas y de neuroimagen. La batería empleada en el mismo permite una evaluación cognitiva por dominios y ha sido utilizada en la EM (Matías-Guiu et al. 2017 y 2018) y recientemente validada para estos pacientes (Matías-Guiu et al. 2020). Incluso, con ella se ha obtenido un mayor porcentaje de detección de deterioro cognitivo en EM que con la BRB-N (Martín de la Huerga 2019). Su aplicación en nuestro entorno permite no sólo la detección de déficits cognitivos sino la definición de los dominios cognitivos afectados en cada paciente de forma fiable, al disponer de datos de normalidad específicos de la población a estudio.

1.2. IMAGEN CEREBRAL ESTRUCTURAL POR RM Y DETERIORO COGNITIVO POR EM

El uso de escalas clínicas y baterías de test neuropsicológicos específicos en investigación para la valoración del deterioro en EM, al ser capaces de discriminar por dominios, han permitido establecer correlaciones entre síntomas de distintos ámbitos de la cognición y resultados en otros diversos test diagnósticos. Entre esos test, uno de los más utilizados para la valoración de pacientes con EM es la imagen por resonancia magnética (RM), debido a su extenso uso en el control clínico y terapéutico de los pacientes con EM.

Múltiples estudios realizados desde hace más de veinte años han encontrado relación entre déficits cognitivos en EM y alteraciones en la morfología o estructura global o específica de determinadas áreas del sistema nervioso central mediante RM.

Es una técnica que permite, además de la valoración cualitativa convencional de las imágenes del SNC, una valoración cuantitativa mediante mapas, segmentaciones y mediciones volumétricas, a través de análisis computacionales o modelos matemáticos, e incluso ejecutar comparaciones entre momentos del tiempo, individuos y grupos, constituyendo un método sensible a alteraciones sutiles, también en tejido aparentemente normal de forma cualitativa.

El análisis de la RM cerebral, asimismo, ha permitido avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, al permitir evaluar diferentes procesos *in vivo*.

De hecho, varios metaanálisis y revisiones de la literatura acerca de la relación entre cognición y resultados por RM en población con EM han revelado correlaciones significativas entre el deterioro de funciones cognitivas y múltiples medidas volumétricas, por separado o conjuntamente (Petracca et al. 2021 y Mirmosayyeb et al. 2024). Entre esas medidas estructurales volumétricas destacan la atrofia global, de sustancia gris y de sustancia blanca, la atrofia regional de distintas áreas de SNC, así como la carga lesional.

La atrofia cerebral es la condición por la que se produce una disminución o pérdida de masa cerebral, que puede afectar tanto a la corteza cerebral como a las estructuras subcorticales, de manera difusa o localizada. En la EM esta condición, al igual que el deterioro de las funciones cognitivas, se ha detectado desde estadios precoces de la enfermedad (Moccia et al. 2017).

Su medición se puede realizar mediante diferentes modalidades de imagen a través de métodos de volumetría cerebral, entre los que destaca la RM, por su capacidad para obtener imágenes de alta resolución espacial y de contraste tisular, además de no emplear radiaciones ionizantes.

Por RM, además, otros parámetros funcionales de lesión microestructural obtenidos de la imagen por tensor de difusión o estudio de redes funcionales mediante RM en estado de reposo o “resting state” también han mostrado relación con el deterioro cognitivo en EM (Petracca et al. 2021).

1.2.1. VOLUMETRÍA CEREBRAL MEDIANTE RM

La RM constituye, por tanto, el método de elección para el examen neuroanatómico macroscópico del cerebro en los pacientes con EM. Por ello participa no solo en el diagnóstico de la enfermedad sino también en el seguimiento clínico y terapéutico de la misma, ya que permite detectar su actividad inflamatoria aguda y crónica (mediante determinación de número de lesiones, carga lesional o realces postcontraste intravenoso), neurodegeneración (mediante determinación de atrofia o de lesión microestructural y de redes neuronales) y signos de eficacia de los tratamientos (a través de modificaciones de los parámetros previos asociados al uso de fármacos).

Sin embargo, la determinación de atrofia mediante RM como marcador de deterioro cognitivo en EM requiere de la medición de volúmenes cerebrales mediante técnicas de volumetría, lo que conlleva un postprocesado de la imagen, y en ocasiones, la obtención de secuencias o protocolos específicos, en función de las estructuras a considerar.

1.2.2. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PARA VOLUMETRÍA

La estimación de volúmenes cerebrales a partir de RM requiere imágenes de alta resolución para una mejor delineación de las fronteras anatómicas. Ello puede verse determinado por el tipo de equipo de RM empleado y, de forma más relevante, por las secuencias consideradas para la estimación en el análisis.

Los equipos de RM más utilizados para cuantificación de volúmenes son los de alto campo, en con 1,5T y 3T; aunque los segundos ofrecen una mayor resolución de contraste entre tejidos (por ejemplo, diferenciación de límites entre sustancia gris, sustancia blanca y líquido

cefalorraquídeo), los equipos de 1,5T proporcionan imágenes con información suficiente para la cuantificación de estructuras cerebrales relativamente pequeñas, tales como el hipocampo, la amígdala o los núcleos de sustancia gris profunda (Keller, S. S., et al 2009).

En cuanto a los tipos de secuencias utilizadas, tanto las potenciadas en T1, como en T2 o densidad protónica (DP), adquiridas en 2D o 3D, han sido empleadas para estimaciones de volúmenes cerebrales. De todas ellas, las secuencias 3DT1 son las más empleadas, por su gran claridad de diferenciación entre tejidos cerebrales y menor tiempo de adquisición, mientras que las secuencias potenciadas en T2 pueden ser preferentemente utilizadas para la cuantificación de volumen intracraneal, ya que la mayor intensidad de señal del líquido en ellas facilita la cuantificación del parénquima y el líquido cefalorraquídeo conjuntamente (Keller, S. S., et al 2009). Además, estas últimas secuencias permiten valorar mejor la carga lesional en la sustancia blanca.

Varios tipos de secuencias T1 pueden ser empleadas para volumetría (FSPGR o Fast Spoiled Gradient Echo, MPRAGE o Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo ,etc) cada una con ventajas y desventajas (por ejemplo, MPRAGE proporciona un excelente contraste tisular especialmente a nivel cortical, y permite visualización de estructuras pequeñas, pero tiene pérdida de diferenciación tisular alrededor del tálamo, según Keller, S. S., et al 2009).

1.2.3. PROTOCOLOS DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES DE RM

Los protocolos de adquisición de imágenes cerebrales para diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM han sido estandarizados y homogeneizados en Europa por el grupo MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS, www.magnims.eu), y actualmente son los protocolos más empleados en nuestro medio (Wattjes, M. P., et al., 2021).

Las recomendaciones de este grupo incluyen la realización de los estudios de RM en equipos de 1,5T o 3T (preferiblemente de 3T), con secuencias 3D FLAIR y T1 isotrópicas de 1 mm de espesor o 2D de 3 mm de espesor o menos sin espaciado (salvo las secuencias ponderadas en

difusión que serían de 5mm con 10-30% de espaciado) (Tabla 3). Según las recomendaciones más recientes de este grupo (Wattjes M.P. et al, 2021), la inclusión de secuencias 3DT1 permite la obtención de volumetría cerebral a partir de estudios realizados en la práctica clínica habitual.

Tabla 3. Protocolos de RM cerebral en el diagnóstico y seguimiento de la EM según MAGNIMS 2021 (adaptado de Wattjes et al. 2021).

Secuencias	Diagnóstico	Seguimiento
Axiales T2 (TSE o FSE)	Recomendado	Recomendado (opcional si se dispone de FLAIR 3D)
FLAIR sagital (preferiblemente 3D)	Recomendado	Recomendado
FLAIR axial (innecesario si se obtiene un FLAIR 3D sagital)	Recomendado	Recomendado
Axial T1 (o sagital 3D) después del contraste i.v.	Recomendado	Opcional
Ponderada en difusión	Opcional	Recomendado
Doble inversión de recuperación (DIR) o Inversión recuperación sensible a fase (PSIR)	Opcional	Opcional
T1 3D de alta resolución (adquisición isotrópica evaluación cuantitativa del volumen cerebral)	Opcional	No requerido
Imagen de susceptibilidad	Opcional	No requerido

FLAIR= Fluid Attenuated Inversion Recovery, TSE=Turbo Spin Echo, FSE=Fast Spin Echo, DIR (Double Inversion Recovery), PSIR= Phase Sensitive Inversion Recovery

En relación con ello, dicho grupo ya había publicado en el año 2020 unas recomendaciones específicas de consenso para la realización de medidas de atrofia cerebral y medular (Sastre-Garriga, J. et al., 2020). En ellas, propusieron la medición de volúmenes globales, volúmenes regionales y específicos tisulares tanto para la definición y predicción de severidad de la enfermedad como para la monitorización del tratamiento en la misma, reconociendo la necesidad de una mayor evidencia científica que determine la relevancia clínica de la atrofia

en regiones específicas de la sustancia gris (tales como el tálamo o los ganglios basales), por su particular y fuerte relación con la discapacidad en EM (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones MAGNIMS 2020 para la medición de volúmenes cerebrales por RM

<ol style="list-style-type: none">1. Se recomienda la medición de volumen global cerebral para una mejor determinación de la carga de la enfermedad en pacientes con EM, ya que la pérdida de volumen se asocia con, y predice, la discapacidad en todos los fenotipos de EM, incluyendo estadios precoces.2. Los cambios de volumen de la sustancia gris son más pronunciados y clínicamente relevantes que los de la sustancia blanca, incluso en estadios precoces de la enfermedad, pero su relevancia clínica es incierta. Se recomienda más investigación para clarificar dicha relevancia.3. Algunas regiones de sustancia gris cerebral (incluyendo el tálamo, los ganglios basales y áreas corticales específicas) se afectan de forma particularmente marcada por la atrofia en EM, si bien el papel que esa afectación patológica tiene en la relevancia clínica no está definido. Se recomiendan futuras investigaciones para determinar la relevancia clínica de la atrofia en dichas regiones.

Origen: Sastre-Garriga et al 2020

1.2.4. BARRERAS TÉCNICAS PARA LA MEDICIÓN DE VOLÚMENES CEREBRALES

Existen algunas barreras técnicas que pueden afectar a la precisión de los valores estimados al medir volúmenes cerebrales, y que, por tanto, deben ser tenidas en cuenta cuando se aplica volumetría cerebral. Entre ellas se encuentran los protocolos de adquisición (cuyo cambio puede ser frecuente en la práctica clínica y afectar a las comparaciones transversales y longitudinales) (Mueller, S. G et al., 2005), la distorsión de los gradientes (que pueden alterar la geometría de la imagen y son susceptibles de ser corregidos) (Jovicich, J., et al., 2006), la variabilidad inter-escáner (que es mayor cuanto menor es la estructura a medir, y debe ser tenida en cuenta sobre todo al considerar estructuras pequeñas en periodos de tiempo cortos) (Morey, R. A et al., 2010), el movimiento de los sujetos durante las exploraciones (por lo que las imágenes incluidas en las mediciones deben ser supervisadas visualmente con el fin de descartar las que no sean adecuadas) (Reuter, M. et al., 2015), así como las actualizaciones en los sistemas de los equipos y la variabilidad inter-escáner (que pueden afectar al contraste de la imagen incluso aunque se utilicen los mismos parámetros, y que alteran especialmente los

métodos de cuantificación basados en la sustracción de imágenes, tales como la fracción de parénquima cerebral entre dos puntos del tiempo) (Smith, S. M. et al., 2002).

Por todo ello, la cuantificación de cambios longitudinales mediante medidas de volúmenes cerebrales requiere la obtención de las imágenes en el mismo imán y con el mismo protocolo de secuencias, ya que todas las barreras técnicas mencionadas se magnifican cuando se trata de comparar estudios en diferentes equipos de RM (Biberacher, V., et al., 2016).

1.2.5. FACTORES DE CONFUSIÓN EN LA MEDICIÓN DE VOLÚMENES CEREBRALES

Adicionalmente a la existencia de barreras técnicas, existen también factores de confusión que pueden alterar la cuantificación de volúmenes cerebrales y sus cambios, y que, por tanto, también deben ser tenidos en cuenta en los estudios de volumetría. Entre estos factores destacan la edad, el sexo y el tamaño cerebral, ya que existe pérdida de volumen cerebral fisiológica con la edad, y se han encontrado diferencias aproximadas en el volumen global cerebral entre sexos de un 10%, con menores volúmenes en hombres (Enzinger, C. et al., 2005 y Ruigrok, A. N., et al., 2014).

También el estilo de vida y factores de riesgo cardiovascular se relacionan con pérdida de volumen cerebral. Por ejemplo, el alcoholismo, el tabaquismo o el consumo de marihuana se asocian a mayor tasa de atrofia a 6 años, al igual que la hipertensión, diabetes u obesidad (Enzinger, C. et al., 2005). En pacientes con EM, sin embargo, el impacto que los factores de riesgo cardiovascular pueden tener en la valoración longitudinal es muy limitada, y no demostraron influencia en la pérdida de volumen cerebral de estos pacientes en un estudio a 3,5 años (Pichler, A., et al, 2019).

Además, las lesiones de sustancia blanca en la EM también deben ser consideradas igualmente como un potencial factor de confusión, ya que influyen en la exactitud de la mayor parte de herramientas informáticas para la estimación de atrofia, al alterar el histograma de intensidad de la imagen e influir en la detección de bordes entre sustancia gris-sustancia blanca-líquido

cefalorraquídeo. Este efecto puede, no obstante, minimizarse mediante las técnicas de “relleno de lesiones”, que las reemplazan con voxels de intensidad de señal similar o igual a la sustancia blanca aparentemente normal (Chard, D. T., et al., 2010).

Por último, existe la “pseudoatrofia” o aumento transitorio en el volumen cerebral observado en pacientes con EM en relación con actividad inflamatoria de la enfermedad (definida por nuevas lesiones en secuencias T2 o lesiones con realce postcontraste intravenoso). Este incremento puede resolverse drásticamente tras el tratamiento con corticoides u otros tratamientos modificadores de la enfermedad, efecto que tampoco debe ser considerado erróneamente como atrofia (Zivadinov, R., et al., 2008), si bien es menos relevante cuanto menor sea el cambio terapéutico o mayor el periodo de seguimiento considerado.

1.2.6. TÉCNICAS DE VOLUMETRÍA CEREBRAL

Hay abundantes técnicas disponibles para estimar los volúmenes cerebrales a partir de imágenes de RM, que, de manera sencilla, pueden dividirse en dos grupos en función de método de ejecución: Manuales y automáticas.

Las técnicas manuales requieren de la experiencia del operador, para delinear los contornos de los límites neuroanatómicos, tales como los bordes de los surcos cerebrales o los márgenes subcorticales. Antes del análisis, requieren de la alineación de todas las imágenes de RM de los sujetos a una orientación estándar (normalmente un plano ortogonal según el eje bicomisural o comisura anterior-comisura posterior, también denominado AC-PC, aunque puede ser variable). Existen múltiples técnicas y herramientas informáticas para realizar dicha alineación, también de manera manual o automática, de manera que la imagen se interpola y rota hasta que ambas comisuras pueden ser visualizadas en el mismo plano axial. La posterior metodología es compleja y consume mucho tiempo, además de estar sujeta a la experiencia y posibles fuentes de error del operador o los operadores, y constituir un método menos reproducible, que requiere delinear manualmente las estructuras cerebrales en un determinado

número de secciones, por lo que no resultan en la actualidad las técnicas de elección en investigación. Se describen con detalle en el estudio de García-Firaña et al., de 2003.

Existen técnicas semiautomáticas que requieren el marcaje de algunos puntos de referencia previo a una segmentación automática de las regiones de interés, basada en la posición de las referencias y límites de intensidad (Keller S.S et al., 2009).

Los métodos automáticos son completamente independientes del operador y suelen utilizar métodos de registro y normalización a plantillas geométricas para extraer el tamaño y la forma de los diferentes parámetros. Normalmente aplican adicionalmente la información procedente de la diferente intensidad de los distintos tejidos cerebrales en la imagen (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo) para conseguir la clasificación y segmentación tisular. Además, estas transformaciones espaciales facilitan estudios en cohortes, al permitir comparaciones de regiones cerebrales homólogas entre cerebros, o hemisferios en el caso de análisis de asimetría. Asimismo, pueden aplicarse a la estimación del área de superficie cerebral o de volumen cortical, y permiten las comparaciones de morfología del cerebro entre sujetos en una cohorte.

Habitualmente las más frecuentemente utilizadas de estas herramientas realizan un “pelado” del cráneo óseo, para extraer el contenido intracraneal, previo a la clasificación tisular que permite la volumetría.

1.2.7. HERRAMIENTAS PARA EL CÁLCULO DE VOLUMETRÍA CEREBRAL EN RM

Existen disponibles múltiples herramientas informáticas para la determinación de volúmenes cerebrales. Las más extendidas permiten una cuantificación automática de volúmenes, y de manera genérica pueden ser divididas en dos grandes categorías en realidad complementarias, a saber, las basadas en segmentación (que consisten en la identificación y delineación de estructuras anatómicas o regiones de interés, para lo que usan información “a priori” de intensidad y de localización de los voxels en cada RM con el fin de clasificarlos en regiones

específicas, y que normalmente no permiten extraer información directa de los cambios volumétricos longitudinales) y las basadas en registro (que requieren la transformación y superposición de imágenes, lo que implica alinearlas, y que permiten la comparación de imágenes de los mismos individuos adquiridas en puntos temporales diferentes. Se fundamentan en un proceso inicial de registro a una imagen de referencia, utilizando generalmente un atlas). (Sastre-Garriga et al 2020).

La mayoría de los métodos de segmentación se basan en una estimación parcial de volumen de cada tejido en cada voxel (en inglés PVE, de Partial Volumen Estimation). En ellos, el paso inicial es la asignación del PVE de un voxel cerebral en base a su intensidad y las intensidades de los voxels adyacentes (Smith, S. M., et al., 2002). Para mejorar la segmentación, ello se complementa con una información espacial a priori acerca de la localización de dicho voxel, que aumenta la probabilidad de que pertenezca a un tipo específico de tejido en base a su localización (Ashburner, J., & Friston, K. J., 2005). En este paso la exactitud depende de la similitud anatómica entre la imagen utilizada y los mapas tisulares a priori utilizados (Cardoso, M. J., et al., 2015). Son sistemas relativamente sencillos de aplicar, especialmente de manera automática, pero normalmente son sensibles a la calidad de la imagen de entrada, la resolución de la misma y los artefactos. La segmentación, además, puede no ser perfecta en sujetos con anatomías atípicas.

Entre las herramientas más comúnmente utilizadas en investigación basadas en estos métodos de segmentación y que permitan tanto volumetría regional como global están FSL (FMRIB Software Library) y Freesurfer, cada una con distintas ventajas e inconvenientes (Figura 1 y Tabla 5).

Los métodos basados en registro (SPM o Statistical Parametrical Mapping, Tabla 5) proporcionan medidas de cambios en volúmenes totales, de sustancia gris y de sustancia blanca por comparación de RM seriadas adquiridas en un mismo individuo.

En ellos, un paso preliminar común es el registro de todas las imágenes de cada individuo a un mismo espacio virtual, que las haga comparables, y después miden el cambio en el volumen cerebral global mediante la variación de los bordes entre parénquima y el líquido cefalorraquídeo con el tiempo. Para los cambios en volúmenes de sustancia gris y blanca, hay varios métodos de aproximación, basados en la información de intensidad entre voxels vecinos en cada punto temporal, asignando similar intensidad a voxels con contenido similar de PVE, o basados en la valoración local de diferencias volumétricas relativas entre dos imágenes de RM del mismo individuo, considerando una como la basal, y en los que la suma neta de todos los cambios locales volumétricos da una estimación de los cambios en el volumen total con el tiempo (método de integración Jacobiana). Ejemplos de herramientas en las que se basan métodos de registro son ANTs (Advances Normalization Tools) o FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) de FSL.

Figura 1. Ejemplo de mapas resultantes de segmentación subcortical mediante FIRST de FSL (imagen de la izquierda) y Freesurfer (imagen de la derecha), sobre imagen 3DT1.

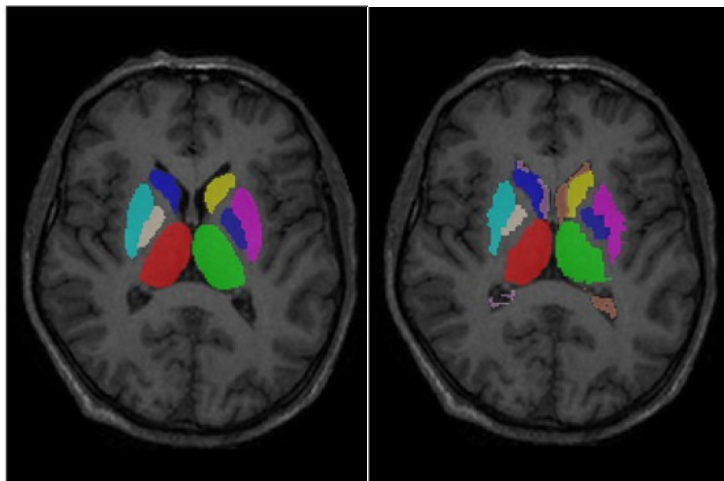


Tabla 5. Herramientas principales para volumetría por RM

Herramienta	Metodología	Ventajas	Inconvenientes
SPM	Enfoque probabilístico basado en modelos de deformación (espacio normalizado). Los segmentos se crean alineando la imagen individual con un atlas anatómico	Versatilidad para análisis estadísticos. Más efectivo en la segmentación tisular que otros métodos, aunque no tan detallada. Es versátil, permitiendo análisis multimodal y de grupos	El proceso de segmentación es más dependiente de la calidad de la imagen de entrada que en otros métodos. Aunque es gratuito, requiere de licencia de Matlab
FSL	Enfoque basado en un modelo estadístico de intensidades de la imagen (deformable). Incluye herramientas adicionales, tales como FAST, para segmentación tisular, o FIRST, para segmentación subcortical	Software libre y bien documentado. Enfoque robusto para segmentación automática que acepta múltiples modalidades de imagen	Puede ser sensible a la calidad de la imagen y a la presencia de ruido. La segmentación automática en casos complejos puede no ser perfecta. Su herramienta de volumetría (SIENAX) es rápida pero es menos detallada
Freesurfer	Enfoque de segmentación basado en el procesamiento de imágenes anatómicas mediante un proceso iterativo para identificar y medir las estructuras cerebrales (basado en aprendizaje)	Buen rendimiento principalmente para la segmentación de corteza cerebral. Alta capacidad para reconstrucción de superficies corticales, alta precisión en la medición de grosor cortical	Requiere bastante poder computacional y tiempo. El proceso es sensible a artefactos y variabilidad entre sujetos

1.2.8. ATROFIA GLOBAL EN EM

Se sabe que, con el tiempo, hay una acelerada disminución en el volumen del parénquima cerebral en pacientes con EM respecto a controles emparejados por edad (Geurts et al. 2012, Bermel et al. 2006, De Stefano et al. 2015), y que las medidas de volumen cerebral permiten diferenciar sujetos con EM de sujetos normales (Ghione et al. 2018). Además, se ha encontrado que el peso que la carga lesional de sustancia blanca tiene en el deterioro cognitivo, medida en RM en secuencias potenciadas en T2, es más débil que el de la pérdida de volumen (Benedict et al. 2004), incluso en estados iniciales de la enfermedad, y con la progresión de la enfermedad, con lo que la atrofia podría constituir un marcador del desarrollo y de la evolución del deterioro cognitivo en EM.

La atrofia cerebral global se ha relacionado con una mayor discapacidad física y con mayor progresión de la misma en EM (Matthews et al. 2023), habiéndose sugerido, incluso, que puede ser un predictor de la progresión de la enfermedad a 5,5 años (Lukas et al. 2010). Se ha vinculado con la discapacidad cognitiva, especialmente con la memoria verbal (Lomer et al. 2024), y con los resultados en el test SDMT (Kizlaitienė et al. 2017).

En un estudio transversal con un tamaño muestral de 332 pacientes y 96 controles, se identificó atrofia en un 76% de los pacientes con EM y deterioro (Eijlers et al. 2018). También se encontró que un 32% de pacientes sin atrofia manifestaban deterioro cognitivo, y que, en éstos, se correlacionaba con un menor nivel educativo, con lo que la reserva cognitiva podría desempeñar un papel crucial, y una vez se desarrolla la atrofia la compensación es menos probable.

No obstante, la evidencia científica en estudios transversales con este marcador no arroja resultados homogéneos, existiendo estudios en los que no se encuentra relación con el deterioro cognitivo (Peño et al. 2023) frente a otros en los que sí, principalmente con la atrofia central (Christodoulou et al. 2003). Esto podría justificarse, en parte, por la heterogeneidad, complejidad e interrelación de distintas funciones cognitivas en el deterioro causado por la EM y de su manifestación variable en los distintos estadios y formas de la enfermedad, así como por los variables diseños y tipos de análisis del propio deterioro y de las imágenes de RM entre las distintas publicaciones.

1.2.9. ATROFIA DE SUSTANCIA GRIS EN EM

El daño estructural en la sustancia gris se ha relacionado de forma variada con el deterioro cognitivo en pacientes con EM. La evidencia apunta a que su atrofia es un determinante del deterioro cognitivo (Benedict et al. 2020, Calabrese et al. 2009, Eijlers et al. 2018), ya que la pérdida de volumen de sustancia gris profunda ocurre en estadios precoces de la enfermedad y precede a la detección de atrofia global (Eshaghi et al. 2018) y es más severa que la atrofia

de sustancia blanca en los estadios precoces de la enfermedad (Sastre-Garriga et al. 2005). Además, la presencia y severidad de los síntomas cognitivos han mostrado relación con el volumen lesional cortical y el volumen de sustancia gris (Calabrese et al. 2009). Asimismo, durante el curso de la enfermedad, la progresión en los cambios cognitivos se refleja en cambios en el volumen de sustancia gris, lo que sugiere una asociación directa entre ambas variables (Eijlers et al. 2018).

En estudios más recientes, las mejoras en la imagen y el postproceso de los estudios de RM ha permitido segmentar los diferentes componentes de la sustancia gris, con lo que se ha podido afinar y redefinir sus asociaciones con la cognición, de forma que determinadas estructuras se han revelado como más cruciales en el desarrollo, progresión y predicción del deterioro en EM (Amin et al. 2021). Entre esas estructuras destaca el tálamo; cambios en el mismo se han asociado ampliamente con el deterioro cognitivo en EM, en relación con funciones como la velocidad de procesamiento-atención, la función ejecutiva, la fluencia, la memoria visuoespacial o la memoria verbal (Petraça et al. 2021, Burggraaff et al. 2021, Loreface et al. 2020). Se ha encontrado mayor descenso en el volumen talámico en pacientes comparado con controles sanos, y mayor severidad en la reducción de ese volumen en pacientes con EM y deterioro cognitivo frente a los cognitivamente preservados (Schoonheim et al. 2015). La atrofia talámica se ha vinculado con el deterioro en la cognición desde los estadios iniciales de la enfermedad y puede reforzar cambios cognitivos en pacientes con mayor carga lesional en la sustancia blanca (Engl et al. 2020, Zivadínov et al. 2024). La atrofia talámica, adicionalmente, progresa independientemente del subtipo de EM (Ontaneda et al. 2021), con tasas que superan a las de la atrofia global, de sustancia gris o de sustancia blanca, indicando una mayor susceptibilidad al daño por EM de esta estructura (Azevedo et al. 2018, Eshaghi et al. 2018). Adicionalmente, se relaciona con mayor probabilidad de desarrollar EM definitiva (Calabrese et al. 2011) y con la progresión de la discapacidad (Azevedo et al. 2018).

Así pues, el volumen talámico es considerado uno de los más importantes predictores del estado cognitivo en EM (Minagar et al. 2013, Mirmosayyeb et al. 2024).

Otra estructura ampliamente asociada al deterioro cognitivo en EM es el hipocampo, cuya atrofia se ha correlacionado tanto con el deterioro cognitivo global como en test específicos. De hecho, peores puntuaciones en el test SDMT se han asociado con menores volúmenes normalizados en el hipocampo y amígdala (Wen et al. 2017). No obstante, las principales funciones asociadas a la atrofia hipocampal son los dominios relacionados con la memoria (Damjanovic et al. 2017), tanto visuoespacial como verbal (Petracca et al. 2021). Se han obtenido volúmenes disminuidos en diferentes partes del hipocampo en pacientes con trastornos de memoria frente a controles sanos y pacientes cognitivamente intactos, además de manera asimétrica, con mayor afectación del hipocampo izquierdo que el derecho (González Torre et al. 2017). En análisis por componentes del hipocampo se obtiene un patrón de atrofia en pacientes con deterioro similar al descrito en la enfermedad de Alzheimer, con mayor afectación inicial del *subiculum* y *presubiculum* (González Torre et al. 2017). La atrofia del hipocampo está presente tanto en EMRR como en formas progresivas, lo que sugiere que puede ocurrir en estadios precoces de la enfermedad (Anderson et al. 2010), aunque la pérdida de volumen de esta estructura es más severa en la EMSP (Sicotte et al. 2008). Se postula que su atrofia puede predecir la pérdida de memoria en pacientes progresivos (Sumowski et al. 2018).

Otras regiones cuya atrofia se ha relacionado con el deterioro incluyen el cerebelo, el cuerpo calloso, el *precuneus* o el cíngulo posterior (Granberg et al. 2015, Petracca et al. 2021, Matías-Guiu et al. 2018, Cocozza et al. 2017), entre otras. La atrofia cerebelosa se ha asociado con cambios cognitivos en velocidad de procesamiento-atención, memoria visuoespacial y memoria verbal (Petracca et al. 2021, Matías-Guiu et al. 2018), y la atrofia del cuerpo calloso con velocidad de procesamiento de la información (Granberg et al. 2015).

En cuanto a la corteza, la lesión cortical y los volúmenes normalizados de sustancia gris neocortical han sido postulados como predictores de deterioro cognitivo en pacientes con EMRR (Calabrese et al. 2009). Se han publicado relaciones entre adelgazamiento de la corteza en diversas regiones cerebrales y el deterioro cognitivo en pacientes con EM, tanto en los lóbulos frontal, como parietal y temporal, con peor desempeño de tareas cognitivas en test específicos en pacientes con menor espesor cortical en esas áreas, principalmente relacionadas con velocidad de procesamiento y memoria (Eilers et al. 2018, Calabrese et al., 2011). Además, la atrofia cortical es más extensa en formas progresivas que en EMRR y en pacientes con deterioros más marcados, lo que indica una influencia del tipo de EM en el perfil de atrofia cortical y de deterioro (Tillemma et al. 2016, Eijlers et al. 2018). Es más, se ha encontrado una atrofia más acelerada de la corteza temporal en los pacientes con EMSP que en pacientes con EMRR (Eshaghi et al. 2018).

Así pues, la literatura ha ido mostrando datos, si bien algo heterogéneos, en cuanto a la atrofia del parénquima en los pacientes con EM, mostrando, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo, tales como la enfermedad de Alzheimer (Arrazola J., 2009), una predilección por determinadas estructuras del SNC, que han demostrado ser distintas en los diferentes estadios de la enfermedad y en los distintos subtipos de la misma, de tal manera que, en los estadios iniciales del deterioro se encuentra mayor atrofia, por ejemplo, de sustancia gris profunda y en los estadios más avanzados mayor atrofia cortical (Eijlers AJC et al. 2018).

1.3. ESTUDIOS LONGITUDINALES DE CORRELACIÓN CLÍNICO-ESTRUCTURAL POR RM DEL DETERIORO COGNITIVO EN EM

En la EM, por la variada, compleja, probablemente interrelacionada y progresiva naturaleza de la afectación cognitiva de los pacientes, se hace necesaria una evaluación neuropsicológica

exhaustiva y preferentemente longitudinal. Sin embargo, la literatura es todavía escasa y heterogénea en cuanto a estudios longitudinales.

Varios estudios longitudinales han ido siendo publicados acerca de biomarcadores en RM como predictores de deterioro cognitivo, con el fin de confirmar los hallazgos encontrados en estudios transversales. No obstante, muchos de estos estudios incluyen una evaluación funcional longitudinal (pero no de imagen) o una evaluación del deterioro clínico poco exhaustiva, o basada en la escala EDSS. Prueba de ello, son los resultados del metaanálisis y revisión sistemática sobre predictores longitudinales de discapacidad y resultados cognitivos en neuroimagen en pacientes con esclerosis múltiple publicada en la *revista Multiple Sclerosis and Related Disorders* en enero de 2022 (Pike et al. 2022).

Estos autores encontraron que, de un total de 1069 artículos inicialmente publicados hasta septiembre de 2021, tan sólo 64 cumplían sus criterios de inclusión (artículos en inglés, sobre población adulta, en EM exclusivamente y que versasen sobre análisis en RM) y no de exclusión (artículos que no realizasen análisis longitudinal de RM, que no reportaran tamaño del efecto, que no usaran modelos de regresión lineal, estudios de casos o estudios centrados en RM funcional). El análisis de esta publicación incluyó artículos con escalas EDSS y SMDT, únicamente; la gran mayoría utilizaban EDSS para la evaluación clínica, y tan sólo 5 longitudinales incluían SDMT como objetivo de los resultados; de esos 5, dos son anteriores a 2017 (fecha de publicación de los criterios de Mc Donald modificados) y tan sólo 2 son posteriores (Johnen et al. 2019 y Rocca et al. 2019). Las reflexiones de estos autores, después de analizar la literatura, son muy interesantes, ya que concluyen que las diversas aproximaciones por neuroimagen (ya sea el estudio de cambios globales o regionales, los análisis lesionales o no-lesionales o de sustancia gris o blanca) aportan información sobre el deterioro clínico y cognitivo relacionado con la EM. Además, sugieren que, dada la heterogeneidad en la afectación de estructuras del SNC en estos pacientes (a veces localizadas,

otras veces más difusas, y de estructuras variables entre pacientes, pero frecuentemente interconectadas entre sí y no simultáneas), la investigación de las relaciones entre la neuroimagen y la cognición de forma longitudinal como objetivo de futuros estudios sería beneficiosa. Por tanto, infieren que hacen falta más estudios con diseño longitudinal en imagen y cognición. También recomiendan una mayor consistencia en las modalidades de RM y los métodos analíticos entre estudios, especialmente en lo referido a la incorporación sistemática de análisis volumétricos a todos los estudios, y a una mayor tendencia a los estudios multimodales, con varios tipos de análisis concomitantes, para una aproximación más coste-efectiva.

En línea con ello están otros estudios recientes, excluidos de este metaanálisis por no cumplir sus criterios de inclusión-exclusión (por ejemplo, por no tener no realizar análisis de regresión lineal), y que se han publicado en los últimos 7 años, con análisis clínico y de imagen longitudinal referido a la capacidad de predecir el deterioro cognitivo en EM.

De esos estudios, 7 utilizaron únicamente la escala EDSS como indicador de deterioro, aislado o en combinación con la escala T25FW o Timed 25 Foot Walk, que analiza función motora (Bergsland et al. 2018, Esaghi et al. 2018, Genovese et al. 2019, Zivadinov et al. 2019, Rothstein 2020, Cole et al. 2020 y Pinter 2021). Es decir, estudiaron la relación y/o capacidad de predicción de la atrofia/carga lesional con la discapacidad o empeoramiento clínico global, pero no realizaron un análisis específico del deterioro cognitivo, ni detallado de sus bases o sus correlatos anatómico-funcionales en RM.

Otros 10 estudios sí emplearon algún test o batería de tests neuropsicológicos (en solitario o combinados con EDSS) y establecieron algún tipo de análisis del deterioro cognitivo de forma no dicotómica, siendo la batería más empleada para ello la BRB-N (Brief Repeatable Neuropsychological Battery, que incluye SDMT), utilizada en 6 de esos estudios (Pitteri et al. 2021, Preziosa et al. 2017, Eijlers et al. 2018, Eijlers et al. 2019, Rocca et al. 2019 y Pinter et

al. 2021). Además, existe otro artículo que utilizó SDMT y PASAT (Jacobsen et al. 2021), aunque no como parte de una batería concreta.

No obstante, ninguna de estas publicaciones refiere disponer de datos normativos en la población a estudio con los que establecer la existencia de deterioro cognitivo de forma más fiable y la mayoría utilizan criterios de deterioro cognitivo definidos ad-hoc. Tan sólo uno (Jacobsen et al. 2021) define el deterioro respecto a un grupo control de 40 personas sanas voluntarias, y otro (Johnen et al. 2019), realizado en población alemana y con una batería que no incluye SDMT, sí refiere disponer de datos normativos en la población a estudio, aunque obtenidos de una muestra de tan sólo 158 jóvenes (no especifican edad).

En lo referente a población española, sólo 2 de estos estudios incluyeron pacientes de hospitales españoles (los dos publicados por Esaghi et al. en 2018), si bien como parte de una muestra multicéntrica procedente de 7 centros europeos de varios países, y en los que el objetivo clínico era EDSS (y se desconoce en qué proporción de la muestra participaron los pacientes nacionales).

Por tanto, parece razonable concluir que, en cuanto a la evaluación neuropsicológica para correlación longitudinal con RM, aún falta evidencia con baterías neuropsicológicas completas y específicas, que dispongan de datos normativos fiables y validados para la población a estudio, e idealmente, específicamente para EM, y concretamente para la población española.

En cuanto a tamaños muestrales, 8 estudios se realizaron con muestras inferiores a 80 sujetos, llamado la atención especialmente los realizados con tan sólo 16 (Chu et al. 2018) y 25 pacientes (Rothstein et al. 2020). En el otro extremo están los estudios realizados sobre bases de datos o como parte de programas específicos, con tamaños muestrales a veces superiores a 1000 (Esaghi et al. 2018, Genovese et al. 2019, Johnen et al. 2019, Cole et al. 2020). En estos estudios los principales defectos radican en reclutamientos muy remotos, con criterios

diagnósticos dispares para EM, algunos incluso previos a los primeros criterios de McDonald. Asimismo, con frecuencia combinan análisis de estudios de RM obtenidos en 1,5 y 3T, y en equipos diferentes, con las limitaciones y la heterogeneidad que ello conlleva en el postprocesado de la imagen. Mención especial, no obstante, merecen los estudios publicados por Eijlers et al. en 2018 y 2019, realizados en población holandesa de forma prospectiva y en equipo de 3T, con estudio neuropsicológico específico y tamaños muestrales superiores a 170 pacientes.

En cuanto a las características técnicas de las RM, la mitad de los estudios se realizaron en equipos de 1,5T (Pitteri et al. 2017, Preziosa et al. 2017, Bergsland et al. 2018, Zivadinov et al. 2019, Jacobsen et al. 2021) o en combinación con 3T (Esaghi et al. 2018, Esaghi et al. 2018, Genovese et al. 2019, Cole et al. 2020). Destacan en este aspecto, además, los estudios realizados por Johnen et al. en 2019, en el que no se detalla de forma explícita el protocolo de RM realizado, Zivadinov et al. en 2019, en el que no se especifican claramente en el artículo los parámetros de adquisición de las imágenes y Rothstein et al. en 2020, en el que no se hace mención concreta en el texto del campo magnético del equipo empleado.

De los estudios restantes, realizados exclusivamente en equipos de 3T, dos no incluyen secuencia FLAIR 3D, a pesar de que estudiaban cargas o volúmenes lesionales (Dwyer et al. 2018 y Rocca et al. 2019), y uno no especifica de forma explícita en el texto los parámetros de adquisición de la secuencia FLAIR empleada (Pinter et al. 2021).

Así pues, a pesar de que la realización de estudios en 3T se considera lo ideal, continúa publicándose evidencia de estudios con 1,5T, equipos aún más frecuentemente utilizados en la práctica clínica, siendo más importante, probablemente, la consistencia y homogeneidad en los equipos y protocolos de imagen que la potencia del campo magnético como único factor aislado (Rocca et al. 2017).

Por otro lado, también existe heterogeneidad en el postprocesado de imágenes entre los distintos estudios longitudinales recientes, lo que puede comprometer la comparación entre los mismos; así, si bien para volumetría y medida de volumen/grosor cortical está muy extendido el uso de secuencias 3D T1 con espesores de 1 mm o muy cercanos a 1 mm, de herramientas de FSL, SPM o Freesurfer, y todos coinciden en el relleno de lesiones para cálculo de volúmenes, tan sólo 2 autores (Preziosa et al. 2017 y Bergsland et al. 2018) especifican el valor de Full-Width at Maximum (FWHM) empleado. Este valor, una medida para el suavizado durante el postprocesado, influye en la precisión y sensibilidad de los resultados y, por tanto, no detallarlo puede comprometer la reproducibilidad y precisión de los estudios.

En el caso del cálculo de la carga y los volúmenes lesionales, la metodología es más heterogénea si cabe, incluyendo herramientas automáticas o semiautomáticas diferentes, incluso algoritmos propios, y siendo escasa la validación manual (6 estudios realizan segmentación semiautomática; Pitteri et al. 2017, Dwyer et al. 2018, Esaghi et al. 2018, Zivadinov et al. 2019 y Pinter et al. 2021, de los que tan sólo uno, Pinter et al. 2020, especifica cómo se realiza la parte manual, aunque no detalla la experiencia del operador).

Por tanto, nuevos estudios con metodología detallada y ajustada, que permitan una mayor homogeneidad y reproducibilidad de los estudios longitudinales, sería recomendable.

En el aspecto de biomarcadores, sólo la mitad de los estudios analizaron grosor, volumen o atrofia selectiva de la corteza (Pitteri et al. 2017, Eijlers et al. 2018, Esaghi et al. 2018, Eijlers et al. 2019, Zivadinov et al. 2019, Rothstein et al. 2020, Jacobsen et al. 2021 y Pinter et al. 2021). De la otra mitad, dos estudiaron sólo carga lesional (Dwyer et al. 2018 y Johnen et al. 2019) y, de los 7 siete estudios restantes, cuatro no realizaron volumetría regional (Bergsland et al. 2018, Genovese et al. 2019, Cole et al. 2020 y Jacobsen et al. 2021).

De todo ello se deduce que el número de estudios multiparamétricos en los que se analicen simultáneamente carga lesional y volúmenes globales y regionales, es aún escaso y heterogéneo en la literatura. Sin embargo, y a pesar de las dificultades que las diferencias metodológicas en la evidencia científica expuesta hasta el momento puedan plantear en los estudios longitudinales, las conclusiones de estos estudios son, en bastantes casos, coincidentes o complementarias: Varios autores encontraron relación entre atrofia cortical y deterioro cognitivo (Pitteri et al. 2020, Preziosa et al. 2017, Eijlers et al. 2018, Esaghi et al. 2018, Eijlers et al. 2019, Rothstein et al. 2020 y Pinter et al. 2021), evidenciando, además, una mayor relación de la afectación con estadios más tardíos, más severos, en formas progresivas o con deterioros más acelerados (Esaghi et al. 2018, Eijlers et al. 2019).

También hay congruencia en lo referente a la volumetría regional, siendo significativa la consistencia en la relevancia de la atrofia talámica (Eijlers et al. 2018, Esaghi et al. 2018, Rocca et al. 2019, Pinter et al. 2021), que parece constituir, en línea con otras publicaciones de diseño transversal, un marcador de predicción del deterioro cognitivo en EM.

Otras regiones (cíngulo posterior, *cuneus*, *precuneus*, corteza temporal, o hipocampo, entre otras), también se nombran en los estudios, aunque con mayor heterogeneidad en los análisis y menor coincidencia global.

En el caso de volúmenes lesionales, destaca el “volumen lesional T2 atrofiado”, que en varios estudios resulta también un marcador coincidente de predicción de discapacidad (Dwyer et al. 2018, Genovese et al. 2019 y Zivadinov et al. 2019), aunque ninguno de estos estudios realizó una valoración específica neuropsicológica o una relación específica de este parámetro con el deterioro cognitivo.

Por el contrario, otros marcadores, como la reserva cognitiva, que se postula como protector frente al deterioro en otras enfermedades neurodegenerativas y que también se está estudiando en EM, está poco representado en los estudios longitudinales con RM. Aunque Rocca et al. en

2019, encontraron relación de la misma con los resultados de los test y el volumen talámico en EM, no detectaron cambios longitudinalmente.

Una revisión sistemática y metaanálisis aún más reciente, publicada este mismo año, sobre la correlación entre cambios cognitivos y neurorradiológicos con el tiempo en esclerosis múltiple (Simani et al. 2024), ha analizado artículos publicados entre 2001 y 2023 con evaluaciones longitudinales tanto de cambios estructurales como funcionales a lo largo de un periodo mínimo de 1 año. Incluyó sólo publicaciones en humanos, escritos en lengua inglesa y que tuviesen disponible el texto completo. De los 261 estudios potencialmente elegibles en inicio tan solo 35 cumplían criterios de inclusión, sobre los que realizaron una revisión sistemática, entre los que se incluyó tan sólo 1 en población española (Perez et al. 2021), y que sólo analizó EMPP. Los autores de este artículo, al igual que en el metaanálisis anterior (Pike et al. 2022), destacan la discrepancia en las medidas del tamaño de efecto, de las regiones cerebrales estudiadas y los test cognitivos empleados, así como los tamaños muestrales reducidos. Aunque en los estudios posteriores al 2021 (no incluidos en el metaanálisis de 2022) se denota mayor frecuencia de empleo del SDMT como herramienta de medida (23 artículos) hay discrepancias en los puntos de corte para la definición del deterioro, principalmente entre -0.5 y 2 SD. Asimismo, hay más tendencia al análisis multiparamétrico, con inclusión de volúmenes global, de sustancia gris y de sustancia blanca en varias publicaciones (Perez et al. 2021, Boscheron et al. 2021, Dong et al. 2022 y Skorve et al. 2023) (Tabla 6 y continuación). Resulta interesante que, entre las conclusiones obtenidas en este metaanálisis más reciente, se confirme una relación entre la pérdida de volumen global, de sustancia gris y blanca, cuerpo calloso, tálamo e hipocampo con un empeoramiento en resultados en SDMT/PASAT, en consonancia con lo referido en estudios de corte transversal. Sin embargo, algunos estudios no obtuvieron relación entre los cambios longitudinales en esos parámetros y el deterioro en los test psicológicos (Koenig et al. 2021, Nourbakhsh et al. 2016, Uher et al. 2014, Modica et al. 2016).

Tabla 6. Estudios longitudinales de correlación clínico-estructural desde 2017.

Test	RM	Seguimiento	Biomarcador	Población	Tamaño muestral	Tipo EM	Tipo de análisis	Resultados	
Pitteri 2017	EDSS y BRB-N. Datos normativos italianos	1,5 T. 3D T1 1 mm y FLAIR 3D 2 mm	Retrospectivo 8 años	Grosor cortical, volumen lesional	Italiana	78	Todos	MIPAV software semiautomático para lesiones WM. Freesurfer para grosor cortical. Relleno de lesiones. No datos sobre registro o suavizado	Mayor adelgazamiento cortical en pacientes con deterioro que sin él, no diferencias en incremento de volumen lesional. Relación entre adelgazamiento cortical y SMDT, PASAT y SRT.
Preziosa 2017	EDSS y BRB-N. Valores normativos de otro estudio en otra población	1,5T. DP/T2 2,5mm y MPRAGE T1 3D 1 mm	Prospectivo. Mediana de 4,9 años	Atrofia de WM y GM, global y regional	Italiana	66 EM (37 de ellos CIS) y 16 controles	Todos SPM 12. SIENAX DARTEL FWHM 3 mm Relleno de lesiones	Atrofia basal de WM y GM respecto a HC en EM. Atrofia al seguimiento de GM cortical, GM profunda, cerebelo y la mayoría de tractos de WM. Atrofia precoz profunda seguida de cortical Atrofia izquierda más asociada con deterioro que volumen lesional.	
Bergsland 2018	EDSS	1,5 T. FLAIR 2D 1,5 mm y 3D T1 1mm	Retrospectivo 10 años	Volumen lesional, volumen cerebral global y volumen de GM	-	152 EMRR precoz Incluye 35 controles Criterios de Poser para la inclusión	EMRR JIM para WM. Relleno de lesiones. SIENAX. FWHM 3 mm SBM	Encuentran 8 patrones de atrofia de GM. La atrofia se produce entre áreas funcionalmente relacionadas.	

GM: Sustancia Gris, WM: Sustancia blanca, HC: Controles sanos, FWHM: Full Width at Half Maximum, BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test, EDSS: Expanded Disability Status Scale, MIPAV: Medical Image Processing Analysis and Visualization.

Tabla 6 (continuación) Estudios longitudinales de correlación clínico-estructural desde 2017.

	Test	RM	Seguimiento	Biomarcador	Población	Tamaño muestral	Tipo EM	Tipo de análisis	Resultados
Chu 2018	EDSS y timed 25 foot walk T25FW	3T, 3D T1 1 mm	Prospectivo 5 años	Volumen cerebral global, Volumen GM profunda	Americana	16 EM y 16 HC	EMRR	SPM, SIENA, FSL y Freesurfer	Menor vol global EM en basal y seguimiento respecto a controles pero no diferencias en análisis longitudinal.
Dwyer 2018	EDSS y T25FW	3T, 3D T1 1 mm y FLAIR 2D 3 mm	Propectivo. 5 años	“Volumen lesional atrofiado”	Americana	192	18 CIS, 126 EMRR y 48 EMPP/ EMSP	FSL y algoritmo propio para lesiones T2, corregido manualmente con DP/T2. SIENAX para mapas tisulares volumen normalizado. Relleno de lesiones	El volumen lesional atrofiado diferente entre los distintos tipos de EM y mayor que el volumen lesional nuevo acumulado. Fue el único indicador que se correlacionó significativamente con el cambio en EDSS
Eijlers 2018	EDSS y BRBN,	3T, 3D T1 1 mm, 3D FLAIR 1 mm y DTI	Prospectivo Media 4,8 años (entre 3,84 y 8,24 años).	Lesiones de WM, integridad de WM en DTL, atrofia de GM profunda y atrofia cortical GM, global y regional	Holandesa	332 y 96 HC. El seguimiento lo hacen 234 EM y 60 HC	181 EMRR, 33 EMSP, 20 EMPP	SIENAX-FSL. Relleno de lesiones. No datos sobre registro ni el suavizado.	Los que se deterioraron cognitivamente tuvieron peor volumen lesional, integridad de WM, volumen cortical y profundo de GM inicial que los estables. Mayor atrofia en forceps en los deteriorados, y en general más daño regional que en los estables, con la mayor atrofia en tálamo.
Esaghi 2018	EDSS	1,5T y 3T de distinta marcas T1 de 1,2 o 1 mm DP, T2, FLAIR de 2,5, 3 y 5 mm	Retrospectivo. Media de seguimiento 2,41 años (entre 5 meses y 4,38 años)	Volúmenes regionales. Secuencia de atrofia regional	7 centros europeos de Italia, Holanda, Austria, España y Reino Unido	1424	CIS, EMRR, EMSP y EMPP.	Freesurfer para registrar T1 a un espacio simétrico. Desikan-Killiany-Tourneville. Relleno de lesiones (pero no se especifica el método para segmentarlas y obtener los mapas). No se especifica suavizado	24 regiones mostraron menos volumen en EM que HC, incluyendo GM profunda y Cortex posteriores En EMRR se atrofiaron primero el cíngulo posterior y precuneus, seguidos de cíngulo medio, tronco y tálamo, y las últimas fueron pálido y precentral medial.

Tabla 6 (continuación) Estudios longitudinales de correlación clínico-estructural desde 2017.

	Test	RM	Seguimiento	Biomarcador	Población	Tamaño muestral	Tipo EM	Tipo de análisis	Resultados
Eijlers 2019	BRBN. Deterioro referido a HC	3T. 3D T1 1mm y FLAIR 3D 1 mm	Prospectivo. Media 4,8 años (entre 3,84 y 8,24 años). Primera evaluación cognitiva entre 2008 y 2012, y segunda entre 2014 y 2017	Tasas anuales de atrofia cortical y de GM profunda (DGM) e incremento en volumen lesional correlacionados con la tasa anual de deterioro cognitivo, comparando EMRR con progresivas	Holandesa	230 EM y 59 HC	EMRR, EMPP y EMSP	Segmentación de lesiones automática. Relleno de lesiones. SIENAX (FSL 5) para medición de volúmenes de GM y WM y FIRST para volúmenes regionales. NO específica suavizado	La atrofia GM tasa anual de atrofia estable entre subtipos, mientras que la cortical fue mayor en formas progresivas, y también se relacionaba con un deterioro cognitivo más acelerado.
Genovese 2019	EDSS	1,5T y 3T. FLAIR 2D 3mm y 3D T1 1 mm	Retrospectivo 5 años	Acumulación de volumen lesional T2, volumen de lesión trófica T2, % de cambio en volumen cerebral y % de cambio en volumen ventricular. No análisis regional ni de grosor cortical	Americana	1612 EM. Criterios de McDonald 2010	Todos tipos	Segmentación de lesiones y volumen lesional con Jim. Volumen cerebral con SIENAX. No específica si se rellenan lesiones ni el suavizado.	El volumen de lesión atrofica T2 es un marcador de progresión a discapacidad y de conversión a EMSP
Johnen 2019	Batería MUSIC, datos normativos obtenidos en 158 jóvenes de población alemana	No se detalla el protocolo	Prospectivo. Seguimiento medio 12,13 meses (de 9 a 15 meses)	Número de lesiones T2, localización de las mismas, "atrofia visible" por inspección visual	Alemana	1123 EM. Criterios de Barkhof o McDonald 2005	EMRR o CIS reciente diagnóstico Excluyen formas progresivas	No especifican para RM	Los datos sociodemográficos, la depresión y EDSS se asocian con el deterioro al diagnóstico en EM. Ningún factor de RM convencional o clínico se relacionó con el deterioro, ni fue capaz de predecirlo a 1 año
Rocca 2019	BRBN	3T. DP/T2 3 mm, T1 3D 0,8 mm	Prospectivo Media 2,6 años	Índice de reserva cognitiva, volumen lesional T2 y T1, volúmenes globales y regionales WM y GM	No se especifica Tampoco fuente de HC	54 EM y 20 HC	No específica	Carga lesional con Jim. Relleno de lesiones. Volúmenes de GM y WM con SIENAX/SIEN A. VBM regional SPM12. No especifican suavizado	La reserva cognitiva puede actuar como protector en la preservación de funciones cognitivas, moderando el efecto del daño estructural en el resultado cognitivo. Encuentra n diferencias en resultados de test y volumen talámico relacionado con la CR, pero no en los cambios longitudinales.

Tabla 6 (continuación) Estudios longitudinales de correlación clínico-estructural desde 2017.

	Test	RM	Seguimiento	Biomarcador	Población	Tamaño muestral	Tipo EM	Tipo de análisis	Resultados
Zivadínov 2019	EDSS	1,5T. FLAIR 1, mm y 3D T1 1 mm espesor	Prospectivo. media de 10 años, con seguimiento anual Durante el periodo	Lesiones T2 nuevas/mayores cambios en volumen lesional T2, volúmenes cerebral, cortical y ventricular, volumen lesional T2 atrófico.	República Checa	176 EM. No especifica criterios diagnósticos	EMRR	FLIRT-FSL Lesion filling tool. SIENAX. No se especifica suavizado. Segmentación manual.	El volumen lesional T2 atrófico fue distinto para pacientes en progresión y estables desde los 6 primeros meses en todos los controles del periodo. Además, fue el único predictor de progresión a discapacidad significativo.
Cole 2020	EDSS	1,5T y 3T 3D T1 de 0,9 a 1,2mm	3,14 años (de 0,2 a 15)	Edad cerebral prevista (brain-PAD)	De 6 países europeos diferentes	1354 de 7 centros europeos 1204 EM, 150 HC	CIS, EMRR, EMSP, EMPP	SPM12 (GM y WM segmentations). Suavizado 4 mm. Realizan relleno para el análisis general, aunque no especifican cómo segmentan las lesiones	EM y CIS tenían edades cerebrales marcadamente superiores que HC. También había diferencia entre HC y cada subtipo de EM y CIS y EM pero no significativa entre los subtipos de EM. Además la edad cerebral basal se relacionaba con EDSS, tiempo desde el diagnóstico. La diferencia en edad cerebral longitudinalmente aumentaba con el empeoramiento en EDSS y el tiempo desde el diagnóstico.
Rothstein 2020	EDSS y MoCA	No especifican campo magnético. 3DT1 parámetros no explícitos	Retrospectivo 1 año (11-14 mes)	Volumen cerebral global, cortical y GM volumen, incluyendo regional de tálamo, hipocampo, ventrículos, con datos normativos.	EEUU	25 pacientes de una base de datos.	EMPP	VBM 3D NeuroQuant. No se especifica suavizado, ni si se realiza relleno de lesiones	Reducción en corteza y GM con correlación con el empeoramiento clínico y cognitivo. Longitudinalmente, una parte mostró pérdida significativa de corteza e hipocampo que reflejaban su EDSS y MoCA.

Tabla 6 (continuación) Estudios longitudinales de correlación clínico-estructural desde 2017.

	Test	RM	Seguimiento	Biomarcador	Población	Tamaño muestral	Tipo EM	Tipo de análisis	Resultados
Jacobsen 2021	EDSS, SDMT, SRT, LTS y PASAT. Definen deterioro con grupo control de 40 sujetos del centro sanitario	1,5T 3D T1 de 1,4 mm y 1,2 mm (en dos equipos de diferente casa comercial), y DP/T2 3D y 2D	5 y 10 años	Carga lesional T1 y T2, Volumen cerebral global, volumen de GM y WM, volumen cortical y de ventrículos laterales.	Noruega	76 pacientes. Reclutados en 1998-2000. 66 completaron seguimiento a los 5 años, y 50 a 10 años.	Todo	FSL. Segmentación semiautomática de lesiones T1 y T2. Relleno de lesiones.	A los 5 años, el empeoramiento en SDMT se predijo con edad inicial, EDSS, volumen cerebral global y lesional T2. A 10 años, el volumen de GM y el volumen lesional T1 explicaban el 39,4% de la varianza de cambios del SDMT
Pinter 2021	EDSS y BRBN.	3T. 3D T1 1mm isotrópico. FLAIR T2 para lesiones, pero no especifican parámetros de adquisición	10 años. Prospectivo. No intervalos.	Carga lesional T2 global y regional, volúmenes cerebrales y grosor cortical	Austriaca	116 pacientes iniciales, de los que 63 completaron el seguimiento		Segmentación semiautomática basada en un algoritmo de una publicación de 1992 (dan referencia). FSL para volúmenes y freesurfer para grosor cortical global y medio lobar. Relleno de lesiones. No especifican suavizado	El volumen talámico predijo la función cognitiva y distinguió estables de no estables. Aunque el grosor cortical global y medio se asociaban con la función cognitiva en el seguimiento, no contribuían a la predicción del deterioro.
Perez 2021	EDSS y BRNB	3T y 1,5T. T1 FLAIR 2D. No concretan parámetros	1 año	Volúmenes regionales y globales	Española	43 multicentrico	EMPP	BD-neuroimaging platform	Correlación de volúmenes regionales y deterioro

1.4. JUSTIFICACIÓN

Así pues, teniendo en cuenta los antecedentes en la literatura reciente sobre la correlación entre RM y deterioro cognitivo, con nuestro estudio intentamos contribuir a la evidencia en algunos aspectos en los que aún parece necesaria, tales como la inclusión exclusiva de población española, con una batería de test neuropsicológicos completa y específica que cuenta con datos normativos para población a estudio, y validada para EM, empleada según la reciente clasificación IC-CoDIMS, e incluyendo un análisis multiparamétrico de RM, que abarque tanto volumetría global y regional como medición de carga lesional, así como un postprocesado detallado y ajustado a las prácticas habituales, con una adquisición homogénea de las imágenes a realizar y un tamaño muestral superior a 100 sujetos, utilizando una medida de resultados dinámica, con seguimiento medio superior a 2 años.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

El análisis longitudinal avanzado de parámetros de la RM estructural puede predecir el déficit cognitivo en pacientes con EM.

2.2. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

Evaluar qué parámetros de RM estructural, analizados longitudinalmente, predicen el deterioro cognitivo en la EM.

SECUNDARIOS:

1. Analizar los patrones evolutivos de atrofia y carga lesional en la RM estructural.
2. Evaluar los parámetros de RM estructural que, longitudinalmente, se asocian con el empeoramiento en los resultados de la evaluación cognitiva mediante la batería Neuronorma e IC CoDIMS.
3. Definir parámetros de RM estructural que, en la evaluación basal, se asocien a un mayor riesgo de empeoramiento cognitivo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un diseño analítico longitudinal prospectivo en una cohorte de pacientes con EMRR y EMSP.

3.2. POBLACIÓN

Los estudios se realizaron en los Servicios de Neurología y de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos entre julio de 2019 y diciembre de 2022.

Los sujetos se reclutaron de manera consecutiva en la consulta de neurología, entre aquellos que contaban con estudios previos de evaluación cognitiva mediante test neuropsicológicos incluidos en el proyecto NEURONORMA.

Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes se detallan a continuación (Tabla 7):

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

Criterios de inclusión
Cumplir criterios de McDonald modificados 2017 para diagnóstico de EM
Haber sido explorado mediante el protocolo de evaluación cognitiva NEURONORMA (cumpliendo criterios para su aplicación, en cuanto a condiciones de audición, visión y físicas para la realización de los test)
Tener un estudio de RM correlativo con los test cognitivos en un intervalo máximo de 12 meses, realizado en equipo de 1,5T y con secuencia 3DT1 de 1 mm de espesor
Criterios de exclusión
Historia de lesiones cerebrales distintas de EM que puedan afectar a la cognición y al análisis de RM
Enfermedades distintas a la EM que puedan repercutir en los resultados de la evaluación cognitiva (depresión mayor en el momento de la inclusión, otros trastornos neuropsiquiátricos, otras enfermedades neurológicas, enfermedades médicas descompensadas, déficit visual o auditivo que impida la realización de los test)
Padecer o haber padecido enfermedades infecciosas que afecten al SNC.
Tener antecedentes de abuso de alcohol u otras drogas
Portar dispositivos incompatibles con RM en el momento de iniciar el estudio

Con posterioridad, para la evaluación longitudinal, se repitieron los test y una RM con una latencia mínima de 24 meses respecto a la evaluación basal.

3.3. PERIODO DEL ESTUDIO

El reclutamiento de pacientes se realizó entre julio de 2019 y diciembre de 2020 y los test y RM prospectivos se realizaron hasta diciembre de 2022.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética para Investigación del hospital Clínico San Carlos.

3.4. RECOGIDA DE DATOS

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de los registros electrónicos correspondientes del hospital (historia clínica), y fueron registrados, por los distintos colaboradores del estudio, en una base excel anonimizada por código numérico.

Los resultados de los test neuropsicológicos basales y prospectivos fueron registrados en la base, también anonimizados por código numérico, por el operador de los test.

Las imágenes basales y prospectivas de RM se obtuvieron de los Sistemas de Información Radiológica y de Archivo de Imágenes y Comunicación (RIS-PACS) del Servicio de Radiodiagnóstico del hospital en formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Tras su anonimización y postprocesado, los resultados fueron registrados automáticamente en la base de datos.

3.5. EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA

Todos los pacientes fueron evaluados cognitivamente por un neuropsicólogo con más de 5 años de experiencia en deterioro cognitivo (ADA) mediante los test específicos incluidos en la batería perteneciente al proyecto de co-normalización NEURONORMA.

Los test neuropsicológicos empleados en este proyecto fueron (Tabla 8):

- **Span Verbal** (Span de dígitos directos o SpanF y dígitos inversos, o SpanB), que evalúan atención y memoria a corto plazo (SpanF) y de trabajo (SpanB), así como capacidad de manipulación de la información (Peña-Casanova J et al. 2009).
- **Span Visuoespacial** (Test de los cubos Corsi directos, o F, e inversos, o B), que es una tarea de memoria espacial y memoria de trabajo visual (Peña-Casanova J et al. 2009).
- **Trail Making Test** (TMTa y TMTb), que evalúa las funciones atencionales visoespaciales y la capacidad ejecutiva (Peña-Casanova et al. 2009). TMTa es un test de búsqueda visual y evalúa velocidad de procesamiento. TMTb es un test de flexibilidad cognitiva y atención alternante.
- **Boston Naming Test** (BNT), que valora la comprensión verbal y la capacidad de denominación visuoverbal, ya que consiste en denominación de objetos a partir de imágenes (acceso léxico) (Aranciva et al. 2012).
- **Judgment of Line Orientation** (JLO) que mide habilidades visoespaciales (Calvo et al. 2013), mediante la percepción y discriminación de líneas.
- **Test de la Figura Compleja de Rey** (ROCF3, ROCF30, ROCFrecog), que es una medida de habilidad visuconstructiva y de la memoria visual (episódica, a corto y largo plazo), así como de otros procesos como la organización perceptual, la resolución de problemas o las habilidades motoras (Palomo et al. 2013).
- **Free and Cued Selective Reminding Test** (FCSRTL1, FCSRTFT, FCSRTDF, FCSRTDT y FCSRTtotal), para valorar la memoria episódica verbal (Grau-Guinea et al. 2020). “L1” evalúa recuerdo inmediato, “FT” el recuerdo libre total, “DF” recuerdo diferido libre, “DT” recuerdo diferido total, y “total” la memoria verbal general.

- **Fluencia verbal semántica** (animales) y **formal** (p, m, r), como medida de fluencia verbal (Casals-Coll et al. 2013). En animales se explora acceso a vocabulario basado en categorías semánticas y en p, m, r el acceso a léxico basado en restricciones fonológicas. Los participantes tienen 60 segundos para cada tarea.
- **Test de Stroop de interferencia palabra-color** (Stroop1, Stroop2 Stroop3), que valora atención y función ejecutiva, flexibilidad cognitiva y resistencia a la interferencia de estímulos externos (Peña-Casanova et al. 2009). Stroop1 es un test de lectura rápida, Stroop2 consiste en nombrar colores y Stroop3 en decir el color de la tinta en palabras conflictivas.
- **Test de la Torre de Londres–versión Drexel University** (TOLcorrect, TOLmoves, TOLstart, TOLejecution y TOLresolution), que evalúa funciones ejecutivas que tienen que ver con la planificación de procesos (Peña-Casanova et al. 2009) y solución de problemas. “TOLcorrect” evalúa ejecuciones correctas, “moves” movimientos realizados, “ejecution” el tiempo de resolución y “resolution” la precisión del plan. En estos test la velocidad es un componente crítico.

Tabla 8. Test incluidos en la batería Neuronorma por dominios.

Dominio Cognitivo	Test
Atención/Velocidad de procesamiento	Span Verbal, Span Visuoespacial, TMTa, TMTb, Stroop1, Stroop2.
Función ejecutiva	SpanB, CorsiB, TMTb, Stroop3, Torre de Londres.
Función visuoespacial	CorsiF, ROCF3 (copia), JLO.
Lenguaje	BNT, Fluencia verbal (semántica y formal).
Memoria episódica verbal	FCSRT (todas las subpruebas).
Memoria episódica visuoespacial	ROCF30, ROCFrecog.

Los test fueron aplicados en dos momentos temporales distintos con una latencia mínima de 2 años, siguiendo las especificaciones publicadas en la literatura científica para la realización de cada uno (Peña-Casanova et al 2009). Los test basales se realizaron entre junio de 2015 y noviembre de 2018, y los prospectivos entre julio de 2017 y noviembre de 2022.

Se obtuvieron resultados en forma de puntuaciones tanto brutas como escalares (conversión de puntuaciones brutas ajustadas por edad y escolaridad según el procedimiento aplicado en el proyecto NEURONORMA).

Se recogieron en los dos mismos puntos temporales, además, los resultados en la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS), como medida de discapacidad, y el test PASAT (versión de 3 minutos), así como valoración de fatiga (escala Fatigue Severity Scale) y depresión (Beck Depression Inventory-II).

3.6. ESTUDIOS DE RM

3.6.1. ADQUISICIÓN:

Los estudios de RM estructural se adquirieron en equipos de 1,5T (Signa HDx, Excite GE) mediante protocolo específico para EM obtenido con antenas específicas de cráneo multicanal, de 8 canales. Los parámetros de adquisición de las secuencias 3DT1GE y FSE FLAIR T2 empleadas en el estudio se detallan en la Tabla 9.

Los estudios prospectivos se obtuvieron con los mismos parámetros, con una latencia máxima de 12 meses respecto a la evaluación neuropsicológica correspondiente, y se obtuvieron entre agosto de 2017 y diciembre de 2022.

Tabla 9. Parámetros de adquisición de RM.

	Axial 3DT1 FSPGR	Axial FLAIR T2 2D	Sagital FLAIR T2 3D
FOV (mm)	240 x 240	250 x 250	240 x 240
Espesor de corte (mm)	1	3	1,6
TR (ms)	6.7	8000	7000
TE (ms)	1.54	1273	105.47
Espaciado (mm)	0.8	3	1.6
Ángulo flip	20°	90°	90°
Matriz	256 x 256	256 x 256	256 x 256
TI (ms)	-	2000	2106

FOV=Campo de exploración, TR =Tiempo de Repetición, TE= Tiempo de Eco, TI=Tiempo de Inversión, mm=milímetros, ms=milisegundos

3.6.2. POSTPROCESADO DE LAS IMÁGENES DE RM

El postprocesado de las imágenes de RM fue realizado en un ordenador personal (PC) por un técnico en Imagen para el Diagnóstico del Laboratorio de Imagen del Servicio de Radiología del Hospital Clínico San Carlos (LGM), especializado en postprocesado avanzado y con más de 2 años de experiencia en la materia, y fue supervisado en sus distintas fases por la neurorradióloga autora de este trabajo.

El protocolo de dicho postprocesado se realizó según se detalla a continuación (Figura 5):

CONVERSIÓN DE FORMATO DE LAS IMÁGENES DICOM

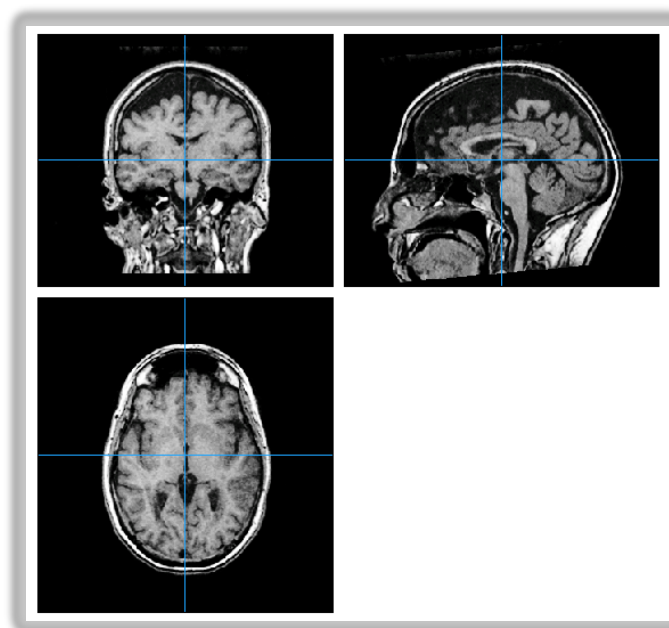
Tras la extracción de las imágenes 3DT1 y FLAIR T2 de RM en formato DICOM se procedió a su conversión a formato nifti (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) mediante la herramienta mricrogl de NITRC (NeuroImaging Tools and Resources Collaboratory (<https://www.nitrc.org>)) y, posteriormente, se anonimizaron los archivos resultantes.

REALINEADO Y SEGMENTACIÓN DE LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA

El posterior procesado de las imágenes nifti anonimizadas se realizó mediante Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12, versión 7771) de Matlab®2018b y su herramienta asociada “Lesion Segmentation Tool” (LST) versión 2.0.15 (www.statisticalmodelling.de/lst.html) (Schmidt et al. 2012), con el pipeline longitudinal a través del algoritmo LGA (Lesion Growth Algorithm) (Schmidt et al. 2019).

En SPM, tras alinear las imágenes T1 y FLAIR T2 en orientación con el eje AC-PC (comisura anterior-comisura posterior) para coincidir con el eje [0,0,0] (Figura 2), se usó la toolbox LST mediante el algoritmo LGA de segmentación de lesiones, aplicando el umbral estándar (0.3) para detección de las mismas.

Figura 2. Ejemplo de alineado a (0,0,0) según AC-PC en SPM.

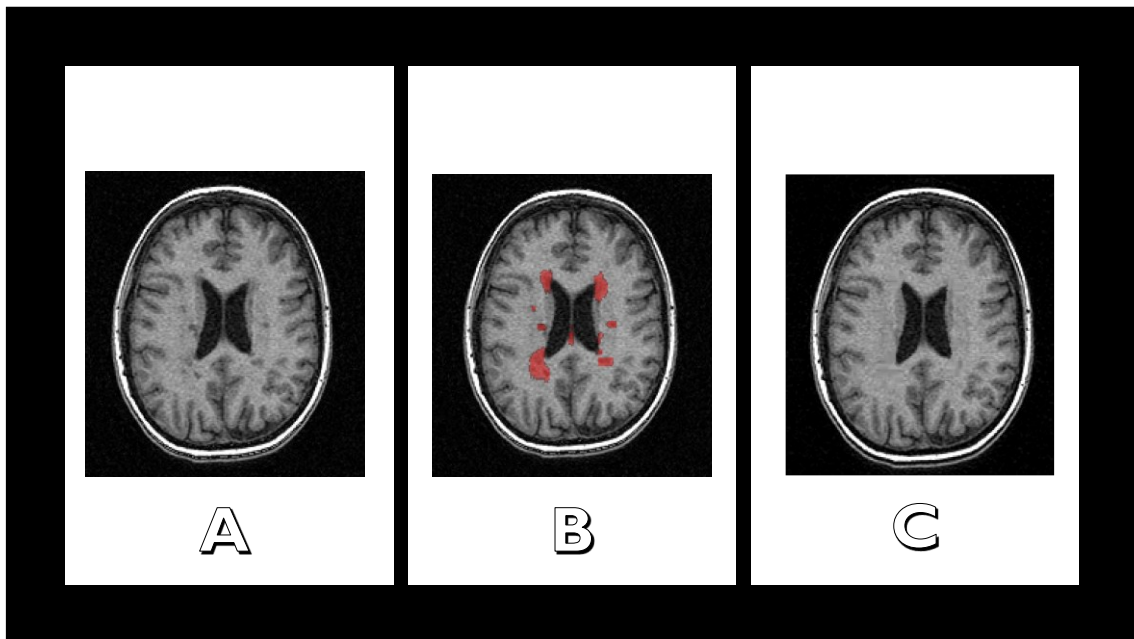


El mapa probabilístico lesional resultante de la segmentación fue posteriormente supervisado y corregido manualmente por la autora de este trabajo mediante su registro a la secuencia FLAIR T2 utilizando la aplicación FSL eyes (<https://open.win.ox.ac.uk/pages/fsl/fsleyes>).

“LESION FILLING” Y SEGMENTACIÓN TISULAR

El mapa probabilístico lesional corregido se utilizó para el posterior relleno de las lesiones en la imagen T1 utilizando SPM, mediante la opción “lesion filling”, con el fin de optimizar la diferenciación y segmentación de sustancia gris (Figura 3). A continuación, se utilizó la toolbox CAT12 de SPM, con las imágenes 3DT1 rellenas, para la segmentación tisular. Los resultados con los datos de volúmenes segmentados de sustancia gris, sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y volumen intracraneal total (TIV, en mm³) obtenidos en CAT 12 (Figura 4) se exportaron automáticamente a una tabla excel que se incorporó a la base de datos.

Figura 3. Ejemplo del relleno automático de lesiones.



A partir de una imagen T1 nativa (A) se obtiene un mapa probabilístico de lesiones basado en intensidades de señal y localización que se marca en color rojo y se registra a la imagen nativa (B), para posteriormente ser sustituido por intensidad similar a la sustancia blanca aparentemente normal mediante la herramienta “lesion filling” de SPM(C). Nótese que la segmentación automática no resulta perfecta, por lo que, para la obtención de la imagen final, se realizó una corrección manual del mapa probabilístico mediante FSL eyes.

Figura 4. Ejemplo del reporte final obtenido en CAT12 con segmentación tisular y datos de volumen globales.

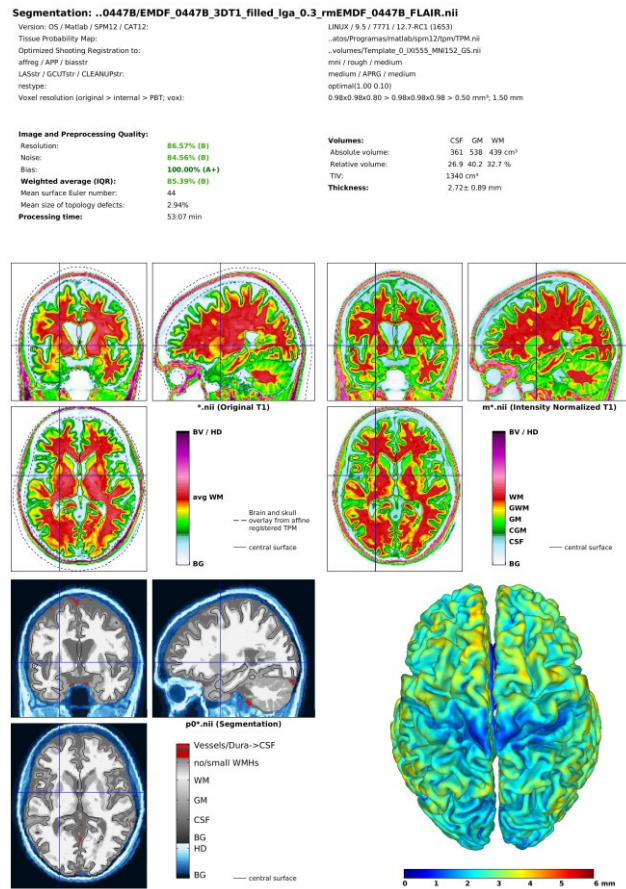
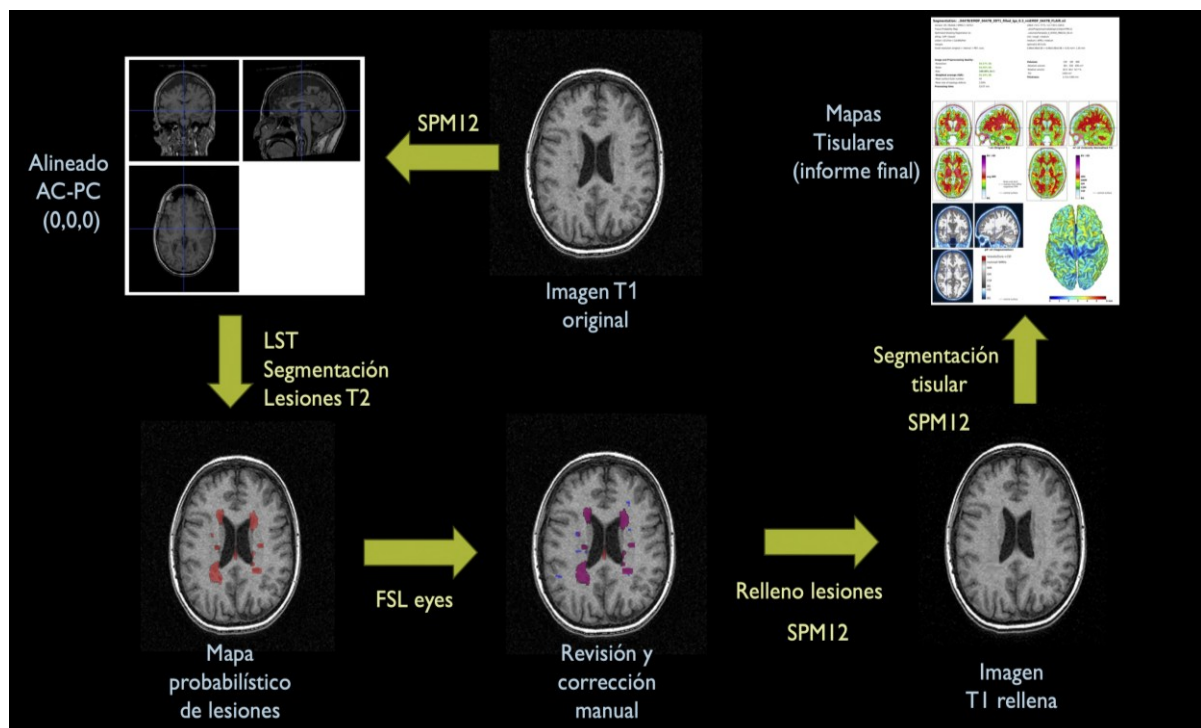


Figura 5. Diagrama resumen del postprocesado de imagen en el estudio.

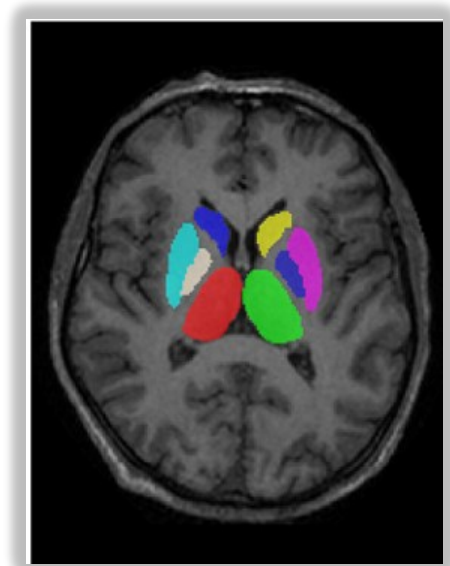


VOLUMETRÍA DE SUSTANCIA GRIS PROFUNDA

Para la volumetría de sustancia gris profunda se utilizó, en primer lugar, la herramienta FSL-FIRST (https://web.mit.edu/fsl_v5.0.10/fsl), con la que se realizó la segmentación en núcleos putamen, caudado, accumbens, globos palidus, hipocampo, amígdala, tálamo y tronco del encéfalo. Los resultados de la segmentación se confirmaron visualmente por la neurorradióloga autora de este trabajo (Figura 6).

Posteriormente, mediante *fslstats*, otra herramienta general FSL para cálculo de valores/estadísticas a partir de datos de intensidad en la imagen, se obtuvieron valores en mm³ de los volúmenes para cada una de las estructuras segmentadas en el paso anterior, que también se incorporaron automáticamente a la base de datos excel.

Figura 6. Ejemplo de segmentación de sustancia gris profunda mediante FIRST de FSL, con mapa generado superimpuesto a imagen T1.



3.7. VARIABLES:

De las evaluaciones neuropsicológicas se recogieron, para cada sujeto, los resultados de los test neuropsicológicos en puntuaciones brutas y escalares, el número total de test alterados y el número de test alterados por dominio (considerando como dominios la velocidad de procesamiento de la información/atención, la memoria, la función visuoespacial y del lenguaje y la función ejecutiva). La alteración de un dominio cognitivo fue definido como 1SD por debajo de la normalidad, ajustado por edad y escolaridad, en dos o más test de ese dominio. Se siguió por lo tanto la propuesta IC CoDE (International Classification of Cognitive Disorders), un sistema utilizado en neurociencias de la cognición para clasificar los resultados de los test, basado en una taxonomía única entre enfermedades, adaptado a la EM (IC-CoDiMS) (Hancock et al.2023). En nuestro estudio, se realizaron análisis tanto utilizando IC CoDiMS por número de dominios alterados (expresado como número, a saber 0, 1, 2 o 3 o más) como el IC CoDiMS por número de dominios alterados dicotomizado, utilizando el cambio de dominios alterados en al menos uno (presente/ausente) como indicador de empeoramiento o estabilidad cognitivos. También se recogió el tiempo transcurrido entre exploraciones, en años.

Del análisis de las imágenes de RM se consideraron, para cada sujeto y en mm^3 , los volúmenes cerebral global y lesional, así como los regionales de ambos hipocampos, núcleos accumbens, amígdalas, caudados, pálidos y tálamos, y el volumen total de sustancia gris y de sustancia blanca, además del número de lesiones. También se obtuvo el tiempo entre exploraciones en meses.

De los datos sociodemográficos de los pacientes se recogieron la edad y sexo, escolaridad y lateralidad (diestro-zurdo-ambidiestro), el resultado en el test EDSS y la duración de la enfermedad (en años).

Tabla 10. Tipos de variables del estudio.

Tipos de variables del estudio	
De resultado	IC CoDIMS por número de dominios alterados dicotomizado (0,1)
Independientes	Volúmenes global, de sustancia gris, de sustancia blanca, subcorticales y de carga lesional, número de lesiones
De confusión	Sexo, edad, lateralidad, nivel educativo, EDSS, duración de la enfermedad y tiempo entre evaluaciones.

3.8. ANALISIS ESTADISTICO:

Los datos almacenados en la base de datos fueron analizados mediante los paquetes estadísticos JASP®, de la Universidad de Amsterdam, versión 0.19.1. (<https://jasp-stats.org>) e IBM® SPSS Statistics y RStudio (versión 2024.04.2).

3.8.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se calcularon medias y desviaciones estándar (SD) para variables cuantitativas continuas, y rangos (mínimo y máximo) o medianas y rangos intercuantílicos para datos ordinales, variables de distribución asimétrica o con valores atípicos, así como porcentajes (en el caso de variables categóricas).

3.8.2. ANÁLISIS DE TENDENCIA A LA NORMALIDAD EN LA DISTRIBUCIÓN DE LOS DATOS

La tendencia a la distribución normal de las variables se analizó mediante Q-Q plots, para identificar valores atípicos, y test de Shapiro-Wilk; se optó por el uso de pruebas no paramétricas para los datos que no cumplían con la suposición de normalidad en el test (valor de $p < 0,05$).

Para evaluar la homogeneidad de las varianzas entre grupos se empleó el test de Levene, especialmente para valorar la aplicación de pruebas paramétricas, utilizando valor $p > 0,05$

como indicador de homogeneidad de varianzas (cuando $p < 0,05$ se rechaza la hipótesis nula de homogeneidad de varianzas).

3.8.3. ANÁLISIS COMPARATIVOS

Cuando no se cumplieron los supuestos de normalidad, se realizó análisis comparativo mediante los test de rangos con signo de Wilcoxon para datos relacionados (por ejemplo, los resultados de la RM o los test basales respecto a los del seguimiento) y el test de Mann-Whitney U para comparar muestras independientes (por ejemplo, los cambios cognitivos o en RM en función del género de los pacientes, o los resultados de RM entre pacientes estables y no estables). Cuando se cumplieron supuestos de normalidad, por ejemplo, para la comparación de cambios entre pacientes estables y deteriorados, se utilizó el test de la t de Student.

Para las comparaciones el nivel de significación se estableció en un p-valor $< 0,001$. Este umbral de significación se decidió con el fin de reducir el riesgo de error de tipo I por comparaciones múltiples.

Asimismo, de manera general, el tamaño del efecto reflejado en la correlación biserial (r_{rb}) para el test de Wilcoxon, la r para el test de Mann-Whitney U o la d de Cohen para t de Student, se consideró pequeño para valores $< 0,30$, moderado para valores entre 0,30 y 0,50 y grande para valores $> 0,50$.

3.8.4. ANÁLISIS DE CORRELACIONES

Para el análisis de correlaciones se seleccionaron únicamente las variables de RM que en el análisis comparativo evidenciaron diferencias significativas entre los valores medidos basal y longitudinalmente.

Se emplearon las pruebas de Spearman (Rho de Spearman) cuando se estudiaron relaciones monotónicas de datos de distribución no normal (por ejemplo, al evaluar la correlación entre

los resultados basales de las RM y de los test) o relaciones no lineales, y el test de Pearson cuando se analizaron relaciones lineales en datos continuos.

Para ambos métodos, el nivel de significación se estableció en p-valor $<0,001$ y se consideró una correlación débil si r 0,10-0,30, moderada cuando r entre 0,30 y 0,50, y fuerte cuando $r > 0,50$.

3.8.5. ANÁLISIS MEDIANTE MODELOS DE REGRESIÓN

Finalmente, se realizó un análisis mediante modelos de regresión y curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con el fin de valorar la capacidad de las variables para predecir el deterioro en la cognición.

El análisis que se llevó a cabo fue una regresión logística binaria, diseñada para modelar la relación entre un conjunto de variables predictoras (independientes) y una variable dependiente dicotómica.

En nuestro caso, como variable dependiente se utilizó el IC code por número de dominios dicotomizado (en el que “0 cambios” equivale a “no empeora”, y “cambio en 1 dominio o más” equivale a “empeora”).

El objetivo principal de estos análisis fue identificar qué variables independientes contribuyen significativamente a predecir si ocurre “empeora”. Para ello, se seleccionaron las variables de RM que demostraron diferencias significativas en su atrofia entre sujetos que empeoraron y cognitivamente estables entre mediciones, como variables independientes, y se realizó su estandarización para evitar la sobredimensión de los efectos por diferencias relativas en tamaño.

El análisis incluyó una matriz de correlaciones entre las variables predictoras y la constante, para detectar problemas de multicolinealidad y correlaciones.

Se determinaron valores de coeficiente B y de odds ratio (Exp (B)) para la variable independiente.

La validez y calidad de los modelos de regresión logística se evaluaron a través pruebas de Chi-cuadrado, índices pseudo-R² (Cox & Snell, Nagelkerke), para indicar la capacidad explicativa del modelo, y prueba de Hosmer y Lemeshow (con el objetivo de evaluar si las probabilidades se ajustan bien a los datos observados).

Asimismo, se realizaron curvas ROC y se obtuvieron valores de área bajo la curva (AUC) para determinar la capacidad de discriminación del modelo entre las dos categorías de la variable dependiente.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Inicialmente, de los 500 pacientes elegibles por disponer de resultados en la batería cognitiva elegida y RM correlativa, se descartaron los que no se hubiesen realizado la RM en equipo de 1,5T (103), con secuencias 3DT1 de 1 mm de espesor (158), con imágenes adecuadas para el postprocesado por artefactos o defectos técnicos (20), o aquellos en los que el tiempo transcurrido entre la RM y la realización de los test neuropsicológicos fuese superior a 12 meses (6), así como los pacientes con EMPP (16). De la muestra resultante, de 197 sujetos, 96 no pudieron ser explorados longitudinalmente por pérdida en el seguimiento, resultando un tamaño muestral final para análisis longitudinal de 101 pacientes (Figura 7 del Anexo). De ellos, 26 eran hombres (un 25,7%) y 75 mujeres (un 74,3%).

Al inicio del estudio los sujetos tenían edades comprendidas entre los 20 y los 78 años, con una media de 45,5 años ($\pm 10,1$), y, al finalizar, entre los 23 y los 83 años, con una media de 49,7 años ($\pm 10,2$).

En cuanto a distribución por tipo de EM, al inicio del estudio un 91,1% estaban diagnosticados de EMRR (92 individuos, 24 hombres y 68 mujeres) y un 9% de EMSP (2 hombres y 7 mujeres).

En el nivel de discapacidad, expresado como EDSS, se obtuvieron una mediana y rango intercuartílico de 2,5 (3). El EDSS mínimo fue de 0 y el máximo de 8.

Las características demográficas y clínicas de la muestra se exponen en las tablas 11, 12 y 13.

Tabla 11. Características clínicas y demográficas de la muestra

	EDSS	Edad inicio	Edad al seguimiento
Válidos	101	101	101
Pérdidas	0	0	0
Mediana	2,5	44,0	48,0
Media	2,6	45,5	49,7
Desv estándar	2,0	10,1	10,2
Mínimo	0,0	20,0	23,0
Máximo	8,0	78,0	83,0
Percentil 25	1,0	39,0	43,0
Percentil 75	4,0	53,0	56,0

Tabla 12. Características de la muestra. Distribución por sexo y tipo de EM.

Variable	Característica	Número	Total	Proporción
Sexo	Hombre	26	101	0,26
	Mujer	75		0,75
Tipo de EM	RR	92	101	0,91
	SP	9		0,09

Tabla 13. Características de la muestra. distribución de tipos de em por sexo

Tipo de EM	Frecuencias	Hombres	Mujeres	Total
RR	Total	24	68	92
	% EMRR	26,1 %	73,9 %	100%
	% del total	23,8 %	67,2 %	100%
SP	Total	2	7	9
	% EMSP	22,2 %	77,8 %	100 %
	% del total	2 %	6,9 %	8,9 %
Total	Total	26	75	101
	% del total	25,7%	74,3 %	100 %

En el momento del inicio del estudio, un 11,9 % de la muestra se clasificó con deterioro cognitivo (dos o más dominios alterados). Un 19,8% del total evidenció alteración en un solo dominio.

El dominio más frecuentemente afectado inicialmente fue la atención/velocidad de procesamiento (23,8%), seguido de las alteraciones en el lenguaje (7,9%), ejecutivas y de memoria episódica (ambas en un 6,9% de los sujetos al inicio del estudio) y de las funciones visuoespaciales (presentes en un 5,9%). En la evaluación longitudinal los dominios más afectados fueron la atención/velocidad de procesamiento (28,7%) y la memoria episódica (11,9%) (Gráfica 1 y Tabla 14).

GRAFICA 1. Porcentajes de dominios alterados en la muestra.

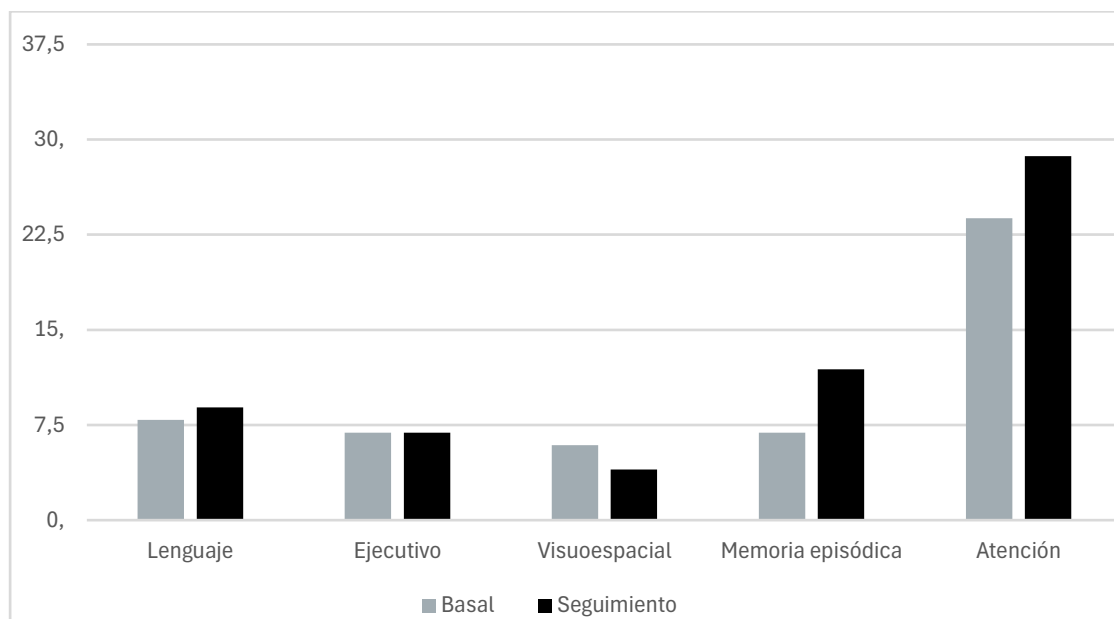


Tabla 14. Características de la muestra. Distribución por dominios alterados.

	Dominio		Parcial	Total	Proporción	p-valor	
Basal	Lenguaje 1SD dicotomizado	No	93	101	0,92	<0,001	
		Sí	8	101	0,08	<0,001	
	Ejecutivo basal 1SD dicotomizado	No	94	101	0,93	<0,001	
		Sí	7	101	0,07	<0,001	
	Visuoespacial 1SD dicotomizado	No	95	101	0,94	<0,001	
		Sí	6	101	0,06	<0,001	
	Memoria episódica 1SD dicotomizado	No	94	101	0,93	<0,001	
		Sí	7	101	0,07	<0,001	
	Atención/Velocidad de procesamiento 1SD dicotomizado	No	77	101	0,76	<0,001	
		Sí	24	101	0,24	<0,001	
	Seguimiento	Lenguaje 1SD dicotomizado	No	92	101	0,91	<0,001
			Sí	9	101	0,09	<0,001
Ejecutivo 1SD dicotomizado		No	94	101	0,93	<0,001	
		Sí	7	101	0,07	<0,001	
Visuoespacial 1SD dicotomizado		No	97	101	0,96	<0,001	
		Sí	4	101	0,04	<0,001	
Memoria episódica 1SD dicotomizado		No	89	101	0,88	<0,001	
		Sí	12	101	0,12	<0,001	
Atención/Velocidad de procesamiento 1SD dicotomizado		No	72	101	0,71	<0,001	
		Sí	29	101	0,29	<0,001	

La media de tiempo transcurrido entre la valoración basal y la longitudinal por RM fue de 4,1 \pm 1,2 años. La mediana del tiempo transcurrido entre las evaluaciones de RM y test basales fue de 6,3 meses, y entre las RM y test longitudinales de 2,7 meses. Los valores basales (medias y desviaciones estándar) de los volúmenes, carga lesional y resultados de los test se reflejan en las Tablas 15 y 16, respectivamente:

Tabla 15. Valores medios de volumen (mm3) basales y en el seguimiento

	N	Media	SD		N	Media	SD
Basal hipocampo I	101	3408,337	490,638	Control pálido I	101	1518,823	250,504
Control hipocampo I	101	3277,804	620,434	Basal putamen D	101	4249,985	602,389
Basal hipocampo D	101	3518,646	478,599	Control putamen D	101	4090,054	731,561
Control hipocampo D	101	3397,319	597,428	Basal putamen I	101	4482,258	588,046
Basal accumbens D	101	378,254	99,65	Control putamen I	101	4212,312	707,167
Control accumbens D	101	339,567	104,854	Basal tálamo D	101	7050,430	811,316
Basal accumbens I	101	467,788	102,446	Control tálamo D	101	6640,839	1052,927
Control accumbens I	101	422,359	119,405	Basal tálamo I	101	7248,657	851,037
Basal amígdala D	101	1327,969	215,572	Control tálamo I	101	6866,511	1114,986
Control amígdala D	101	1236,275	275,578	Basal volumen total	101	1430.899	126,296
Basal amígdala I	101	1358,038	185,386	Control volumen total	101	1408.032	132,544
Control amígdala I	101	1239,214	249,918	Basal Volumen sustancia gris	101	578.612	55,904
Basal caudado D	101	3020,997	510,579	Control vol sustancia gris	101	567.552	55,881
Control caudado D	101	3048,757	550,780	Basal vol sustancia blanca	101	495.636	58,302
Basal caudado I	101	3019,280	465,014	Control vol sustancia blanca	101	466.097	63,585
Control caudado I	101	2991,503	516,691	Basal n° de lesiones	101	27.921	14,708
Basal pálido D	101	1505,916	206,887	Control n° de lesiones	101	30.970	15,401
Control pálido D	101	1515,922	238,426	Basal volumen lesional	101	11.775	12,938
Basal pálido I	101	1509,76	187,930	Control volumen lesional	101	15.435	15,752

Tabla 16. Valores obtenidos en los test neuropsicológicos, basales y en el seguimiento

	N	Media	SD		N	Media	SD
Basal SpanB	101	5,95	1,211	Basal STROOP1	96	98,271	19,099
Control SpanB	101	5,762	0,981	Control STROOP1	98	90,602	21,124
Basal Span F	101	4,386	1,104	Basal STROOP2	96	65,354	13,307
Control Span F	101	4,158	1,065	Control STROOP2	97	62,052	13,620
Basal Corsi B	101	5,485	0,890	Basal STROOP3	95	40,653	11,331
Control Corsi B	101	5,267	0,979	Control STROOP3	97	37,381	13,356
Basal Corsi F	101	4,802	0,949	Basal TOLcorrect_	101	4,129	2,248
Control Corsi F	101	4,455	0,975	Control TOLcorrect	101	3,703	2,352
Basal TMTa_	99	44,838	25,876	Basal TOLmoves	101	43,505	52,938
Control TMTa_	100	46,27	27,420	Control TOLmoves	101	48,574	51,011
Basal TMTb	95	87,853	47,402	Basal TOLstart	93	79,258	58,507
Control TMTb	97	95,299	53,262	Control TOLstart	92	44,152	26,855
Basal SDMT	98	42,133	13,418	Basal TOLejecution	93	261,011	157,677
Control SDMT	99	40,576	14,146	Control TOLejecution	92	248,728	90,125
Basal BNT	98	52,541	5,560	Basal TOLresol	93	339,505	174,826
Control BNT	96	52,938	5,486	Control TOLresol	92	294,152	99,067
Basal ROCfcopy	98	33,408	3,568	Basal Animals	101	22,119	6,567
Control ROCfcopy	98	33,306	3,634	Control Animals	100	20,130	6,711
Basal ROCftime	98	145,561	69,988	Basal P	101	15,535	5,707
Control ROCftime	98	145	86,256	Control P	100	15,700	5,931
Basal FCSRTL1	99	9,98	2,507	Basal JLO	98	22,143	4,391
Control FCSRTL1	99	7,525	2,500	Control JLO	95	23,316	4,947
Basal FCSRTFT	99	32,081	7,952	Basal PASAT	68	43,338	10,063
Control FCSRTFT	99	26,788	8,260	Control PASAT	51	45,039	11,365

Tabla 16. (continuación). Valores obtenidos en los test neuropsicológicos, basales y en el seguimiento

	N	Media	SD		N	Media	SD
Basal FCSRTtotal	99	43,505	5,887	Basal PASATcorrect	48	70,103	16,237
Control FCSRTtotal	99	40,485	8,913	Control PASATcorrect	50	74,859	18,985
Basal FCSRTDT	99	11,172	3,411	Basal PASATomission	48	20,993	15,410
Control FCSRTDT	99	13,646	3,682	Control PASATomission	50	16,487	16,648
Basal ROCF3	97	17,629	6,849	Basal PASATerrors	48	7,771	5,668
Control ROCF3	98	18,719	7,749	Control PASATerrors	50	9,415	10,453
Basal ROCF30	97	17,675	7,007	Basal BDI_score	97	11,113	9,348
Control ROCF30	98	18,153	7,692	Control BDI_score	85	11,988	11,468
Basal ROCFrecog_	98	19,469	2,239	Basal FSS	97	41,423	16,874
Control ROCFrecog_	98	19,684	2,176	Control FSS	87	41,690	19,348

4.2. ANÁLISIS COMPARATIVOS:

Se compararon los valores de las variables de RM obtenidos al inicio y al final del estudio, al igual que de los test. También se compararon las variables de RM entre sujetos que permanecieron estables y que empeoraron, y entre géneros, apreciándose las siguientes diferencias significativas para un p-valor <0,001:

4.2.1. COMPARACIÓN DE VALORES BASALES Y EN EL SEGUIMIENTO

En la comparación de los resultados basales de RM y test con los del seguimiento se obtuvieron las siguientes diferencias (Tablas 17 y 18):

- Con tamaños del efecto grande ($r_{rb} > 0,50$), se identificó atrofia global, de sustancia gris y de sustancia blanca, de ambos tálamos, del putamen izquierdo, del núcleo accumbens izquierdo y de ambas amígdalas

- Con tamaños del efecto moderados (r_{rb} 0,30-0,50), se observó atrofia de los núcleos accumbens derecho y putamen derecho, así como del hipocampo izquierdo.
- En cuanto a la carga lesional, se identificó aumento significativo en el volumen lesional y en el número de lesiones, con tamaños del efecto grandes.
- Respecto a los resultados en los test neuropsicológicos, se obtuvo un empeoramiento significativo entre mediciones en el resultado de los test CorsiB, FCSRT L1, FCSRT FT, FCSRTDF, FCSRTtotal, Stroop1 y Animales con tamaños del efecto altos ($r_{rb} >0,50$). Se observó, sin embargo, una mejoría significativa en FCSRT DT y en JLO (r -0,81 y -0,43, respectivamente).

Tabla 17. Diferencias significativas comparativas entre volúmenes subcorticales mediante el test de Wilcoxon

RM basal	RM seguimiento	W	z	p	Rank-Biserial Corr
Hipocampo l	Hipocampo l	3554,000	3,315	< .001	0,380
Accumbens D	Accumbens D	3792,000	4,121	< .001	0,472
Accumbens I	Accumbens I	4055,000	5,012	< .001	0,574
Amígdala D	Amígdala D	3866,000	4,372	< .001	0,501
Amígdala I	Amígdala I	4237,000	5,629	< .001	0,645
Putamen D	Putamen D	3677,000	3,731	< .001	0,428
Putamen I	Putamen I	4635,000	6,977	< .001	0,800
Tálamo D	Tálamo D	4582,000	6,797	< .001	0,779
Tálamo I	Tálamo I	4486,000	6,472	< .001	0,742
Volumen total	Volumen total	4489,000	6,482	< .001	0,743
Vol sust gris	Vol sust gris	4184,000	5,449	< .001	0,625
Vol sust blanca	Vol sust blanca	4676,000	7,116	< .001	0,816
Nº lesiones	Nº lesiones	600,500	-5,090	< .001	-0,647
Vol lesional	Vol lesional	777,000	-5,927	< .001	-0,686

Tabla 18. Diferencias significativas comparativas entre los resultados de los test cognitivos mediante el test de Wilcoxon

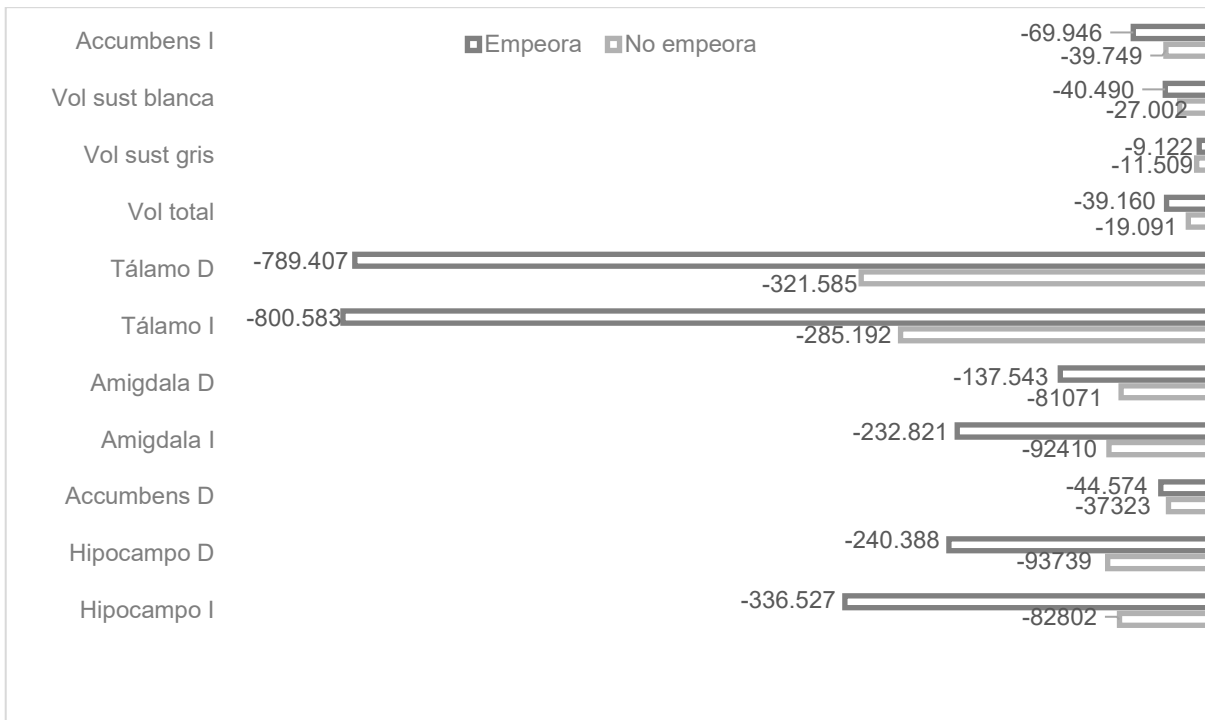
Test	basal	Test seguimiento	W	z	p	Rank-Biserial Corr
Corsi B		Corsi B	1128,500	3,656	< .001	0,577
FCSRTL1		FCSRTL1	4089,500	7,595	< .001	0,912
FCSRTFT		FCSRTFT	4184,000	7,359	< .001	0,874
FCSRTtotal		FCSRTtotal	3128,500	5,417	< .001	0,673
FCSRTDT		FCSRTDT	360,000	-6,504	< .001	-0,808
STROOP1		STROOP1	3524,500	4,872	< .001	0,579
TOLstart		TOLstart	3428,000	6,116	< .001	0,751
Animals		Animals	3166,500	4,249	< .001	0,513
JLO		JLO	1015,000	-3,434	< .001	-0,431

4.2.2. COMPARACIÓN ENTRE SUJETOS ESTABLES Y CON EMPEORAMIENTO COGNITIVO

Cuando se compararon los resultados de las RM entre pacientes estables y con empeoramiento cognitivo, utilizando como medida de empeoramiento el cambio en el *IC CoDIMS por número de dominios alterados dicotomizado*, se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos en los cambios de volumen de ambos tálamos longitudinalmente, concordante con mayor atrofia significativa de los mismos en el grupo que empeoró cognitivamente, con un tamaño grande del efecto (d 0,89 para el tálamo derecho, y d 0,87 para el izquierdo, gráfica 2)

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ningún valor basal (volumen, número de lesiones), con el nivel de significación considerado.

GRAFICA 2. Cambios en las medias de volúmenes por IC CoDIMS dicotomizado



4.2.3. COMPARACIÓN POR GÉNERO

No se observaron diferencias significativas entre géneros para los cambios de volúmenes en RM ni de los resultados de los test cognitivos.

4.3. ANÁLISIS DE CORRELACIONES:

Para los análisis de correlación se seleccionaron las variables de RM que, en el análisis comparativo previo, mostraron cambios significativos entre mediciones. Con respecto a ellas se estudiaron correlaciones con distintas variables:

4.3.1. CORRELACIONES CON TEST NEUROPSICOLÓGICOS

En primer lugar, se estudiaron las correlaciones entre los resultados de las RM y de los test cognitivos al inicio del estudio. Con tamaños del efecto moderados (r 0,30-0,50), se correlacionaron significativamente los volúmenes y test basales que se refieren a continuación (Tabla 19):

- Volumen global con TOLmoves y JLO (r -0,37 y r 0,34).
- Volumen de sustancia gris con CorsiF, CorsiB, ROCcopy, FCSRTL1, TOLcorrect, TOLmoves y JLO (r 0,36, r 0,34, r 0,42, r 0,38, r 0,34, r -0,48 y r 0,41).
- Volumen de sustancia blanca con CorsiF, FCSRTL1 y TOLmoves (r 0,32, r 0,33 y r -0,39).
- Volumen lesional con los test SDMT, FCSRTL1, FCSRTFT y FCSRTtotal (r -0,37, r 0,36, r 0,41 y r 0,34).
- Volumen del hipocampo izquierdo con los resultados en FCSRTL1, FCSRTFT y TOLmoves (r 0,35, r 0,33 y r -0,34).
- Volumen del putamen derecho con ROCcopy, FCSRTL1, FCSRTFT y TOLmoves (r 0,39, r 0,44, r 0,34 y r -0,41).
- Volumen del putamen izquierdo con FCSRTL1 y TOLmoves (r 0,40 y -0,37).
- Volúmenes de ambos tálamos con los resultados en TOLmoves (r -0,35 el derecho y r -0,36 el izquierdo) y del tálamo izquierdo con FCSRTL1 (r 0,33).
- No se encontraron correlaciones significativas entre los resultados de ningún test y los volúmenes basales del núcleo accumbens derecho o de las amígdalas, ni con el número de lesiones.
- Tampoco se obtuvieron correlaciones significativas de ningún volumen basal con los test SpanF, SpanB, TMTa y b, BNT, ROctime, FCSRTDF y FCSRTDT, ROCF3, ROCF30, ROCFRecog, STROOP1, STROOP2, STROOP3, TOLstart.

En segundo lugar, se estudiaron las correlaciones de los cambios en RM y en los test entre mediciones, expresados en forma de la media de los valores entre las mismas, obteniéndose correlación significativa entre los cambios en el test TMTb y los cambios de volumen del núcleo accumbens derecho (r -0,35), del tálamo derecho y del tálamo izquierdo (r -0,33 y r -0,27, respectivamente).

Considerando el tiempo como covariable en el mismo análisis se obtenían los mismos resultados para el mismo nivel de significación, aunque con leve disminución en el tamaño del efecto ($r = -0,29$) para el tálamo derecho.

Tabla 19. Correlaciones de valores basales de volúmenes subcorticales y test.

		LesVol	hipo_l	acc_r	acc_l	amig_r	amig_l	put_r	put_l	tal_r	tal_l	cat tot	catgm	cat wm
SpanF	Spearman's rho	-0,052	0,183	0,076	0,105	0,115	0,086	0,169	0,192	0,133	0,179	0,176	0,292	0,244
	p-value	0,603	0,067	0,448	0,297	0,254	0,395	0,090	0,055	0,185	0,073	0,078	0,003	0,014
SpanB	Spearman's rho	-0,087	0,229	0,105	0,151	0,218	0,115	0,210	0,150	0,142	0,191	0,122	0,252	0,251
	p-value	0,389	0,021	0,295	0,131	0,028	0,252	0,035	0,135	0,157	0,055	0,223	0,011	0,011
CorsiF	Spearman's rho	-0,110	0,104	0,139	0,231	0,069	0,179	0,256	0,227	0,238	0,260	0,296	0,363	0,324
	p-value	0,272	0,301	0,165	0,020	0,491	0,074	0,010	0,022	0,017	0,009	0,003	<0,001	<0,001
CorsiB	Spearman's rho	-0,120	0,211	0,214	0,282	0,152	0,181	0,272	0,262	0,229	0,255	0,258	0,346	0,269
	p-value	0,233	0,034	0,032	0,004	0,129	0,070	0,006	0,008	0,021	0,010	0,009	<0,001	0,006
TMTa	Spearman's rho	0,294	-0,182	-0,103	-0,253	-0,090	-0,099	-0,173	-0,165	-0,177	-0,147	-0,058	-0,163	-0,118
	p-value	0,003	0,072	0,312	0,012	0,377	0,328	0,086	0,102	0,079	0,145	0,569	0,107	0,245
TMTb	Spearman's rho	0,169	-0,093	-0,231	-0,198	0,045	-0,039	-0,164	-0,154	-0,114	-0,123	0,019	-0,147	-0,103
	p-value	0,101	0,369	0,024	0,054	0,663	0,707	0,112	0,137	0,270	0,236	0,852	0,156	0,320
SDMT	Spearman's rho	-0,369	0,159	0,153	0,269	0,064	0,014	0,157	0,101	0,123	0,154	-0,118	0,145	0,147
	p-value	<0,001	0,117	0,133	0,007	0,530	0,894	0,123	0,323	0,227	0,131	0,246	0,153	0,149
BNT	Spearman's rho	-0,157	0,078	0,098	0,231	0,075	0,225	0,168	0,195	0,181	0,200	0,183	0,209	0,141
	p-value	0,123	0,445	0,337	0,022	0,466	0,026	0,098	0,054	0,074	0,048	0,072	0,039	0,167
ROCF copy	Spearman's rho	-0,229	0,244	0,168	0,241	0,024	0,183	0,389	0,316	0,216	0,269	0,251	0,426	0,297
	p-value	0,023	0,016	0,097	0,017	0,813	0,071	<0,001	0,001	0,032	0,007	0,013	<0,001	0,003
ROCF time	Spearman's rho	0,195	-0,287	-0,264	-0,278	-0,053	-0,091	-0,218	-0,253	-0,173	-0,147	-0,080	-0,183	-0,127
	p-value	0,054	0,004	0,009	0,006	0,601	0,374	0,031	0,012	0,089	0,149	0,432	0,072	0,214
FCSRTL1	Spearman's rho	-0,357	0,351	0,263	0,252	0,157	0,233	0,444	0,401	0,260	0,331	0,152	0,378	0,326
	p-value	<0,001	<0,001	0,009	0,012	0,121	0,020	<0,001	<0,001	0,009	<0,001	0,134	<0,001	<0,001
FCSRTFT	Spearman's rho	-0,408	0,328	0,259	0,260	0,118	0,111	0,340	0,323	0,188	0,270	0,063	0,307	0,267
	p-value	<0,001	<0,001	0,010	0,009	0,245	0,276	<0,001	0,001	0,063	0,007	0,534	0,002	0,008
FCSRT total	Spearman's rho	-0,344	0,257	0,143	0,302	0,016	0,035	0,302	0,274	0,144	0,196	0,071	0,254	0,237
	p-value	<0,001	0,010	0,158	0,002	0,874	0,733	0,002	0,006	0,156	0,052	0,485	0,011	0,018

LesVol: Volumen lesional, hipo_l: Hipocampo izquierdo, acc_r: Accumbens derecho, amig_r: Amígdala derecha, amig_l: Amígdala izquierda, put_r: Putamen derecho, put_l: Putamen izquierdo, tal_r: Tálamo derecho, tal_l: Tálamo izquierdo, cat tot: Volumen total, cat gm: Volumen sustancia gris, cat wm: Volumen sustancia blanca

Tabla 19 (continuación). Correlaciones de valores basales de volúmenes subcorticales y test

		Les Vol	hipo_l	acc_r	accu_l	amig_r	amig_l	put_r	put_l	tal_r	tal_l	cat tot	cat gm	cat wm
FCSRT DF	Spearman's rho	-0,255	0,303	0,104	0,243	0,103	0,050	0,187	0,215	0,090	0,175	0,038	0,257	0,160
	p-value	0,011	0,002	0,304	0,015	0,312	0,626	0,064	0,032	0,375	0,083	0,706	0,010	0,115
FCSRT DT	Spearman's rho	-0,176	0,165	0,024	0,201	-0,083	-0,013	0,144	0,117	0,033	0,088	0,041	0,133	0,082
	p-value	0,081	0,102	0,815	0,046	0,415	0,902	0,154	0,249	0,749	0,384	0,686	0,190	0,421
ROCF3	Spearman's rho	-0,218	0,174	0,141	0,195	0,077	0,122	0,226	0,189	0,119	0,149	0,114	0,274	0,152
	p-value	0,032	0,088	0,169	0,056	0,451	0,235	0,026	0,064	0,245	0,146	0,268	0,007	0,138
ROCF30	Spearman's rho	-0,247	0,174	0,207	0,237	0,081	0,134	0,247	0,182	0,160	0,185	0,159	0,308	0,213
	p-value	0,015	0,088	0,042	0,019	0,428	0,189	0,015	0,075	0,118	0,069	0,120	0,002	0,036
ROCF recog	Spearman's rho	-0,138	0,153	0,122	0,165	0,102	0,141	0,115	0,157	0,110	0,118	0,024	0,169	0,083
	p-value	0,177	0,133	0,231	0,105	0,319	0,165	0,261	0,123	0,281	0,249	0,815	0,097	0,416
STROOP1	Spearman's rho	0,021	-0,004	0,030	0,043	-0,006	-0,027	0,054	0,166	-0,017	-0,015	-0,063	0,154	0,030
	p-value	0,840	0,971	0,768	0,677	0,954	0,790	0,600	0,106	0,866	0,886	0,545	0,135	0,771
STROOP2	Spearman's rho	-0,100	0,072	0,035	0,104	0,052	0,019	0,081	0,102	0,015	0,022	-0,084	0,126	0,057
	p-value	0,335	0,484	0,735	0,312	0,614	0,853	0,430	0,322	0,887	0,830	0,413	0,221	0,584
STROOP3	Spearman's rho	-0,052	0,087	0,184	0,168	0,136	0,073	0,229	0,267	0,094	0,158	0,147	0,330	0,194
	p-value	0,615	0,402	0,074	0,103	0,187	0,482	0,026	0,009	0,363	0,126	0,154	0,001	0,060
TOL correct	Spearman's rho	-0,209	0,276	0,135	0,290	0,095	0,225	0,263	0,247	0,267	0,270	0,243	0,339	0,278
	p-value	0,036	0,005	0,177	0,003	0,347	0,024	0,008	0,013	0,007	0,006	0,014	< .001	0,005
TOL moves	Spearman's rho	0,152	-0,351	-0,246	-0,394	-0,194	-0,290	-0,413	-0,367	-0,353	-0,362	-0,371	-0,477	-0,384
	p-value	0,128	<0,001	0,013	<0,001	0,052	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TOL start	Spearman's rho	0,138	0,061	-0,111	-0,072	0,128	0,146	0,103	0,096	0,049	0,043	0,128	0,024	0,004
	p-value	0,188	0,559	0,289	0,491	0,220	0,162	0,326	0,358	0,640	0,683	0,220	0,818	0,967
TOL ejection	Spearman's rho	0,123	-0,288	-0,127	-0,219	-0,077	-0,142	-0,274	-0,219	-0,286	-0,275	-0,234	-0,323	-0,269
	p-value	0,241	0,005	0,225	0,035	0,461	0,174	0,008	0,035	0,005	0,008	0,024	0,002	0,009
TOLresolution	Spearman's rho	0,141	-0,234	-0,121	-0,207	-0,028	-0,055	-0,215	-0,139	-0,199	-0,191	-0,160	-0,247	-0,228
	p-value	0,178	0,024	0,250	0,047	0,791	0,601	0,039	0,183	0,056	0,067	0,126	0,017	0,028
Animals	Spearman's rho	-0,258	0,135	0,219	0,211	0,059	0,199	0,192	0,245	0,163	0,204	0,053	0,259	0,224
	p-value	0,009	0,177	0,028	0,034	0,556	0,046	0,054	0,013	0,103	0,040	0,600	0,009	0,024
JLO	Spearman's rho	-0,009	0,230	0,194	0,147	0,155	0,184	0,228	0,232	0,159	0,186	0,340	0,410	0,234
	p-value	0,930	0,023	0,055	0,150	0,128	0,070	0,024	0,022	0,119	0,066	<0,001	<0,001	0,021
PASAT	Spearman's rho	0,126	0,037	0,148	0,216	0,101	-0,016	0,029	-0,003	0,021	-0,012	-0,015	0,121	0,059
	p-value	0,307	0,764	0,228	0,077	0,411	0,896	0,813	0,978	0,866	0,921	0,901	0,325	0,634

LesVol: Volumen lesional, hipo_l: Hipocampo izquierdo, acc_r: Accumbens derecho, amig_r: Amígdala derecha, amig_l: Amígdala izquierda, put_r: Putamen derecho, put_l: Putamen izquierdo, tal_r: Tálamo derecho, tal_l: Tálamo izquierdo, cat tot: Volumen total, cat gm: Volumen sustancia gris, cat wm: Volumen sustancia blanca

4.3.2. CORRELACIONES CON EL NÚMERO DE TEST Y DE DOMINIOS ALTERADOS:

Cuando las variables de RM se correlacionaron con el **número de test**, en lugar de con el tipo de test individualmente, se obtuvo correlación significativa del volumen basal de sustancia gris con el número basal de test alterados ($r -0,33$) y con el aumento en el número de test ejecutivos alterados, entre mediciones ($r -0,32$).

En cuanto al cambio en el **número de dominios** alterados, expresados por IC CoDE por número de dominios, se observó relación significativa del aumento en el número de dominios alterados con la atrofia del tálamo izquierdo ($r -0,33$), pero no se obtuvieron correlaciones significativas con ningún valor basal de volumen.

4.3.3. CORRELACIONES ENTRE CAMBIOS DE VOLUMEN

También se realizó un análisis de la correlación de las propias variables de RM entre mediciones.

En este análisis, las únicas estructuras que mostraron correlación en sus cambios de volumen con el de todas las demás (a excepción de la sustancia gris y del núcleo accumbens izquierdo) fueron ambos tálamos, con tamaños del efecto moderados-grandes (Tabla 20). De hecho, tanto los cambios de volumen del núcleo accumbens izquierdo como de sustancia gris no se correlacionaron con los cambios de volumen de ninguna estructura en ese análisis.

Por otro lado, la atrofia de sustancia blanca se correlacionó, aparte de con la atrofia talámica, con la atrofia de la amígdala izquierda y del núcleo accumbens derecho, estructuras ambas, a su vez, también relacionadas entre sí en cuanto a cambios de volumen (Tabla 20).

Tabla 20. Correlación entre cambios de volumen

		Tálamo I	Tálamo D	Accumbens I	Accumbens D	Amígdala I	Amígdala D	Hipocampo I	Vol total	Vol sust gris	Vol sust blanca
Tálamo I	r		0,94	0,23	0,36	0,63	0,47	0,47	0,42	0,01	0,56
	p-valor		<0,001	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,91	<0,001
Tálamo D	r	0,94		0,18	0,38	0,61	0,39	0,45	0,40	0,69	0,60
	p-valor	<0,001		0,07	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,10	<0,001
Accumbens I	r	0,23	0,18		0,03	-0,02	-0,04	0,16	0,02	0,13	-0,06
	p-valor	0,02	0,07		0,72	0,85	0,67	0,10	0,83	0,19	0,51
Accumbens D	r	0,36	0,38	0,03		0,34	0,25	0,04	0,21	0,20	0,38
	p-valor	<0,001	<0,001	0,72		<0,001	0,01	0,68	0,03	0,05	<0,001
Amígdala I	r	0,63	0,61	-0,02	0,34		0,50	0,24	0,42	-0,16	0,53
	p-valor	<0,001	<0,001	0,85	<0,001		<0,001	0,01	<0,001	0,10	<0,001
Amígdala D	r	0,47	0,39	-0,04	0,25	0,50		0,25	0,35	-0,01	0,27
	p-valor	<0,001	<0,001	0,67	0,01	<0,001		0,01	<0,001	0,91	0,006
Hipocampo I	r	0,47	0,45	0,16	0,04	0,24	0,25		0,14	0,15	0,79
	p-valor	<0,001	<0,001	0,10	0,68	0,01	0,01		0,15	0,12	0,43
Vol total	r	0,42	0,40	0,02	0,21	0,42	0,35	0,14		-0,28	0,33
	p-valor	<0,001	<0,001	0,83	0,03	<0,001	<0,001	0,15		0,78	0,001
Vol sust gris	r	0,01	0,69	0,13	0,20	-0,16	-0,01	0,15	-0,28		-0,16
	p-valor	0,91	0,10	0,19	0,05	0,10	0,91	0,12	0,78		0,10
Vol sust blanca	r	0,56	0,60	-0,06	0,38	0,53	0,27	0,79	0,33	-0,16	
	p-valor	<0,001	<0,001	0,51	<0,001	<0,001	0,006	0,43	0,001	0,10	

4.3.4. CORRELACIONES CON VARIABLES CLÍNICAS INDEPENDIENTES:

Finalmente, se analizaron las correlaciones entre los cambios cognitivos y la edad, escolaridad o EDSS, no identificándose ninguna significativa para el nivel considerado.

4.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

En el modelo inicial, sin considerar predictores, la constante tuvo un coeficiente de $B=-1.462$ ($p<0,001$) y un odds ratio ($\text{Exp}(B)$) de 0.232 (Wald 32,984).

En el modelo final se incluyeron dos variables predictoras, el cambio en el volumen talámico izquierdo estandarizado (CambioTalamo_I_Zscore: $B = -0,768$, $p = 0,026$, $\text{Exp}(B) = 0,464$), y los años transcurridos entre evaluaciones neuropsicológicas (años_NN_PrePost: $B = 0,380$, $p = 0,123$, $\text{Exp}(B) = 1,462$) (Tabla 21). El cambio en el volumen del tálamo izquierdo se seleccionó por ser esta la única variable de RM que demostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes cognitivamente estables y que empeoraron, y relación con el aumento en el número de dominios alterados.

No se reportaron problemas significativos de multicolinealidad.

Las pruebas de evaluación de ajuste del modelo evidenciaron los siguientes resultados: $\chi^2 = 12,357$ ($p = 0,002$), Cox & Snell R^2 (0,115) y Nagelkerke R^2 (0,186) y la prueba de Hosmer y Lemeshow $\chi^2 = 5,678$ ($p = 0,683$) (Tabla 22).

En términos de capacidad predictiva, el modelo final logró una precisión global del 81,2%.

El análisis de la curva ROC resultante mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,681 (Gráfica 3 y Tabla 20 y Tabla 23 del Anexo).

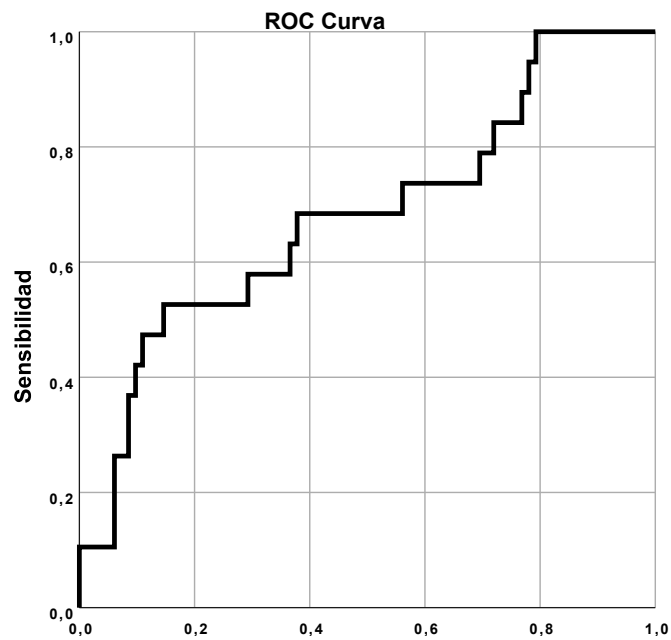
Tabla 21. Variables y coeficientes del modelo de regresión para cambios en volumen del tálamo izquierdo

		B	SE	Exp(B)	Wald	Sig
Step 0	Constante	-1,462	0,255	0,232	32,984	<0,001
Step 1	CambioTalamo_L_Zscore	-0,768	0,344	0,464	4,976	0,026
	años_NN_PrePost	0,380	0,246	1,462	2,383	0,123

Tabla 22. Bondad de ajuste y AUC del modelo de regresión

Chi-cuadrado	12,357 p (0,002)
Cox y Snell R²	0,115
Nagelkerke R²	0,186
Hosmer y Lemeshow test	X ² 5,678 (p 0,683)
AUC	0,681

GRAFICA 3. Curva ROC del modelo de regresión.



5. DISCUSIÓN

El deterioro cognitivo es un síntoma frecuente en los pacientes con EM y una causa significativa de discapacidad. Las bases neurales de las alteraciones cognitivas en esta enfermedad son todavía controvertidas, dado que los estudios que las han investigado han empleado con frecuencia un diseño transversal y se han basado en evaluaciones cognitivas abreviadas.

Este estudio longitudinal propone la existencia de marcadores en RM estructural que se relacionan con el cambio cognitivo de esos pacientes a medio plazo. A este respecto, y mediante un análisis de regresión logística, se encontró una capacidad predictiva del estado cognitivo de los pacientes superior a un 81% a través de RM estructural, en concreto de los cambios en el volumen del tálamo izquierdo, además de confirmar que los años transcurridos entre evaluaciones cognitivas también son un factor implicado en la predicción del deterioro.

Aún más, el estudio ratifica el desarrollo de atrofia de determinadas estructuras subcorticales en los pacientes con EM, mediante su estudio longitudinal, y explora las relaciones entre dichas alteraciones estructurales y las cognitivas en estos pacientes, apuntando hacia patrones de deterioro y atrofia, enfatizando el papel de la atrofia talámica en el declive cognitivo. Para ello, se evaluaron los datos de test neuropsicológicos y de RM de una cohorte de 101 pacientes españoles con EM no primariamente progresiva, que fueron evaluados con una latencia media de $4,2 \pm 1,2$ años. Esto permitió establecer relaciones reales temporales entre los cambios estructurales de determinadas regiones cerebrales y de funciones cognitivas, que son difíciles de evaluar transversalmente, debido a la naturaleza heterogénea del deterioro en esta enfermedad, tanto en sus manifestaciones clínicas como en el curso de las mismas.

Constituye el primer estudio longitudinal en población española sobre relaciones entre cognición en EM no primariamente progresiva y RM estructural de los últimos 10 años que cuente con una evaluación neuropsicológica específica, amplia y con datos normativos en la

población a estudio, y validados específicamente para EM (anteriormente, Pérez et al. 2021 estudiaron sólo pacientes con EMPP).

Adicionalmente, es el primer estudio de la literatura en analizar la relación de los hallazgos en RM con el cambio cognitivo basado en los criterios internacionales IC-CoDIMS (Hancock et al., 2023). Esto supone una aportación relevante.

En la EM, la existencia de déficits cognitivos es frecuente, pero no ocurre en todos los pacientes. Ello genera la posibilidad de que la existencia de “deterioro cognitivo” dependa del tipo de evaluación cognitiva empleada (tipo de tests o número de tests), los datos de normalidad empleados así como del punto de corte considerado. Si se realiza una evaluación cognitiva más exhaustiva, la probabilidad de encontrar al menos un test por debajo de la normalidad aumenta. Esta dificultad en la definición también ocurre en otras enfermedades, como la epilepsia.

En este sentido, se desarrollaron primero unos criterios para epilepsia (Criterios IC-CODE) (Norman et al. 2021) que posteriormente fueron aplicados y validados clínicamente en la EM (IC CoDIMS) (Hancock et al. 2023). Estos criterios permiten una armonización entre diferentes centros y países, y los resultados son comparables utilizando baterías cognitivas diferentes. Sin embargo, hasta este momento dichos criterios han sido aplicados en diferentes poblaciones y fenotipos relacionados con epilepsia, EM y síndrome post-COVID (Sha et al. 2024, Arrotta et al. 2023, Reyes et al. 2023, Matías-Guiu et al. 2023, McDonald et al. 2023), pero no se habían comprobado en ninguna de estas enfermedades sus correlatos neurales. Asimismo, por primera vez se han utilizado de forma longitudinal. Además, estos criterios permiten el fenotipado cognitivo atendiendo a los diferentes dominios alterados, uno de los aspectos más novedosos en la literatura de la cognición en la EM (De Meo et al. 2021, De Meo 2023, Mistri et al. 2024), que previamente se había centrado en los dominios cognitivos más frecuentemente involucrados.

El tamaño de la muestra que se empleó es similar al utilizado con anterioridad en otros estudios longitudinales comparables y no basados en repositorios de imagen (Dong et al. 2022, Pinter et al. 2021), incluso superior a varios (Skorve et al. 2023, Boscheron et al. 2021, Perez et al. 2021). Ello se logró a pesar de la coincidencia en el reclutamiento, y parte del seguimiento, con la pandemia de SARS-COV-2, que provocó un número elevado de pérdidas en la valoración longitudinal de la muestra inicialmente elegible.

En cualquier caso, la cohorte reclutada finalmente resultó representativa de la población a estudio en cuanto a la distribución mujeres/hombres, con una proporción de 2,9 a 1, dentro de los rangos descritos con anterioridad en población española (Perez-Carmona et al. 2019, García López et al. 2002).

Los pacientes estudiados tenían diagnóstico establecido de EM, mayoritariamente tipo EMRR (se incluyeron 11 pacientes con EMSP), y con una edad media de 45,5 años ($\pm 10,2$), levemente superiores a las consideradas como medias de inicio de la enfermedad (entre los 20 a 40 años a nivel mundial, según la MSIF), incluyendo, por tanto, pacientes mayores de 55 años.

Dado que la forma EMSP muestra similitudes con la forma EMRR desde el punto de vista fisiopatológica y que es la evolución en el tiempo de la forma Remitente-Recurrente en un porcentaje importante de pacientes, lo que se suma a una dificultad a la hora de establecer la transición entre ambas formas clínicas, se decidió estudiarlas de forma conjunta.

Esta circunstancia permitió estudiar una muestra que incluye una población menos representada con anterioridad en la literatura (en la que frecuentemente se estudian sujetos al inicio de la enfermedad o incluso al diagnóstico), y en los que la contribución que los cambios fisiológicos asociados a la edad puedan añadir al deterioro neurológico está siendo objeto de investigación recientemente (Olivera et al. 2022, Branco et al. 2019, Nasiri et al., 2023, Chiang et al. 2022).

No obstante, las medias de edad al inicio y al final del estudio se mantuvieron inferiores a los 55 años, edad a partir de la que se reportan los mayores porcentajes de deterioro (mayores de un 75%, Rao et al. 1991, Grzegorski et al. 2017, Di Giuseppe et al. 2018 y Macías et al. 2019), lo que pudo subyacer a la proporción de pacientes diagnosticados de dicho deterioro cognitivo al inicio del estudio, que fue de un 11,9%, inferior al encontrado en publicaciones previas recientes (Johnen et al. 2019, Pinter et al. 2021 o Dong et al. 2022).

La gravedad de las alteraciones cognitivas iniciales también fue leve: 20 de los 31 sujetos con alteración en la cognición al inicio del estudio tenían únicamente un dominio afectado, a pesar de establecer la alteración en los test para definición del deterioro en 1SD), aunque ese porcentaje, en el total de sujetos (19,8%), sí es similar al de pacientes con déficits cognitivos basales reportados en otros estudios (Pinter et al. 2021).

Estas características basales de la muestra en cuanto a frecuencia y gravedad del deterioro, sin embargo, resultó favorable para la medición de la progresión del deterioro y de los cambios en RM, respecto a una población con mayor deterioro inicial, en la que la detección de las alteraciones y de los cambios hubiese resultado más compleja.

5.1. ASPECTOS DESTACADOS DE LA VALORACIÓN COGNITIVA

La valoración cognitiva en los sujetos de esta muestra se realizó mediante la batería NEURONORMA, cuya principal ventaja radica en que cuenta con valores normativos de la población española, lo que permitió ajustar los resultados a la edad de la población a estudio, y proporcionó una amplia evaluación de los principales dominios alterados en EM. A pesar de no ser reciente o específica para EM, ha sido recientemente validada para estos pacientes, también en población española (Matías-Guiu et al., 2020). La principal ventaja que tiene esta batería es que explora de forma amplia, y mediante diferentes test, cada uno de los dominios cognitivos principales. Esto supone un beneficio importante sobre otras baterías desarrolladas

para EM, que únicamente evalúan algunos dominios cognitivos y habitualmente únicamente incluyen uno o dos test por dominio.

Una de las limitaciones de las evaluaciones neuropsicológicas habituales es que los test cognitivos no dependen únicamente de una función cognitiva. Por ejemplo, los Cubos de Corsi, diseñados para evaluar la atención y la memoria de trabajo, podrían alterarse en pacientes con alteraciones visuales o visuoespaciales. Por este motivo, disponer de varios test para cada dominio, y utilizar el criterio de que dos test diferentes deben estar alterados para considerar un dominio como afectado asegura que los déficits cognitivos encontrados no se relacionan con otra función cognitiva o no cognitiva (motora, visual, etc.) que pueda influir en la ejecución de los test.

Asimismo, la evaluación se completó con los test SDMT (que forma parte de la batería utilizada) y PASAT, frecuentemente utilizados en la valoración de deterioro en EM: Sin embargo, en este estudio no se encontraron relaciones significativas destacables entre valores basales o cambios longitudinales estructurales con ninguno de estos dos test (únicamente se encontró correlación del volumen lesional basal con SDMT basal). La utilidad de PASAT ha sido ampliamente cuestionada en la literatura en los últimos años (Brooks et al. 2011, López-Góngora et al. 2015), y el uso del SDMT proporciona únicamente una valoración limitada de la función cognitiva. Por lo tanto, los resultados de este estudio sugieren que una evaluación cognitiva exhaustiva, basada en criterios de afectación como los utilizados, tiene una mayor base biológica que la valoración con test aislados como SDMT y PASAT.

A pesar de un seguimiento medio de más de 4 años (superior al de la mayoría de artículos de diseño longitudinal comparable y publicados en los últimos 5 años, con la excepción de Eijlers et al. 2019, Zivadinov et al. 2019 y Pinter et al. 2021, la proporción de pacientes que empeoraron cognitivamente durante el estudio resultó baja (18,8%), si bien similar a la encontrada Pinter et al. en 2021 o Johnen et al. 2019. No obstante, en cualquier caso, se

demostró suficiente para obtener resultados significativos respecto a comparaciones y correlaciones con un nivel de significación estadística muy exigente, lo que demuestra la fuerza de asociación entre las variables de RM estudiadas y de los resultados obtenidos.

El perfil de deterioro que se encontró al inicio del estudio también estuvo en consonancia con la literatura en cuanto al dominio más frecuentemente afectado, es decir, la atención/velocidad de procesamiento (Sumowski et al. 2018, DiGiuseppe et al. 2018, Macías et al. 2019). Es más, su proporción basal en la muestra (23,8%), es similar a lo reportado con anterioridad (Tabla 6). Sin embargo, destacó un menor porcentaje inicial en la afectación de la memoria (6,9%), que era incluso levemente inferior a la de la afectación del lenguaje (7,9%), éste último normalmente más preservado en estos pacientes (Rogers J et al. 2007, Sousa et al. 2024). Es importante considerar que en el dominio de lenguaje se incluye la fluencia verbal, en cuya ejecución participan la función ejecutiva y la memoria episódica (Delgado-Alvarez et al. 2021).

Al final del estudio, por el contrario, los dominios más frecuentemente afectados, y que más empeoraron, fueron la atención/velocidad de procesamiento y la memoria episódica, y el que menos empeoró fue el lenguaje, lo que sí coincide con lo publicado anteriormente para EM (Sumowski et al. 2018, DiGiuseppe et al. 2018, Macías et al. 2019). Todo ello se ilustra por el hecho de que, longitudinalmente, en este estudio sólo se encontrase correlación significativa entre la atrofia y los cambios en el test TMTb, que evalúa precisamente la atención/velocidad de procesamiento, además de funciones ejecutivas. Sin embargo, la afectación de la memoria episódica siguió resultando menor de lo esperado, proporcionalmente, y, por el contrario, se produjo una mejoría en los resultados de los test visuoespaciales (que pasaron de estar afectados en un 5,9% a un 4%), esto último en probable relación con un efecto de aprendizaje.

Todo ello pone en evidencia que, en esta muestra, la afectación por dominios quedó mejor reflejada en la valoración longitudinal que en una transversal inicial, lo que contribuye a

confirmar la mejor naturaleza de los diseños longitudinales para el estudio del deterioro cognitivo en esclerosis múltiple.

5.2. RELEVANCIA DE LOS ASPECTOS TÉCNICOS Y DE POSTPROCESADO DE LA RM

En cuanto a las exploraciones de RM, éstas se realizaron siguiendo las recomendaciones para la reproducibilidad y precisión de los resultados (Rocca et al. 2017), siendo obtenidas en los mismos equipos de RM, con el mismo campo magnético, antena y parámetros, con el objetivo de una mayor homogeneización, según lo recomendado en la literatura previa, e incluyendo secuencias 3D, especialmente 3DT1 de 1 mm de espesor (Rocca et al. 2017).

Aunque los estudios se obtuvieron en 1.5T, lo que podría afectar a la precisión respecto a 3T, especialmente en la medición de sutiles cambios en el volumen de determinadas estructuras cerebrales, como el hipocampo, el uso de imágenes obtenidas en 1.5T para la comparación de volumetría y correlación con el deterioro cognitivo se considera suficiente, a diferencia del estudio de grosor cortical, en el que las diferencias son más evidentes (Chu et al. 2016).

También en el postproceso se estandarizó y homogeneizó el procedimiento, con supervisión continua de los diferentes pasos, a fin de minimizar artefactos y factores de confusión.

A pesar de que la herramienta LST de SPM12 ha demostrado fiabilidad en la segmentación lesional, incluso en comparación con el método manual (Egger et al. 2016), la inclusión de imágenes FLAIR 2D se subsanó mediante la segmentación semiautomática de lesiones, que también sirvió para la corrección de errores en los mapas automáticos de lesiones en sujetos con alta carga lesional. Ello permitió un óptimo relleno de lesiones en T1 para una mayor precisión de los resultados de las segmentaciones tisulares (González-Villà et al. 2017).

Con estas herramientas, este estudio procedió a un análisis de comparación, correlación y regresión logística que ha permitido contribuir a la evidencia en cuanto a la naturaleza del

deterioro en EM y sus correlatos anatómicos, en especial la utilidad de la RM en la predicción del deterioro en la cognición. Esto último se refuerza a través de los resultados de esta investigación, en la que el análisis de las variables basales no encontró diferencias significativas entre géneros, y el análisis longitudinal no demostró correlación significativa entre las variables clínicas o demográficas y los cambios cognitivos (edad, escolaridad, EDSS), lo que apoyaría, en ausencia de marcadores clínicos o demográficos del deterioro, la necesidad de otros, tales como los aportados por la RM, una prueba no invasiva y realizada de forma rutinaria a estos pacientes, y cuya relación con el deterioro cognitivo ha sido ampliamente reflejada en la literatura (Mirmosayyeb et al., 2024, Simani et al. 2024).

5.3. CAMBIOS LONGITUDINALES EN NEUROIMAGEN Y ASOCIACIÓN CON LAS FUNCIONES COGNITIVAS

Tomando como referencia las publicaciones previas, este estudio confirmó la existencia de atrofia significativa en los pacientes con EM, al evaluarlos longitudinalmente.

A lo largo del estudio se produjo atrofia significativa global, de sustancia gris y blanca y de varias estructuras subcorticales (en concreto en los tálamos, putámenes, amígdalas, núcleos accumbens e hipocampo izquierdo), en consonancia con las publicaciones previas transversales y longitudinales (tales como Eshaghi et al. 2018 o Rocca et al. 2019, entre otros).

No obstante, destacó la leve afectación de hipocampos, ya que sólo se obtuvo atrofia del izquierdo con tamaño del efecto pequeño, y, aunque sí se correlacionó su atrofia con un empeoramiento en el desempeño de test relacionados con la memoria (FCSRTL1 y FCSRTFT), no se identificaron diferencias significativas en su volumen o atrofia entre los pacientes que empeoraron cognitivamente y los que se mantuvieron estables. Tampoco se obtuvo relación de sus cambios de volumen con el cambio en el número de test del dominio de la memoria, a diferencia de otras publicaciones sobre deterioro cognitivo, en las que se ha postulado su relación, principalmente, con la afectación de esta última (Tremblay et al. 2019,

Boscheron et al. 2021). Ello podría relacionarse, entonces, con la menor afectación basal de ese dominio en los pacientes reclutados, así como la menor afectación de la memoria durante el estudio respecto a otros trabajos.

En el análisis de correlaciones, el estudio encontró relación relevante entre alteraciones iniciales en RM y resultados en test cognitivos individuales, pero no tanto en el número total de test alterados (que únicamente se relacionó significativamente con el volumen basal de sustancia gris).

Por dominios, se obtuvo relación significativa entre el número de test ejecutivos alterados y el volumen basal de sustancia gris, así como una fuerte correlación de la atrofia del tálamo izquierdo con el cambio en el número de dominios afectados (*IC CoDIMS por número de dominios*). Además, el análisis de correlaciones entre los resultados basales en RM y test individuales también apuntó a una predominancia de la relación entre volúmenes basales de tálamos, putámenes e hipocampo izquierdo con test predominantemente de función ejecutiva y de memoria (FCSRTL1 FCSRTFT, TOLmoves) y entre el cambio en test que evalúan atención (TMT), dependientes del tiempo, con la atrofia de los tálamos y del núcleo accumbens derecho.

De todo ello cabe deducir que los resultados de esta investigación apuntan a una mejor valoración del deterioro cognitivo mediante dominios, más estables en su alteración y en el cambio que los test individualmente, cuya afectación es más inconstante y heterogénea. No obstante, estudios con mayores tamaños muestrales y más largos seguimientos serían necesarios para confirmar esta hipótesis, ya que en este estudio el número de relaciones significativas entre atrofia y dominios, por tipo y número, resultó, a pesar de todo, escasa.

De hecho, en este estudio, la única diferencia significativa observada entre los pacientes estables y los que empeoraron cognitivamente entre exploraciones fue la atrofia de los tálamos, y con un tamaño del efecto grande. Esto sí coincide con la amplia relación que en la literatura

previa se ha establecido entre la atrofia talámica y el deterioro cognitivo en estudios transversales y longitudinales, así como con la discapacidad, en EM (Mirmosayyeb et al. 2024, Pinter et al. 2021), y sugiere la posibilidad de que el volumen talámico sea un biomarcador de monitorización a nivel longitudinal en los pacientes con EM.

Así pues, la variable más constante en su relación estructural con las alteraciones cognitivas en el estudio resultó ser el tálamo, de modo congruente con lo referido anteriormente por otros autores (Mirmosayyeb et al. 2024): Su volumen basal se correlacionó con el resultado basal en el test TOLmoves ($r = -0,36$) y su atrofia con el cambio en el test TMTb ($r = -0,33$), ambos relacionados con la función ejecutiva y la atención, dominios previamente asociados con el tálamo en la literatura (Amin et al. 2021). Además, el tálamo fue la única zona evaluada (concretamente el izquierdo) con correlación significativa respecto al cambio en el número de dominios afectados. Esta relación específica de la atrofia del tálamo izquierdo con el deterioro cognitivo en EM se ha reportado anteriormente en un estudio transversal de 41 pacientes con EM en que el volumen talámico se relacionó con el rendimiento cognitivo en test de memoria (Tremblay et al. 2019).

5.4. PREDICCIÓN DEL EMPEORAMIENTO COGNITIVO

Los resultados de esta investigación concluyen también que la atrofia del tálamo izquierdo se asoció con una capacidad predictiva del estado cognitivo en pacientes con EMRR/EMSP del 81,2%, con un buen ajuste general del modelo, según el test de Hosmer y Lemeshow, y estadísticamente significativo según el χ^2 . Los valores de R^2 , sugieren una explicación moderada de la varianza en la variable dependiente, por lo que podría haber factores adicionales no incluidos en el modelo que puedan contribuir a predecir el deterioro.

Con ello, se obtuvo una capacidad de discriminación moderada del modelo, con AUC 0,681. No obstante, el examen detallado de los valores del área bajo la curva obtenidos en el análisis

de regresión (Tabla 23 en el Anexo) arroja resultados relevantes en cuanto a la predicción de la atrofia talámica sobre los déficits cognitivos y su potencial aplicabilidad clínica, ya que muestra que el cambio negativo (es decir, la disminución de volumen), asocia una sensibilidad para el empeoramiento cognitivo del 89,5% (en concreto desde $-15,06 \text{ mm}^3$ o $-0,015 \text{ ml}$), lo que supondría que la estabilidad en el volumen del tálamo permitiría descartar razonablemente el deterioro cognitivo de los pacientes. Por el contrario, valores de atrofia superiores a -500 mm^3 ($0,5 \text{ ml}$) se relacionan con una especificidad cercana a un 80%, y por encima de -600 mm^3 ($0,6 \text{ ml}$) con una especificidad del 89%, lo que implicaría que el cambio en el volumen del tálamo es un indicador podría ser de interés clínico al ser un buen marcador aplicable.

Incluso, se podría plantear la inclusión del volumen talámico en ensayos clínicos, dada su importancia a nivel cognitivo y la reproducibilidad de los resultados referidos al mismo.

Esta capacidad de predicción del deterioro cognitivo también es consistente con la encontrada en publicaciones previas: Dichos estudios concluyen que el volumen talámico es el mejor predictor del deterioro de déficits de memoria y funciones ejecutivas en pacientes con EMRR, cuando se considera junto con el volumen lesional, el diámetro del tercer ventrículo (como medida de atrofia central) y el volumen del cuerpo caloso (Papathanasiou et al. 2015), así como cuando se estudia longitudinalmente (Pinter et al. 2021). Incluso, una revisión sistemática de predictores de progresión en EM publicada este año (Lomer et al. 2024) confirma el papel predictor del volumen talámico normalizado en la predicción del desempeño cognitivo en los pacientes con EM.

El tálamo es un núcleo subcortical fundamental para diversas funciones cognitivas, que regula la comunicación entre distintas regiones corticales y subcorticales, lo que hace que se constituya como una estructura especialmente susceptible a la afectación por una enfermedad de naturaleza multifocal como la EM (Zivadinnov et al. 2024). En línea con ello, en nuestro estudio, el análisis de correlación entre cambios de volumen de las propias estructuras

subcorticales entre sí ilustró que la atrofia de los tálamos fue la única que se relacionó significativamente con la de todas las demás estructuras con cambios significativos de volumen en el estudio comparativo, a excepción del núcleo accumbens izquierdo y la sustancia gris, los cuales, de hecho, no se correlacionaron con ninguna otra estructura evaluada.

Investigaciones previas han constatado atrofia talámica significativa en pacientes con EM respecto a controles sanos (Houtchens et al. 2007), y también se sabe que hay atrofia talámica en pacientes con EM y deterioro, en comparación con los cognitivamente preservados (Pinter et al. 2021, con tamaños del efecto grandes, de modo similar al estudio que nos ocupa), y con una severidad que, además, se ha correlacionado con el grado de deterioro cognitivo (Amin et al. 2021, Bergsland et al. 2021).

Es más, la capacidad predictiva específica del tálamo izquierdo respecto a los déficits cognitivos que se encuentra en este estudio está en consonancia con otras referencias de la literatura, en concreto en cuanto a la memoria episódica visuoespacial (Koenig et al. 2021) y memoria verbal y habilidades de aprendizaje (Tremblay et al. 2018). Esta asimetría en la afectación talámica respecto a la cognición en EM se ha asociado con una mayor susceptibilidad del tálamo izquierdo a distintos tipos de daño, dado su predominio en determinadas funciones del lenguaje y la memoria verbal, y que son altamente relevantes para el deterioro cognitivo en la EM (Bulut T et al. 2024).

Algunos estudios han relacionado, igualmente, la atrofia talámica con déficits de atención, de memoria visuoespacial, velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo y funciones ejecutivas en pacientes con EM (Amin et al. 2021, Mirmosayyeb et al. 2024, Houtchens et al. 2007). En nuestro estudio, el volumen basal talámico y los cambios de volumen en los tálamos también se correlacionaron con los resultados basales y cambios en test que valoran esencialmente la atención, la memoria y la función ejecutiva (TMTb, TOLmoves, FCSRTL1).

Asimismo, la atrofia talámica se ha documentado desde etapas iniciales de la enfermedad (Azevedo et al. 2018, Calabrese et al. 2011, Eshaghi et al 2018) y su progresión es independiente del tipo de EM considerado (Azevedo et al. 2018, Eshaghi et al. 2018, Minagar et al. 2013).

Varios factores se postulan como causantes de la atrofia talámica, entre los que se sugieren, principalmente, los mecanismos retrógrados por pérdida de integridad de tractos de interconexión con el tálamo (Henry et al. 2009, Cao et al. 2021).

Estudios histológicos postmortem confirman una pérdida neuronal talámica desproporcionada a la carga lesional local (Mahajan et al. 2020). Es más, estudios con imagen por tensor de difusión, confirman la existencia de un daño microestructural en el tálamo, manifestado por menor anisotropía fraccional, previo a la pérdida de volumen (Bergsland et al. 2018).

Desde el punto de vista terapéutico, el tálamo podría tener relevancia en un futuro, al tratarse de una diana específica de neuromodulación poco invasivas, tales como el LIFU (Low Intensity Focused Ultrasound), que tiene propiedades neuromoduladoras sobre estructuras profundas, equivalentes a otras técnicas como la estimulación magnética transcraneal o la transcraneal eléctrica, estas últimas, no obstante, con efecto principal del cambio en la corteza cerebral. Ello podría suponer una nueva opción terapéutica, dada a la asociación del tálamo y la cognición, y específicamente de algunos núcleos talámicos con la misma, según la literatura (Amin et al. 2021).

5.5. LIMITACIONES

El estudio tiene algunas limitaciones, la mayoría de ellas ya comentadas con anterioridad:

En cuanto al tamaño muestral, si bien suficiente para la determinación de correlaciones y comparaciones, podría resultar escaso para la determinación de todos los posibles predictores de deterioro en el análisis de regresión. A pesar de ello, la congruencia de los resultados con

las publicaciones previas en los hallazgos más relevantes sugiere un diseño del estudio adecuado.

De igual modo, los valores de significación estadística tan exigentes utilizados, para ajustar un mejor análisis de múltiples variables, podría infravalorar las estructuras atrofiadas e implicadas en las correlaciones, mediante la exclusión de falsos negativos. Por ello, futuras investigaciones serían interesantes, con el fin de investigar otros posibles biomarcadores asociados al deterioro, y confirmar los propuestos.

En cuanto a los resultados del análisis de regresión, pese a incluir otras variables (sociodemográficas, otras regiones cerebrales), no se logró mejorar la predicción que se alcanzaba utilizando el tálamo izquierdo. Por un lado, esto confirma el papel relevante del volumen talámico. Por otro lado, es probable que para mejorar los modelos fuese necesario incluir otros análisis de las imágenes de RM (por ejemplo, grosor cortical, DTI o conectividad funcional en reposo) con el fin de lograr una mejor capacidad predictiva. Sin embargo, en este estudio únicamente se incluyeron secuencias estructurales volumétricas por considerarse éstas las de mayor potencial aplicabilidad clínica y mejor adaptadas al diseño del estudio y las características de la muestra. De hecho, parece poco probable que la exclusión de algunos análisis hubiese supuesto un cambio relevante en los hallazgos encontrados en la muestra analizada, al menos en lo referente a grosor cortical; las características técnicas de los estudios de RM (1,5T) y basales de la muestra (exclusión de EMPP, baja tasa de EMSP y de pacientes con deterioro) hacían menos rentable su inclusión en este estudio, lo que, además, hubiese requerido mayores tamaños muestrales, al multiplicar las variables a evaluar, por lo que éste es un aspecto que sería beneficioso tener en cuenta en futuras investigaciones con imagen de RM en equipos de 3T (más precisos específicamente en lo relativo a medición de grosor cortical regional, Chu et al. 2016) y en muestras mayores, con más tasa de deterioro y de formas progresivas.

Finalmente, el postprocesado mediante CAT12 no incluye volumetría del cerebelo, el cual tiene implicaciones en la cognición y en la discapacidad en pacientes con EM (Kalron et al. 2018, Cocozza et al. 2017), y cuyo análisis podría ser objeto de futuros trabajos. Sin embargo, su papel en el déficit cognitivo por EM parece ser menor que el del resto de regiones estudiadas, por lo que tampoco es probable que hubiese afectado significativamente a los resultados actuales.

En lo referente a la valoración del deterioro, aunque muy variada y con datos normativos de la población a estudio, no se tuvieron en cuenta los tratamientos a los que fueron sometidos los pacientes durante el periodo del estudio, por diversos factores (pérdida o incongruencia en los registros clínicos sobre los fármacos utilizados y los periodos de tratamiento, así como un periodo de seguimiento largo, en el que varios pacientes fueron sometidos a múltiples terapias, lo que hubiese complicado el análisis). Ello pudo influir en las tasas de deterioro y en los resultados longitudinales, aunque es constante en la literatura no incluir los tratamientos de forma estándar al realizar este tipo de análisis en estos pacientes.

Adicionalmente, si bien la ausencia de controles sanos en este estudio impidió la valoración de atrofia basal, ésta no constituía un objetivo del presente estudio.

6. CONCLUSIONES

1. El análisis longitudinal de parámetros de RM estructural puede predecir el estado cognitivo de pacientes con EM no primariamente progresiva a medio plazo. En concreto, los cambios en el volumen del tálamo izquierdo, así como el tiempo transcurrido entre exploraciones, se asocian a una capacidad predictiva del empeoramiento cognitivo en estos pacientes de un 81,2%.
2. Existen patrones de atrofia y carga lesional en estos pacientes, con disminuciones significativas en el volumen de ambos tálamos, putámenes, núcleos accumbens, amígdala e hipocampo izquierdo, así como aumento en el volumen y en el número de lesiones, medidos longitudinalmente.
3. Longitudinalmente, hay asociación de la atrofia de ambos tálamos y del núcleo accumbens derecho en pacientes con EM con el empeoramiento en el test TMTb, que valora atención/velocidad de procesamiento, así como de la atrofia del tálamo izquierdo con el empeoramiento en el número de dominios alterados, según IC CoDIMS.
4. El volumen de sustancia gris en la RM basal se correlaciona significativamente con el cambio en el número de test alterados y con el empeoramiento en test ejecutivos entre mediciones.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. FRECUENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON EM POR DOMINIOS COGNITIVOS. (ADAPTADA DE MACIAS ET AL. 2019).....	5
TABLA 2. TEST INCLUIDOS EN LAS BATERÍAS BRB-N, BICAMS Y MACFIMS PARA VALORACIÓN DE EM (ADAPTADO DE RUET ET AL. 2020).....	9
TABLA 3. PROTOCOLOS DE RM CEREBRAL EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA EM SEGÚN MAGNIMS 2021 (ADAPTADO DE WATTJES ET AL. 2021).....	14
TABLA 4. RECOMENDACIONES MAGNIMS 2020 PARA LA MEDICIÓN DE VOLÚMENES CEREBRALES POR RM	15
TABLA 5. HERRAMIENTAS PRINCIPALES PARA VOLUMETRÍA POR RM	21
TABLA 6. ESTUDIOS LONGITUDINALES DE CORRELACIÓN CLÍNICO-ESTRUCTURAL DESDE 2017	33
TABLA 7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.....	42
TABLA 8. TEST INCLUIDOS EN LA BATERÍA NEURONORMA POR DOMINIOS.	45
TABLA 9. PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN DE RM.....	47
TABLA 10. TIPOS DE VARIABLES DEL ESTUDIO.....	53
TABLA 11. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.....	59
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA. DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y TIPO DE EM.	59
TABLA 13. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA. DISTRIBUCIÓN DE TIPOS DE EM POR SEXO	59
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA. DISTRIBUCIÓN POR DOMINIOS ALTERADOS.....	61
TABLA 15. VALORES MEDIOS DE VOLUMEN (MM ³) BASALES Y EN EL SEGUIMIENTO	62
TABLA 16. VALORES OBTENIDOS EN LOS TEST NEUROPSICOLÓGICOS, BASALES Y EN EL SEGUIMIENTO	63
TABLA 17. DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS COMPARATIVAS ENTRE VOLÚMENES SUBCORTICALES MEDIANTE EL TEST DE WILCOXON	65
TABLA 18. DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS COMPARATIVAS ENTRE LOS RESULTADOS DE LOS TEST COGNITIVOS MEDIANTE EL TEST DE WILCOXON.....	66
TABLA 19. CORRELACIONES DE VALORES BASALES DE VOLÚMENES SUBCORTICALES Y TEST.	69
TABLA 20. CORRELACIÓN ENTRE CAMBIOS DE VOLUMEN.....	72
TABLA 21. VARIABLES Y COEFICIENTES DEL MODELO DE REGRESIÓN PARA CAMBIOS EN VOLUMEN DEL TÁLAMO IZQUIERDO	73
TABLA 22. BONDAD DE AJUSTE Y AUC DEL MODELO DE REGRESIÓN	74
TABLA 23. VALORES AUC DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN TÁLAMO IZQUIERDO.....	141
TABLA 24. COMPARACIÓN DE VALORES BASALES Y AL SEGUIMIENTO EN LOS TEST NEUROPSICOLÓGICOS	145

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRAFICA 1. PORCENTAJES DE DOMINIOS ALTERADOS EN LA MUESTRA	60
GRAFICA 2. CAMBIOS EN LAS MEDIAS DE VOLÚMENES POR IC CODE DICOTOMIZADO	67
GRAFICA 3. CURVA ROC DEL MODELO DE REGRESIÓN.....	74
GRAFICA 4. DISTRIBUCIÓN DE MEDIAS DE CAMBIO EN VOLÚMENES EN PACIENTES QUE EMPEORARON Y PACIENTES ESTABLES	138

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. EJEMPLO DE MAPAS RESULTANTES DE SEGMENTACIÓN SUBCORTICAL MEDIANTE FIRST DE FSL (IMAGEN DE LA IZQUIERDA) Y FREESURFER (IMAGEN DE LA DERECHA), SOBRE IMAGEN 3DT1.....	20
FIGURA 2. EJEMPLO DE ALINEADO A (0,0,0) SEGÚN AC-PC EN SPM.	48
FIGURA 3. EJEMPLO DEL RELLENO AUTOMÁTICO DE LESIONES.	49
FIGURA 4. EJEMPLO DEL REPORTE FINAL OBTENIDO EN CAT12 CON SEGMENTACIÓN TISULAR Y DATOS DE VOLUMEN GLOBALES.	50
FIGURA 5. DIAGRAMA RESUMEN DEL POSTPROCESADO DE IMAGEN EN EL ESTUDIO.	50
FIGURA 6. EJEMPLO DE SEGMENTACIÓN DE SUSTANCIA GRIS PROFUNDA MEDIANTE FIRST DE FSL, CON MAPA GENERADO SUPERIMPUESTO A IMAGEN T1.....	51
FIGURA 7. DIAGRAMA DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA	125

7. RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El deterioro cognitivo es un síntoma frecuente en la Esclerosis Múltiple (EM), que se da en todos los tipos y estadios de la enfermedad, y que puede afectar a múltiples dominios de la cognición. Por ello, se recomienda su valoración clínica específica al menos una vez al año en estos pacientes. No obstante, su definición en la literatura científica es heterogénea y, por ello, recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de definición y categorización del deterioro cognitivo en EM (IC CoDIMS), similar al desarrollado para otras enfermedades, con el fin de homogeneizar su definición, aunque aún no hay evidencia sobre su correlación con estudios estructurales en la literatura. De hecho, la base estructural del deterioro cognitivo en EM no es aún conocida y no se dispone de herramientas para su predicción que permitan una intervención precoz y específica sobre los síntomas. Sin embargo, la Resonancia Magnética (RM) estructural ha demostrado utilidad en la valoración de la relación entre atrofia cerebral y deterioro cognitivo en EM, aunque la literatura previa respecto a dicha relación no es homogénea en metodología y resultados, y los estudios longitudinales son aún escasos, especialmente en población española y con datos normativos de las poblaciones a estudio.

OBJETIVOS:

El objetivo de este estudio es contribuir a la evidencia sobre la relación entre deterioro cognitivo y alteraciones estructurales cerebrales observadas por RM, más concretamente determinar qué parámetros de RM estructural, analizados longitudinalmente, pueden predecir el empeoramiento cognitivo en la EM a medio plazo utilizando el sistema IC CoDIMS, así como describir los patrones evolutivos de atrofia y carga lesional en la RM estructural, evaluar qué parámetros de la misma se asocian, longitudinalmente, con los resultados de la evaluación cognitiva y, en la evaluación basal, a un mayor riesgo de empeoramiento cognitivo.

MATERIAL Y METODOS:

101 pacientes con EM, explorados mediante la batería NEURONORMA y una RM cerebral (1,5T) con menos de 12 meses de diferencia fueron reclutados en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre 2019 y 2020. Los pacientes fueron reexplorados mediante los mismos test y una nueva RM en las mismas condiciones con una latencia mínima de 2 años.

Se obtuvieron valores de volúmenes globales, de sustancia gris y de sustancia blanca en ambos estudios de RM mediante postprocesado con herramientas de SPM12 y de FSL, y se realizó un análisis comparativo y de correlación entre las variables de la RM y las neuropsicológicas a lo largo del estudio, con el fin de confirmar los patrones de atrofia asociados al deterioro cognitivo en EM longitudinalmente y diseñar un estudio de regresión logística binaria que permitiera reconocer las variables asociadas a la predicción del deterioro cognitivo en esos pacientes. También se estudiaron las correlaciones de los cambios cognitivos y en RM con variables clínicas y demográficas.

RESULTADOS:

De entre las variables evaluadas, el cambio en el volumen del tálamo izquierdo y así como los años transcurridos entre mediciones se asociaron con una capacidad predictiva de un 81,2% en los modelos realizados, con un AUC de 0,681.

No se obtuvieron relaciones significativas entre el deterioro y las variables clínicas o demográficas de los pacientes.

La única variable para la que se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes que empeoraron cognitivamente y los que no, a lo largo del estudio, fue la atrofia de ambos tálamos.

Se encontró correlación de la atrofia de estructuras subcorticales con empeoramiento en test que valoran, principalmente, atención/velocidad de procesamiento y memoria, del volumen

basal de sustancia gris con el cambio en el número de test alterados y el empeoramiento en test ejecutivos, así como, mediante codificación IC-CODiMS, de la atrofia del tálamo izquierdo con el empeoramiento en el número de dominios alterados.

CONCLUSIONES:

Los resultados de la presente investigación sugieren que el tálamo desempeña un papel crucial en el deterioro cognitivo en EM no primariamente progresiva, de modo que la atrofia del tálamo izquierdo, medida longitudinalmente, puede contribuir a la predicción del empeoramiento cognitivo y, además, se correlaciona significativamente con un empeoramiento en el número de dominios alterados mediante IC CoDIMS en estos pacientes, a medio plazo. Asimismo, otros parámetros de RM estructural, tales como el volumen basal de sustancia gris o la atrofia de estructuras subcorticales también tienen participación en el mismo proceso, correlacionándose con el cambio en el número de test alterados o con el empeoramiento en test o dominios, esencialmente relacionados con velocidad de procesamiento/atención y memoria.

8. ABSTRACT

INTRODUCTION:

Cognitive impairment is a common symptom in Multiple Sclerosis (MS), occurring in all types and stages of the disease, and can affect multiple domains of cognition. Therefore, specific clinical assessment is recommended at least once a year in these patients. However, its definition in the scientific literature is heterogeneous and, therefore, a new system of definition and categorisation of cognitive impairment in MS (IC CoDIMS) has recently been proposed, similar to that developed for other diseases, in order to homogenise its definition, although there is still no evidence of its correlation with structural studies in the literature. In fact, the structural basis of cognitive impairment in MS is not yet known and there are no tools available for its prediction to allow early and specific intervention on symptoms. However, structural Magnetic Resonance Imaging (MRI) has proven useful in assessing the relationship between brain atrophy and cognitive impairment in MS, although previous literature on this relationship is not homogeneous in methodology and results, and longitudinal studies are still scarce, especially in the Spanish population and with normative data from the populations under study.

OBJECTIVES:

The aim of this study is to contribute to the evidence on the relationship between cognitive impairment and structural brain alterations observed by MRI, more specifically to determine which structural MRI parameters, analysed longitudinally, can predict cognitive worsening in MS in the medium term using the IC CoDIMS system, as well as to describe the evolutionary patterns of atrophy and lesion load on structural MRI, and to assess which structural MRI parameters are associated, longitudinally, with cognitive assessment results and, basally, with an increased risk of cognitive worsening.

MATERIAL AND METHODS:

101 patients with MS, scanned using the NEURONORMA battery and a brain MRI (1.5T) less than 12 months apart were recruited at the Hospital Clínico San Carlos in Madrid between 2019 and 2020. Patients were re-scanned using the same tests and a new MRI under the same conditions with a minimum latency of 2 years. Values of global, grey matter and white matter volumes in both MRI studies were obtained by post-processing with SPM12 and FSL tools, and a comparative and correlation analysis was performed between MRI and neuropsychological variables throughout the study, in order to confirm the atrophy patterns associated with cognitive impairment in MS longitudinally and to design a binary logistic regression study that would allow the recognition of variables associated with the prediction of cognitive impairment in these patients. Correlations of cognitive and MRI changes with clinical and demographic variables were also studied.

RESULTS:

Among the variables evaluated, the change in the volume of the left thalamus and the years between measurements were associated with a predictive capacity of 81.2% in the models performed, with an AUC of 0.681.

No significant relationships were obtained between impairment and clinical or demographic variables of the patients.

The only variable for which significant differences were obtained between patients who deteriorated cognitively and those who did not, throughout the study, was atrophy of both thalami.

We found correlations of atrophy of subcortical structures with worsening in tests mainly assessing attention/processing speed and memory, of basal grey matter volume with change in the number of impaired tests and worsening in executive tests, as well as, by means of IC

CODiMS coding, of atrophy of the left thalamus with an increase in the number of impaired domains.

CONCLUSIONS:

The results of the present investigation suggest that the thalamus plays a crucial role in cognitive impairment in non-primary progressive MS, such that atrophy of the left thalamus, measured longitudinally, may contribute to the prediction of cognitive worsening and, moreover, correlates significantly with a worsening in the number of altered domains by IC CoDIMS in these patients, in the medium term. Likewise, other structural MRI parameters, such as basal grey matter volume or atrophy of subcortical structures are also involved in the same process, correlating with the change in the number of altered tests or with the worsening in certain tests or domains, essentially related to processing speed/attention and memory.

9. BIBLIOGRAFÍA

Amin, M., & Ontaneda, D. (2021). Thalamic Injury and Cognition in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11, 623914. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.623914>

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

Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para el Boston Naming Test y el Token Test. *Neurología*, 27(7), 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.016>

Arrazola García, J. (2003). Correlación entre la magnetoencefalografía y la resonancia magnética en la enfermedad de Alzheimer (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid. Repositorio TESEO. <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=304266>

Arrotta, K., Swanson, S. J., Janecek, J. K., Hamberger, M. J., Barr, W. B., Baxendale, S., McDonald, C. R., Reyes, A., Hermann, B. P., & Busch, R. M. (2023). Application of the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy (IC-CoDE) to frontal lobe epilepsy using multicenter data. *Epilepsy & Behavior*, 148, 109471. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109471>

Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>

Azevedo, C. J., Jaberzadeh, A., & Pelletier, D. (2018). New Concepts Related to Disease Appreciation in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 36(1), 119-133. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.010>

Azevedo, C. J., Jaberzadeh, A., & Pelletier, D. (2018). New Concepts Related to Disease Appreciation in Multiple Sclerosis. *Neurologic clinics*, 36(1), 119–133. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.010>

Batista, S., d'Almeida, O. C., Afonso, A., Freitas, S., Macário, C., Sousa, L., Castelo-Branco, M., Santana, I., & Cunha, L. (2017). Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(10), 1358-1366. <https://doi.org/10.1177/1352458516680750>

Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860-871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)

Benedict, R. H. B., 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. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.226>

Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), 721-733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>

Bergsland, N., Benedict, R. H. B., Dwyer, M. G., Fuchs, T. A., Jakimovski, D., Schweser, F., Tavazzi, E., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2021). Thalamic Nuclei Volumes and Their Relationships to Neuroperformance in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Structural MRI Study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 53(3), 731-739. <https://doi.org/10.1002/jmri.27389>

Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2018). Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *NeuroImage: Clinical*, 17, 444-451. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.002>

Bergsland, N., Schweser, F., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R. H. B., & Zivadinov, R. (2018). Thalamic white matter in multiple sclerosis: A combined diffusion-tensor imaging and quantitative susceptibility mapping study. *Human Brain Mapping*, 39(10), 4007-4017. <https://doi.org/10.1002/hbm.24227>

Bermel, R. A., & Bakshi, R. (2006). The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 5(2), 158-170. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70349-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70349-0)

Biberacher, V., Schmidt, P., Keshavan, A., Boucard, C. C., Righart, R., Sämann, P., Preibisch, C., Fröbel, D., Aly, L., Hemmer, B., Zimmer, C., Henry, R. G., & Mühlau, M. (2016). Intra- and interscanner variability of magnetic resonance imaging based volumetry in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 142, 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.0358>

Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 375(6578), 296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>

Boscheron, J., Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Saubusse, A., Brochet, B., Tourdias, T., & Koubiyr, I. (2021). Insights on the Relationship Between Hippocampal Connectivity and Memory Performances at the Early Stage of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 12, 667531. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.667531>

Branco, M., Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Patti, F., Chisari, C., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Bellomi, F., Simone, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2019). Aging with multiple sclerosis: Prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurological Sciences*, 40(8), 1651-1657. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03875-7>

Brooks, J. B. B., Giraud, V. O., Saleh, Y. J., Rodrigues, S. J., Daia, L. A., & Fragoso, Y. D. (2011). Paced auditory serial addition test (PASAT): A very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(3), 482-484. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000400014>

Bulut, T., & Hagoort, P. (2024). Contributions of the left and right thalami to language: A meta-analytic approach. *Brain Structure and Function*, 229(9), 2149-2166. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02795-3>

Burggraaff, J., Liu, Y., Prieto, J. C., Simoes, J., De Sitter, A., Ruggieri, S., Brouwer, I., Lissenberg-Witte, B. I., Rocca, M. A., Valsasina, P., Ropele, S., Gasperini, C., Gallo, A., Pareto, D., Sastre-Garriga, J., Enzinger, C., Filippi, M., De Stefano, N., Ciccarelli, O., ... Guttman, C. R. G. (2021). Manual and automated tissue segmentation confirm the impact of thalamus atrophy on cognition in multiple sclerosis: A multicenter study. *NeuroImage: Clinical*, 29, 102549. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102549>

Busch, R. M., & Chapin, J. S. (2008). Review of Normative Data For Common Screening Measures Used to Evaluate Cognitive Functioning in Elderly Individuals. *The Clinical Neuropsychologist*, 22(4), 620-650. <https://doi.org/10.1080/13854040701448793>

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). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.174>

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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318220abd4>

Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Visual Object and Space Perception Battery y Judgment of Line Orientation. *Neurología*, 28(3), 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.007>

Cardoso, M. J., Modat, M., Wolz, R., Melbourne, A., Cash, D., Rueckert, D., & Ourselin, S. (2015). Geodesic Information Flows: Spatially-Variant Graphs and Their Application to Segmentation and Fusion. *IEEE transactions on medical imaging*, 34(9), 1976–1988. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2418298>

Cao, Y., Diao, W., Tian, F., Zhang, F., He, L., Long, X., Zhou, F., & Jia, Z. (2021). Correction to: Gray Matter Atrophy in the CorticoStriatalThalamic Network and Sensorimotor Network in Relapsing–Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*, 31(4), 721-721. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09503-6>

Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*, 28(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010>

Casanova, I., De Silanes, C. L., De Torres, L., Eimil, M., Jose Gil, M., Oyanguren, B., Terrero, R., Sabin, J., Patricia Diaz, B., Ángel Saiz, M.,... (2021). Brain Atrophy and Physical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.1893.1>

Charcot JM (1877). *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. Sigerson G, trans. London: New Sydenham Society.

Chard, D. T., Jackson, J. S., Miller, D. H., & Wheeler-Kingshott, C. A. (2010). Reducing the impact of white matter lesions on automated measures of brain gray and white matter volumes. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 32(1), 223–228. <https://doi.org/10.1002/jmri.22214>

Chiang, H.-S., Khera, A., Stopschinski, B. E., Stuve, O., Hart, J., Kelley, B., & Nguyen, T. (2022). Cognitive Decline in Older People with Multiple Sclerosis—A Narrative Review of the Literature. *Geriatrics*, 7(3), 61. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7030061>

Christodoulou, C., Krupp, L. B., Liang, Z., Huang, W., Melville, P., Roque, C., Scherl, W. F., Morgan, T., MacAllister, W. S., Li, L., Tudorica, L. A., Li, X., Roche, P., & Peyster, R. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 60(11), 1793-1798. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000072264.75989.B8>

Chu, R., Kim, G., Tauhid, S., Khalid, F., Healy, B. C., & Bakshi, R. (2018). Whole brain and deep gray matter atrophy detection over 5 years with 3T MRI in multiple sclerosis using a variety of automated segmentation pipelines. *PLOS ONE*, 13(11), e0206939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206939>

Chu, R., Tauhid, S., Glanz, B. I., Healy, B. C., Kim, G., Oommen, V. V., Khalid, F., Neema, M., & Bakshi, R. (2016). Whole Brain Volume Measured from 1.5T versus 3T MRI in Healthy Subjects and Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 26(1), 62-67. <https://doi.org/10.1111/jon.12271>

Cocozza, S., Petracca, M., Mormina, E., Buyukturkoglu, K., Podranski, K., Heinig, M. M., Pontillo, G., Russo, C., Tedeschi, E., Russo, C. V., Costabile, T., Lanzillo, R., Harel, A., Klineova, S., Miller, A., Brunetti, A., Morra, V. B., Lublin, F., & Inglese, M. (2017). Cerebellar lobule atrophy and disability in progressive MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(12), 1065-1072. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316448>

Cole, J. H., Raffel, J., Friede, T., Eshaghi, A., Brownlee, W. J., Chard, D., De Stefano, N., Enzinger, C., Pirpamer, L., Filippi, M., Gasperini, C., Rocca, M. A., Rovira, A., Ruggieri, S., Sastre-Garriga, J., Stromillo, M. L., Uitdehaag, B. M. J., Vrenken, H., Barkhof, F., ... MAGNIMS study group. (2020). Longitudinal Assessment of Multiple Sclerosis with the Brain-Age Paradigm. *Annals of Neurology*, 88(1), 93-105. <https://doi.org/10.1002/ana.25746>

Damjanovic, D., Valsasina, P., Rocca, M. A., Stromillo, M. L., Gallo, A., Enzinger, C., Hulst, H. E., Rovira, A., Muhlert, N., De Stefano, N., Bisecco, A., Fazekas, F., Arévalo, M. J., Yousry, T. A., & Filippi, M. (2017). Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study. *American Journal of Neuroradiology*, 38(1), 18-24. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4952>

De Meo, E., & Portaccio, E. (2023). It is time to define cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 29(4-5), 489-491. <https://doi.org/10.1177/13524585221141263>

De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Niccolai, C., Patti, F., Chisari, C. G., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Simone, M., Viterbo, R. G., Bonacchi, R., Rocca, M. A., De Stefano, N., ... Amato, M. P. (2021). Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 78(4), 414. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4920>

De Stefano, N., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Battaglini, M., Baldini, M., Portaccio, E., Amato, M. P., & Sormani, M. P. (2015). Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2014-309903. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309903>

Delgado-Álvarez, A., Matias-Guiu, J. A., Delgado-Alonso, C., Hernández-Lorenzo, L., Cortés-Martínez, A., Vidorreta, L., Montero-Escribano, P., Pytel, V., & Matias-Guiu, J. (2021). Cognitive Processes Underlying Verbal Fluency in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11, 629183. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.629183>

Deloire, M. S., Bonnet, M. C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal*, 12(4), 445-452. <https://doi.org/10.1191/1352458506ms1289oa>

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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>

DiGiuseppe, G., Blair, M., & Morrow, S. A. (2018). Short Report: Prevalence of Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 20(4), 153-157. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-029>

Dong, X., Xu, G., Wang, J., Yin, N., & Meng, N. (2022). Clinical and MRI predictors of cognitive decline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 2-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 65, 103838. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103838>

Dwyer, M. G., Bergsland, N., Ramasamy, D. P., Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2018). Atrophied Brain Lesion Volume: A New Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 28(5), 490-495. <https://doi.org/10.1111/jon.12527>

Egger, C., Opfer, R., Wang, C., Kepp, T., Sormani, M. P., Spies, L., Barnett, M., & Schippling, S. (2016). MRI FLAIR lesion segmentation in multiple sclerosis: Does automated segmentation hold up with manual annotation?. *NeuroImage. Clinical*, 13, 264–270. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.020>

Eijlers, A. J. C., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., Pouwels, P. J. W., Uitdehaag, B. M. J., Barkhof, F., Vrenken, H., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. J. G. (2019). Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology*, 93(14). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008198>

Eijlers, A. J. C., Meijer, K. A., Van Geest, Q., Geurts, J. J. G., & Schoonheim, M. M. (2018). Determinants of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis with and without Atrophy. *Radiology*, 288(2), 544-551. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172808>

Eijlers, A. J. C., Van Geest, Q., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., Barkhof, F., Uitdehaag, B. M. J., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. J. G. (2018). Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: A 5-year follow-up study. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awy202>

Engl, C., Tiemann, L., Grahl, S., Bussas, M., Schmidt, P., Pongratz, V., Berthele, A., Beer, A., Gaser, C., Kirschke, J. S., Zimmer, C., Hemmer, B., & Mühlau, M. (2020). Cognitive impairment in early MS: Contribution of white matter lesions, deep grey matter atrophy, and cortical atrophy. *Journal of Neurology*, 267(8), 2307-2318. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09841-0>

Enzinger, C., Fazekas, F., Matthews, P. M., Ropele, S., Schmidt, H., Smith, S., & Schmidt, R. (2005). Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology*, 64(10), 1704–1711. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000161871.83614.BB>

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., ... Ciccarelli, O. (2018). Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 141(6), 1665-1677. <https://doi.org/10.1093/brain/awy088>

Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., Schwab, M., Zettl, U. K., & Köhler, W. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*, 343(1-2), 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.042>

García-Fiñana, M., Cruz-Orive, L. M., Mackay, C. E., Pakkenberg, B., & Roberts, N. (2003). Comparison of MR imaging against physical sectioning to estimate the volume of human cerebral compartments. *NeuroImage*, 18(2), 505–516. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(02\)00021-6](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(02)00021-6)

García López, F. J., García-Merino, A., Alcalde-Cabero, E., & De Pedro-Cuesta, J. (2024). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: A systematic review. *Neurología (English Edition)*, 39(8), 639-650. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.02.004>

Genovese, A. V., Hagemeyer, J., Bergsland, N., Jakimovski, D., Dwyer, M. G., Ramasamy, D. P., Lizarraga, A. A., Hojnacki, D., Kolb, C., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2019). Atrophied Brain T2 Lesion Volume at MRI Is Associated with Disability Progression and Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Radiology*, 293(2), 424-433. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190306>

German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS), 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., ... Salmen, A. (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. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9142-y>

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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70230-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70230-2)

Ghione, E., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Hagemeyer, J., Jakimovski, D., Paunkoski, I., Ramasamy, D. P., Silva, D., Carl, E., Hojnacki, D., Kolb, C., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2018). Brain Atrophy Is Associated with Disability Progression in Patients with MS followed in a Clinical Routine. *American Journal of Neuroradiology*, 39(12), 2237-2242. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5876>

González Torre, J. A., Cruz-Gómez, Á. J., Belenguer, A., Sanchis-Segura, C., Ávila, C., & Forn, C. (2017). Hippocampal dysfunction is associated with memory impairment in multiple sclerosis: A volumetric and functional connectivity study. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(14), 1854-1863. <https://doi.org/10.1177/1352458516688349>

González-Villà, S., Valverde, S., Cabezas, M., Pareto, D., Vilanova, J. C., Ramió-Torrentà, L., Rovira, À., Oliver, A., & Lladó, X. (2017). Evaluating the effect of multiple sclerosis lesions on automatic brain structure segmentation. *NeuroImage. Clinical*, 15, 228-238. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.003>

Granberg, T., Bergendal, G., Shams, S., Aspelin, P., Kristoffersen-Wiberg, M., Fredrikson, S., & Martola, J. (2015). MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index. *Journal of Neuroimaging*, 25(6), 996-1001. <https://doi.org/10.1111/jon.12237>

Granberg, T., Martola, J., Bergendal, G., Shams, S., Damangir, S., Aspelin, P., Fredrikson, S., & Kristoffersen-Wiberg, M. (2015). Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(9), 1151-1158. <https://doi.org/10.1177/1352458514560928>

Grau-Guinea, L., Pérez Enríquez, C., García-Escobar, G., Arrondo Elizarán, C., Pereira Cutiño, B., Florido Santiago, M., Piqué Candini, J., Planas, A., Paez, M., Peña Casanova, J., & Sánchez-Benavides, G. (2020). Development, equivalence study, and normative data of version B of the Spanish-language Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología (English Edition)*, S2173580820300043. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.02.001>

Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, 28(8), 845-860. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>

Gyllensten, H., Kavaliunas, A., Alexanderson, K., Hillert, J., Tinghög, P., & Friberg, E. (2018). Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: A register-based study in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 4(3), 2055217318783352. <https://doi.org/10.1177/2055217318783352>

Hancock, L. M., Galioto, R., Samsonov, A., Busch, R. M., Hermann, B., & Matias-Guiu, J. A. (2023). A proposed new taxonomy of cognitive phenotypes in multiple sclerosis: The International Classification of Cognitive Disorders in MS (IC-CoDiMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 29(4-5), 615-627. <https://doi.org/10.1177/13524585221127941>

Henry, R. G., Shieh, M., Amirbekian, B., Chung, S., Okuda, D. T., & Pelletier, D. (2009). Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 282(1-2), 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.379>

Houtchens, M. K., Benedict, R. H., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttmann, C. R., & Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213–1223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5>

Jacobsen, C., Zivadinov, R., Myhr, K.-M., Dalaker, T. O., Dalen, I., Benedict, R. H., Bergsland, N., & Farbu, E. (2021). Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in multiple sclerosis: A 10-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 7(1), 2055217321992394. <https://doi.org/10.1177/2055217321992394>

Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of Five Neuropsychological Approaches to Defining Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-375. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>

Jakimovski, D., Zivadinov, R., Weinstock, Z., Fuchs, T. A., Bartnik, A., Dwyer, M. G., Bergsland, N., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. B. (2023). Cortical thickness and cognition in older people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 270(11), 5223-5234. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11945-2>

Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., van der Kouwe, A., Gollub, R., Kennedy, D., Schmitt, F., Brown, G., Macfall, J., Fischl, B., & Dale, A. (2006). Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage*, 30(2), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.046>

Julian, L. J., Vella, L., Vollmer, T., Hadjimichael, O., & Mohr, D. C. (2008). Employment in multiple sclerosis: Exiting and re-entering the work force. *Journal of Neurology*, 255(9), 1354-1360. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0910-y>

Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1665-1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>

Kalron, A., Allali, G., & Achiron, A. (2018). Cerebellum and cognition in multiple sclerosis: The fall status matters. *Journal of Neurology*, 265(4), 809-816. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8774-2>

Keller, S. S., & Roberts, N. (2009). Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites. *Journal of anthropological sciences = Rivista di antropologia : JASS*, 87, 127–151

Kizlaitienė, R., Kaubrys, G., Giedraitienė, N., Ramanauskas, N., & Dementavičienė, J. (2017). Composite Marker of Cognitive Dysfunction and Brain Atrophy is Highly Accurate in Discriminating Between Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Medical Science Monitor*, 23, 588-597. <https://doi.org/10.12659/MSM.903234>

Koenig, K. A., Beall, E. B., Sakaie, K. E., Ontaneda, D., Stone, L., Rao, S. M., Nakamura, K., Jones, S. E., & Lowe, M. J. (2021). Evaluation of a connectivity-based imaging metric that reflects functional decline in Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*, 16(6), e0251338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251338>

Kurtzke, J. F. (1955). A New Scale for Evaluating Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 5(8), 580-580. <https://doi.org/10.1212/WNL.5.8.580>

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>

Leavitt, V. M., Tosto, G., & Riley, C. S. (2018). Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 265(3), 562-566. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8747-5>

Lomer, N. B., Asalemi, K. A., Saberi, A., & Sarlak, K. (2024). Predictors of multiple sclerosis progression: A systematic review of conventional magnetic resonance imaging studies. *PLOS ONE*, 19(4), e0300415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300415>

López-Góngora, M., Querol, L., & Escartín, A. (2015). A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: An appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurology*, 15(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0296-2>

Lorefice, L., Carta, E., Frau, J., Contu, F., Casaglia, E., Coghe, G., Barracciu, M. A., Cocco, E., & Fenu, G. (2020). The impact of deep grey matter volume on cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45, 102351. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102351>

Lukas, C., Minneboo, A., De Groot, V., Moraal, B., Knol, D. L., Polman, C. H., Barkhof, F., & Vrenken, H. (2010). Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(12), 1351-1356. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199968>

Macías Islas, M. Á., & Ciampi, E. (2019). Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicines*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010022>

Mahajan, K. R., Nakamura, K., Cohen, J. A., Trapp, B. D., & Ontaneda, D. (2020). Intrinsic and Extrinsic Mechanisms of Thalamic Pathology in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 88(1), 81-92. <https://doi.org/10.1002/ana.25743>

Martin de la Huerca N. (2019) Extensión del estudio multicéntrico de normalización y validación de instrumentos neurocognitivos y funcionales en sujetos jóvenes (Neuronorma jóvenes-extensión 2) y perfiles cognitivos de pacientes con esclerosis múltiple mediante la batería neuropsicológica Neuronorma (Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain) https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2020/hdl_10803_669596/nmdlh1de1.pdf

Matias-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Montero, P., Pytel, V., Moreno-Ramos, T., Jorquera, M., Yus, M., Arrazola, J., & Matías-Guiu, J. (2018). Structural MRI correlates of PASAT performance in multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 18(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1223-0>

Matias-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Valles-Salgado, M., Oreja-Guevara, C., Pytel, V., Montero, P., Moreno-Ramos, T., & Matias-Guiu, J. (2017). Functional Components of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Investigation. *Frontiers in Neurology*, 8, 643. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00643>

Matias-Guiu, J. A., Herrera, E., González-Nosti, M., Krishnan, K., Delgado-Alonso, C., Díez-Cirarda, M., Yus, M., Martínez-Petit, Á., Pagán, J., Matías-Guiu, J., Ayala, J. L., Busch, R., & Hermann, B. P. (2023). Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: The IC-CoDi-COVID approach. *Psychiatry Research*, 319, 115006. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.115006>

Matías-Guiu, J. A., Sánchez-Benavides, G., Rivera-Ávila, N., Cortés-Martínez, A., Delgado-Alonso, C., Delgado-Álvarez, A., Montero, P., Pytel, V., Matías-Guiu, J., & Peña-Casanova, J. (2020). Validation of the Neuronorma battery for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 42, 102070. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102070>

Matthews, P. M., Gupta, D., Mittal, D., Bai, W., Scalfari, A., Pollock, K. G., Sharma, V., & Hill, N. (2023). The association between brain volume loss and disability in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 74, 104714. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104714>

McDonald, C. R., Busch, R. M., Reyes, A., Arrotta, K., Barr, W., Block, C., Hessen, E., Loring, D. W., Drane, D. L., Hamberger, M. J., Wilson, S. J., Baxendale, S., & Hermann, B. P. (2023). Development and application of the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy (IC-CoDE): Initial results from a multi-center study of adults with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, 37(3), 301-314. <https://doi.org/10.1037/neu0000792>

Minagar, A., Barnett, M. H., Benedict, R. H. B., Pelletier, D., Pirko, I., Sahraian, M. A., Frohman, E., & Zivadinov, R. (2013). The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*, 80(2), 210-219. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b910b>

Mistri, D., Tedone, N., Biondi, D., Vizzino, C., Pagani, E., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2024). Cognitive phenotypes in multiple sclerosis: Mapping the spectrum of impairment. *Journal of Neurology*, 271(4), 1571-1583. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12102-5>

Moccia, M., De Stefano, N., & Barkhof, F. (2017). Imaging outcome measures for progressive multiple sclerosis trials. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(12), 1614-1626. <https://doi.org/10.1177/1352458517729456>

Modica, C. M., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Ramasamy, D. P., Carl, E., Zivadinov, R., & Benedict, R. H. (2016). Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(1), 36-42. <https://doi.org/10.1177/1352458515579443>

Morey, R. A., Selgrade, E. S., Wagner, H. R., 2nd, Huettel, S. A., Wang, L., & McCarthy, G. (2010). Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. *Human brain mapping*, 31(11), 1751–1762. <https://doi.org/10.1002/hbm.20973>

Morgan, B., Terburg, D., Thornton, H. B., Stein, D. J., & Van Honk, J. (2012). Paradoxical Facilitation of Working Memory after Basolateral Amygdala Damage. *PLoS ONE*, 7(6), e38116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038116>

Mirmosayyeb, O., Nabizadeh, F., Moases Ghaffary, E., Yazdan Panah, M., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R. H. B., & Jakimovski, D. (2024). Cognitive performance and magnetic resonance imaging in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 88, 105705. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105705>

Mueller, S. G., Weiner, M. W., Thal, L. J., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jagust, W., Trojanowski, J. Q., Toga, A. W., & Beckett, L. (2005). Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 1(1), 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2005.06.003>

Nasiri, E., Sarkesh, A., Daei Sorkhabi, A., Naseri, A., Daneshvar, S., Naser Moghadasi, A., & Talebi, M. (2023). Radiological features of late-onset multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroradiology*, 50(6), 571-580. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2023.08.002>

Norman, M., Wilson, S. J., Baxendale, S., Barr, W., Block, C., Busch, R. M., Fernandez, A., Hessen, E., Loring, D. W., McDonald, C. R., & Hermann, B. P. (2021). Addressing neuropsychological diagnostics in adults with epilepsy: Introducing the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy: The IC CODE Initiative. *Epilepsia Open*, 6(2), 266-275. <https://doi.org/10.1002/epi4.12478>

Nourbakhsh, B., Nunan-Saah, J., Maghzi, A.-H., Julian, L. J., Spain, R., Jin, C., Lazar, A., Pelletier, D., & Waubant, E. (2016). Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.010>

Ontaneda, D., Raza, P. C., Mahajan, K. R., Arnold, D. L., Dwyer, M. G., Gauthier, S. A., Greve, D. N., Harrison, D. M., Henry, R. G., Li, D. K. B., Mainero, C., Moore, W., Narayanan, S., Oh, J., Patel, R., Pelletier, D., Rauscher, A., Rooney, W. D., Sicotte, N. L., ... the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative (NAIMS). (2021). Deep grey matter injury in multiple sclerosis: A NAIMS consensus statement. *Brain*, 144(7), 1974-1984. <https://doi.org/10.1093/brain/awab132>

Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (copia y memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28(4), 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.008>

Papathanasiou, A., Messinis, L., Zampakis, P., Panagiotakis, G., Gourzis, P., Georgiou, V., & Papathanasopoulos, P. (2015). Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *Journal of the Neurological Sciences*, 358(1-2), 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.001>

Parmenter, B. A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Benedict, R. H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 52-57. <https://doi.org/10.1177/1352458506070750>

Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gomez-Anson, B., Oliva, R., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 307-319. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp027>

Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 413-429. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp043>

Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Sanz, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 321-341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>

Peño, L. I. C., De Silanes De Miguel, C. L., de Torres, L., Ortiz, M. E., Moreno, M. J. G., Rodeño, B. O., Carpio, R. T., Muñoz, J. S., Montoya, B. P. D., Sepúlveda, M. Á. S., De Antonio Sanz, E., Ayuso, S. A., & Salaices, M. G. (2023). Brain Atrophy and Physical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis. *Basic and clinical neuroscience*, 14(2), 311–316. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.1893.1>

Pérez Carmona, N., Fernández Jover, E., & Pérez Sempere, Á. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Revista de Neurología*, 69(01), 32. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>

Pérez-Miralles, F. C., Prefasi, D., García-Merino, A., Ara, J. R., Izquierdo, G., Meca-Lallana, V., Gascón-Giménez, F., Martínez-Ginés, M. L., Ramió-Torrentà, L., Costa-Frossard, L., Fernández, Ó., Moreno-García, S., Maurino, J., Carreres-Polo, J., & Casanova, B. (2021). Brain region volumes and their relationship with disability progression and cognitive function in primary progressive multiple sclerosis. *Brain and behavior*, 11(4), e02044. <https://doi.org/10.1002/brb3.2044>

Petracca, M., Pontillo, G., Moccia, M., Carotenuto, A., Cocozza, S., Lanzillo, R., Brunetti, A., & Brescia Morra, V. (2021). Neuroimaging Correlates of Cognitive Dysfunction in Adults with Multiple Sclerosis. *Brain Sciences*, 11(3), 346. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030346>

Pichler, A., Khalil, M., Langkammer, C., Pinter, D., Ropele, S., Fuchs, S., Bachmaier, G., Enzinger, C., & Fazekas, F. (2019). The impact of vascular risk factors on brain volume and lesion load in patients with early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(1), 48–54. <https://doi.org/10.1177/1352458517736149>

Pike, A. R., James, G. A., Drew, P. D., & Archer, R. L. (2022). Neuroimaging predictors of longitudinal disability and cognition outcomes in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 57, 103452. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103452>

Pinter, D., Khalil, M., Pirpamer, L., Damulina, A., Pichler, A., Fruhwirth, V., Ropele, S., Schmidt, R., Fuchs, S., & Enzinger, C. (2021). Long-term course and morphological MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(6), 954-963. <https://doi.org/10.1177/1352458520941474>

Pitteri, M., Romualdi, C., Magliozzi, R., Monaco, S., & Calabrese, M. (2017). Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(6), 848-854. <https://doi.org/10.1177/1352458516665496>

Preziosa, P., Pagani, E., Mesaros, S., Riccitelli, G. C., Dackovic, J., Drulovic, J., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2017). Progression of regional atrophy in the left hemisphere contributes to clinical and cognitive deterioration in multiple sclerosis: A 5-year study. *Human Brain Mapping*, 38(11), 5648-5665. <https://doi.org/10.1002/hbm.23755>

Raggi, A., Covelli, V., Schiavolin, S., Scaratti, C., Leonardi, M., & Willems, M. (2016). Work-related problems in multiple sclerosis: A literature review on its associates and determinants. *Disability and Rehabilitation*, 38(10), 936-944. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1070295>

Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.692>

Reuter, M., Tisdall, M. D., Qureshi, A., Buckner, R. L., van der Kouwe, A. J. W., & Fischl, B. (2015). Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *NeuroImage*, 107, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.006>

Reyes, A., Salinas, L., Hermann, B. P., Baxendale, S., Busch, R. M., Barr, W. B., & McDonald, C. R. (2023). Establishing the cross-cultural applicability of a harmonized approach to cognitive diagnostics in epilepsy: Initial results of the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy in a Spanish-speaking sample. *Epilepsia*, 64(3), 728-741. <https://doi.org/10.1111/epi.17501>

Rocca, M. A., Battaglini, M., Benedict, R. H. B., De Stefano, N., Geurts, J. J. G., Henry, R. G., Horsfield, M. A., Jenkinson, M., Pagani, E., & Filippi, M. (2017). Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology*, 88(4), 403-413. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003542>

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 Journal*, 25(3), 372-381. <https://doi.org/10.1177/1352458517750767>

Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(10), 919-927. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.02.006>

Rothstein, T. L. (2020). Gray Matter Matters: A Longitudinal Magnetic Resonance Voxel-Based Morphometry Study of Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11, 581537. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.581537>

Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(9), 1258-1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>

Ruet, A., & Brochet, B. (2020). Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(2), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.01.006>

Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 39(100), 34–50. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>

Sachdev, P. S., Chen, X., Joscelyne, A., Wen, W., & Brodaty, H. (2007). Amygdala in Stroke/Transient Ischemic Attack Patients and Its Relationship to Cognitive Impairment and Psychopathology: The Sydney Stroke Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 487-496. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3180581fe6>

Sastre-Garriga, J., Ingle, G. T., Chard, D. T., Cercignani, M., Ramió-Torrentà, L., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2005). Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Brain*, 128(6), 1454-1460. <https://doi.org/10.1093/brain/awh498>

Sastre-Garriga, J., Pareto, D., Battaglini, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., Enzinger, C., Wuerfel, J., Sormani, M. P., Barkhof, F., Youssry, T. A., De Stefano, N., Tintoré, M., Filippi, M., Gasperini, C., Kappos, L., Río, J., Frederiksen, J., Palace, J., Vrenken, H., Montalban, X., ... MAGNIMS study group (2020). MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nature reviews. Neurology*, 16(3), 171–182. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0314-x>

Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förchler, 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.032>

Schmidt, P., Pongratz, V., Küster, P., Meier, D., Wuerfel, J., Lukas, C., Bellenberg, B., Zipp, F., Groppa, S., Sämann, P. G., Weber, F., Gaser, C., Franke, T., Bussas, M., Kirschke, J., Zimmer, C., Hemmer, B., & Mühlau, M. (2019). Automated segmentation of changes in FLAIR-hyperintense white matter lesions in multiple sclerosis on serial magnetic resonance imaging. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101849. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101849>

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. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1040>

Schoonheim, M. M., Hulst, H. E., Brandt, R. B., Strik, M., Wink, A. M., Uitdehaag, B. M. J., Barkhof, F., & Geurts, J. J. G. (2015). Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(8), 776-783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001285>

Shah, U., Rajeshree, S., Sahu, A., Kalika, M., Ravat, S., Reyes, A., Stasenka, A., Busch, R. M., Hermann, B. P., McDonald, C. R., & for the ILAE IC-CoDE Task Force. (2024). Cross-cultural application of the International Classification of Cognitive Disorders in Epilepsy (IC-CoDE): Cognitive phenotypes in people with temporal lobe epilepsy in India. *Epilepsia*, 65(8), 2386-2396. <https://doi.org/10.1111/epi.18043>

Sharrack, B., Hughes, R. A. C., Soudain, S., & Dunn, G. (1999). The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*, 122(1), 141-159. <https://doi.org/10.1093/brain/122.1.141>

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*, 131(4), 1134-1141. <https://doi.org/10.1093/brain/awn030>

Simani, L., Molaeipour, L., Kian, S., & Leavitt, V. M. (2024). Correlation between cognitive changes and neuroradiological changes over time in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 271(8), 5498-5518. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12517-8>

Skorve, E., Lundervold, A. J., Torkildsen, Ø., Riemer, F., Grüner, R., & Myhr, K.-M. (2023). Brief international cognitive assessment for MS (BICAMS) and global brain volumes in early stages of MS – A longitudinal correlation study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 69, 104398. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104398>

Sousa, C., Jacques, T., Sá, M. J., & Alves, R. A. (2024). Cognitive impairment in multiple sclerosis phenotypes: Neuropsychological assessment in a portuguese sample. *Applied Neuropsychology: Adult*, 31(6), 1153-1162. <https://doi.org/10.1080/23279095.2022.2112681>

Strober, L., DeLuca, J., Benedict, R. H., Jacobs, A., Cohen, J. A., Chiaravalloti, N., Hudson, L. D., Rudick, R. A., LaRocca, N. G., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC). (2019). Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(13), 1781-1790. <https://doi.org/10.1177/1352458518808204>

Sumowski, J. F., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Inglese, M., Riccitelli, G., Buyukturkoglu, K., Meani, A., & Filippi, M. (2018). Mesial temporal lobe and subcortical grey matter volumes differentially predict memory across stages of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(5), 675-678. <https://doi.org/10.1177/1352458517708873>

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., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Tillema, J., Hulst, H., Rocca, M., Vrenken, H., Steenwijk, M., Damjanovic, D., Enzinger, C., Ropele, S., Tedeschi, G., Gallo, A., Ciccarelli, O., Rovira, A., Montalban, X., De Stefano, N., Stromillo, M., Filippi, M., Barkhof, F., & on behalf of the MAGNIMS Study Group. (2016). Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: A multicenter study. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(7), 901-909. <https://doi.org/10.1177/1352458515607650>

Tremblay, A., Jobin, C., Demers, M., Dagenais, E., Narayanan, S., Araújo, D., Douglas, A. L., Roger, E., Chamelian, L., Duquette, P., & Rouleau, I. (2018). Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis. *Brain and Cognition*, 125, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.05.013>

Trenova, A. G., Slavov, G. S., Manova, M. G., Aksentieva, J. B., Miteva, L. D., & Stanilova, S. A. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia Medica*, 58(3), 157-163. <https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0029>

Uher, T., Benedict, R. H. B., Horakova, D., Bergsland, N., Dusankova, J. B., Tyblova, M., Ramasamy, D. P., Seidl, Z., Vaneckova, M., Krasensky, J., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2014). Relationship between gray matter volume and cognitive learning in CIS patients on disease-modifying treatment. *Journal of the Neurological Sciences*, 347(1-2), 229-234. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.002>

Vasconcelos, C. C. F., Aurenção, J. C. K., Thuler, L. C. S., Camargo, S., Alvarenga, M. P., & Alvarenga, R. M. P. (2016). Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 8, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.03.011>

Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van Der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816-1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>

Wattjes, M. P., Ciccarelli, O., Reich, D. S., Banwell, B., de Stefano, N., Enzinger, C., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Gasperini, C., Hacothen, Y., Kappos, L., Li, D. K. B., Mankad, K., Montalban, X., Newsome, S. D., Oh, J., Palace, J., Rocca, M. A., Sastre-Garriga, J., ... North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group (2021). 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 20(8), 653–670. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8)

Wen, J., Yablonskiy, D. A., Salter, A., & Cross, A. H. (2017). Limbic system damage in MS: MRI assessment and correlations with clinical testing. *PLOS ONE*, 12(11), e0187915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187915>

Ziccardi, S., Crescenzo, F., Guandalini, M., Caliskan, G., Martinelli, L., Tamanti, A., Schiavi, G. M., Bajrami, A., Marastoni, D., & Calabrese, M. (2024). Early regional cerebral grey matter damage predicts long-term cognitive impairment phenotypes in multiple sclerosis: A 20-year study. *Brain Communications*, 6(6), fcae355. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae355>

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 Journal*, 16(1), 62-67. <https://doi.org/10.1177/1352458509350311>

Zivadinov, R., Bergsland, N., Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., Loreface, L., Schoonheim, M. M., Morrow, S. A., Ann Picone, M., Pardo, G., Zarif, M., Gudesblatt, M., Nicholas, J. A., Smith, A., Hunter, S., Newman, S., AbdelRazek, M. A., Hoti, I., Riolo, J., Silva, D., ... Hb. Benedict, R. (2024). Thalamic atrophy and dysconnectivity are associated with cognitive impairment in a multi-center, clinical routine, real-word study of people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, 42, 103609. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103609>

Zivadnov, R., Horakova, D., Bergsland, N., Hagemeyer, J., Ramasamy, D. P., Uher, T., Vaneckova, M., Havrdova, E., & Dwyer, M. G. (2019). A Serial 10-Year Follow-Up Study of Atrophied Brain Lesion Volume and Disability Progression in Patients with Relapsing-Remitting MS. *American Journal of Neuroradiology*, *ajnr*;ajnr.A5987v1. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5987>

Zivadnov, R., Reder, A. T., Filippi, M., Minagar, A., Stüve, O., Lassmann, H., Racke, M. K., Dwyer, M. G., Frohman, E. M., & Khan, O. (2008). Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*, *71*(2), 136–144. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316810.01120.05>,

10. ANEXO

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS) DE KURTZKE

- Escala Funcional (FS)

1. Piramidal

- a. Normal.
- b. Signos anormales sin incapacidad
- c. Incapacidad mínima
- d. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada
- e. Monoparesia grave
- f. Paraparesia o hemiparesia grave.
- g. Monoplejía o cuadriparesia moderada
- h. Paraplejía o hemiplejía
- i. Cuadriparesia intensa
- j. Cuadriplejía.

2. Cerebelo

- a. Normal
- b. Signos anormales sin incapacidad
- c. Ligera ataxia
- d. Moderada ataxia de los miembros o del tronco
- e. Ataxia intensa de todas las extremidades
- f. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

3. Tronco del encéfalo

- a. Normal
- b. Sólomente signos
- c. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad
- d. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares
- e. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad
- f. Incapacidad para tragar o hablar

4. Sensibilidad

- a. Normal

- b. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades
 - c. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros
 - d. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros
 - e. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros
 - f. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros
 - g. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.
5. Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).
Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:
- a. Vejiga
 - i. Función normal
 - ii. ligero titubeo, urgencia o retención
 - iii. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - iv. incontinencia < semana
 - v. incontinencia > semanal
 - vi. incontinencia diaria
 - vii. catéter vesical.
 - b. Intestino
 - i. Función normal
 - ii. Estreñimiento a diario pero no incontinencia
 - iii. Incontinencia < semanal.
 - iv. Incontinencia > semanal pero no a diario
 - v. Ningún control intestinal
 - vi. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.
6. Visión
- a. Normal
 - b. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30
 - c. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59
 - d. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.

- e. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior
 - f. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- + añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

7. Funciones mentales

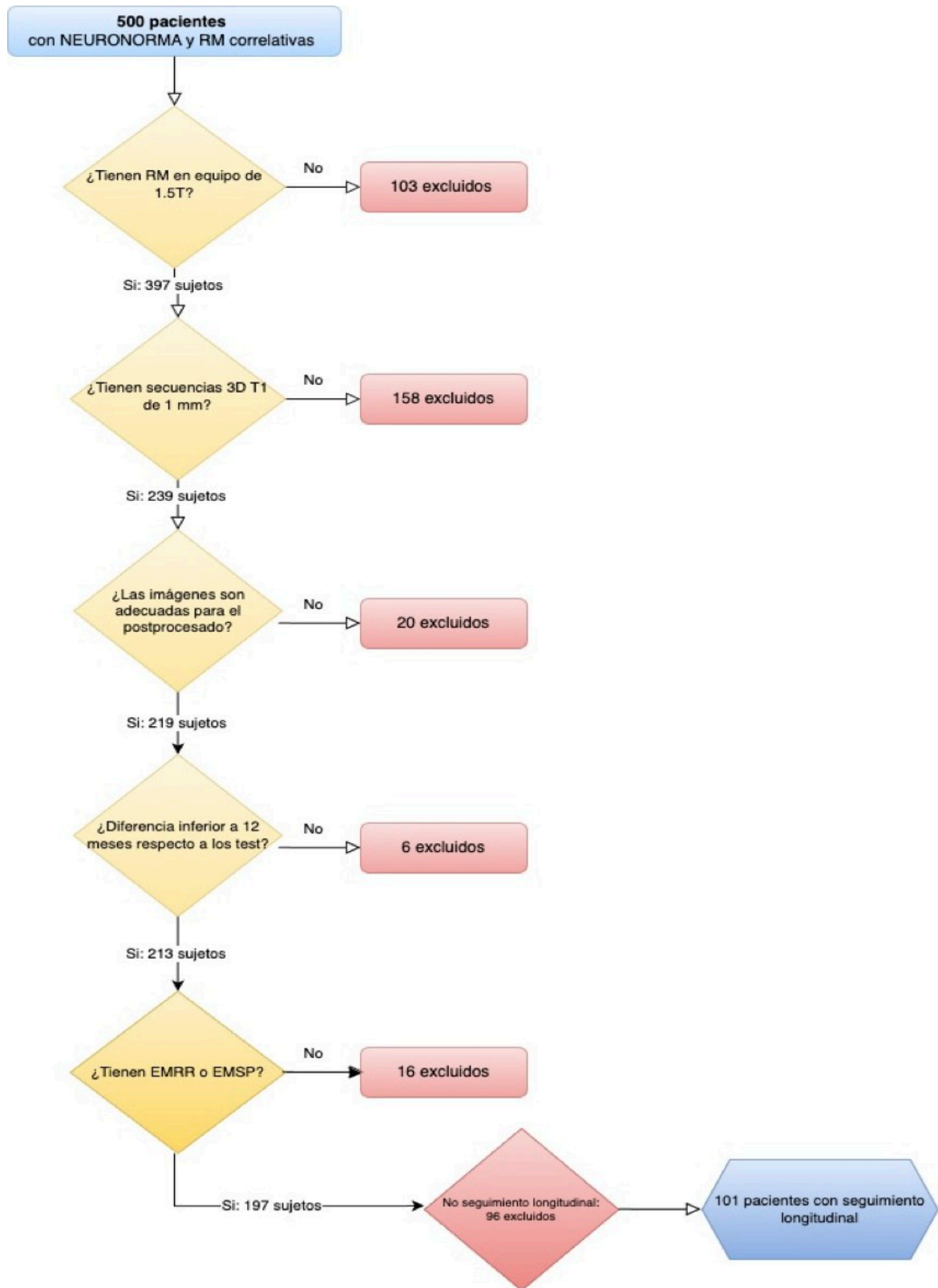
- a. Normal
- b. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS)
- c. ligera alteración cognitiva
- d. moderada alteración cognitiva
- e. marcada alteración cognitiva
- f. demencia o síndrome cerebral crónico.

Puntuación final Expanded Disability Status Scale (EDSS)

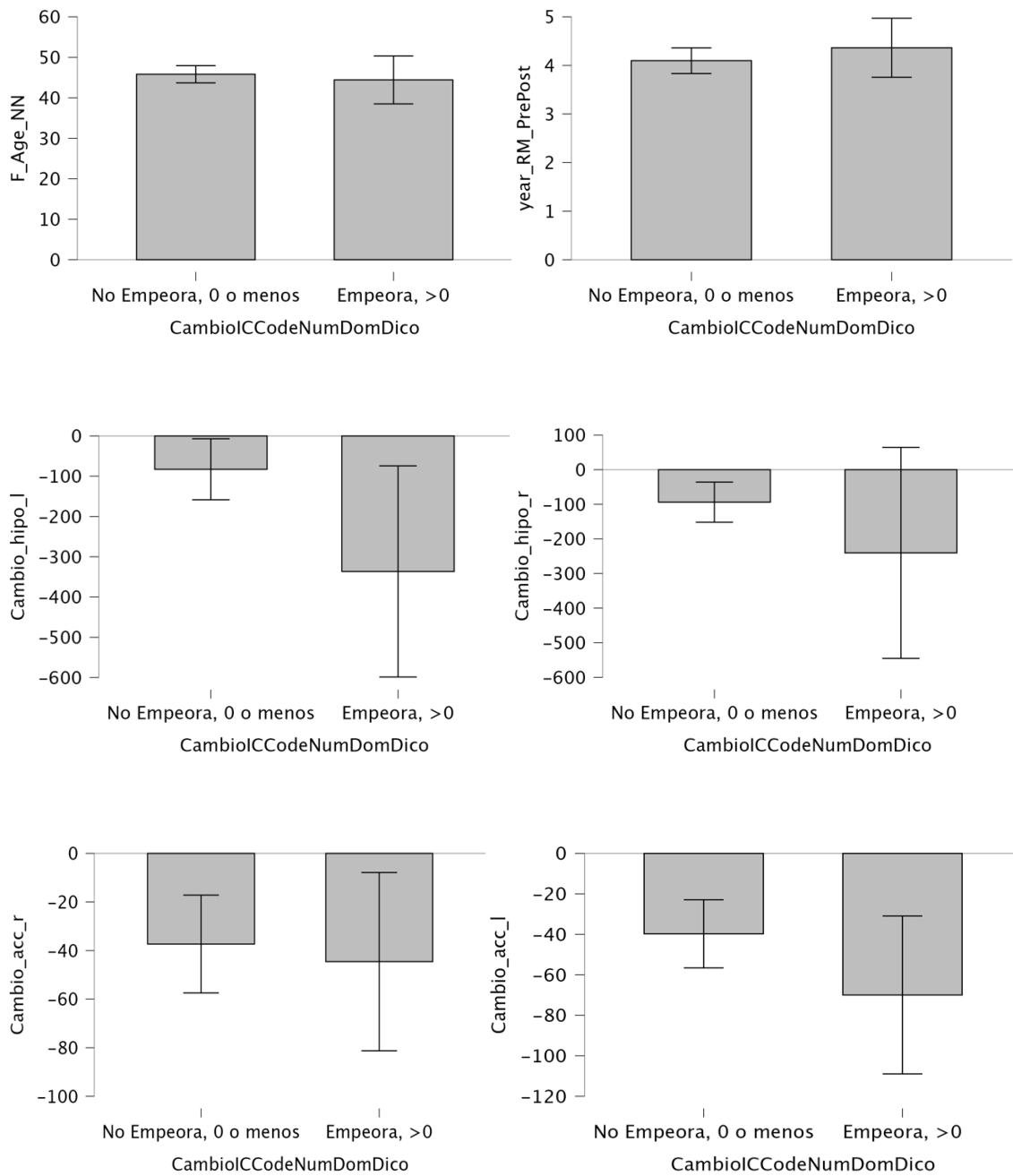
- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria,
- v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

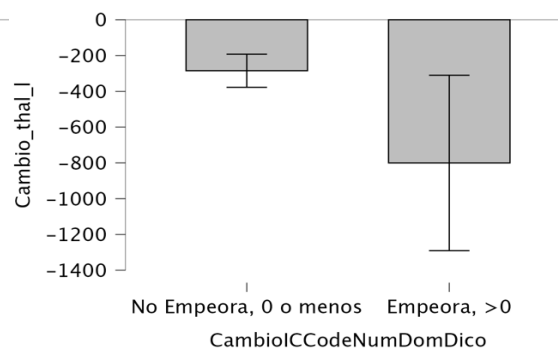
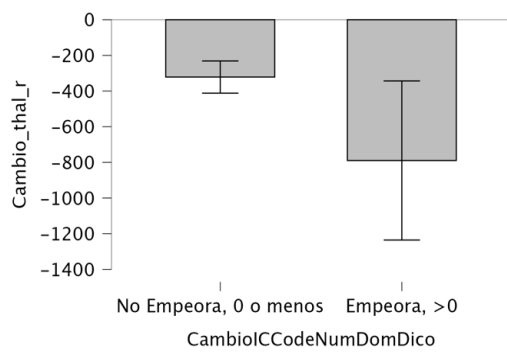
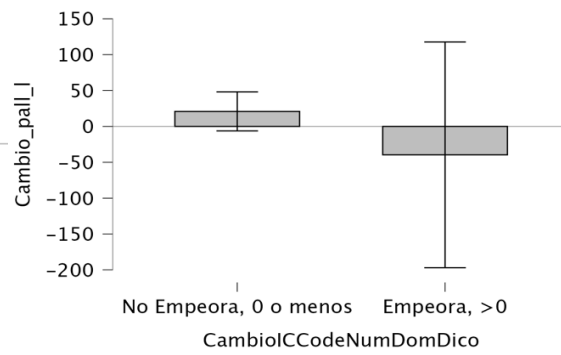
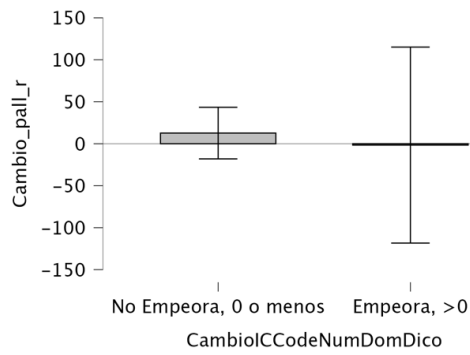
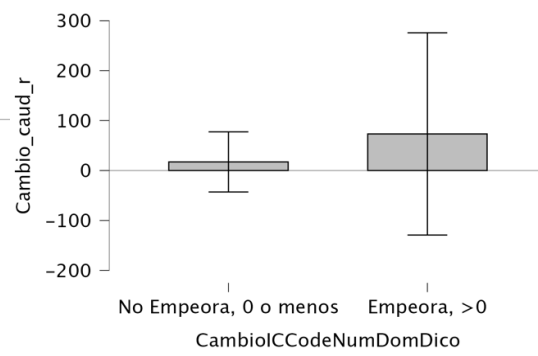
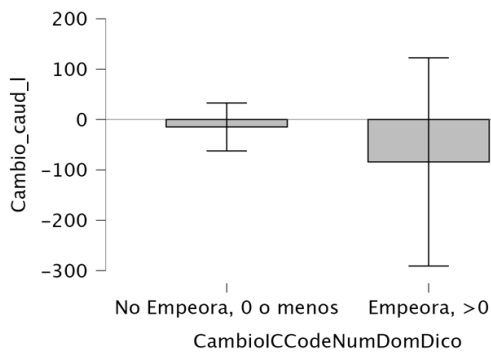
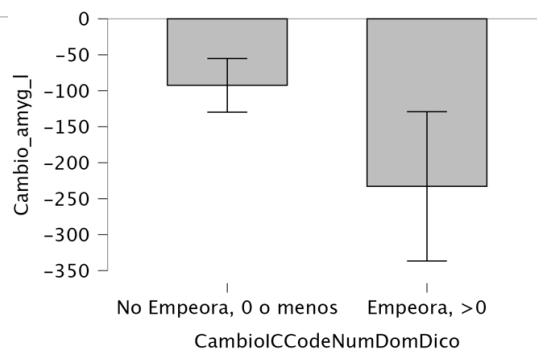
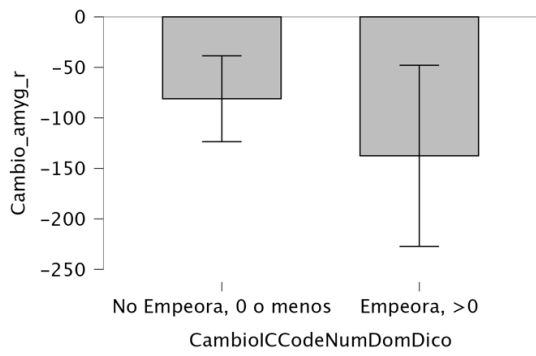
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

FIGURA 7. DIAGRAMA DE RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA



GRAFICA 4. distribución de medias de cambio en volúmenes en pacientes que empeoraron y pacientes estables





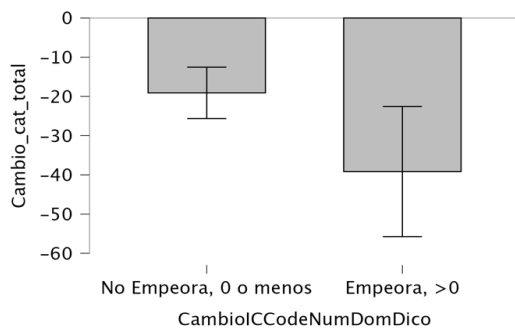
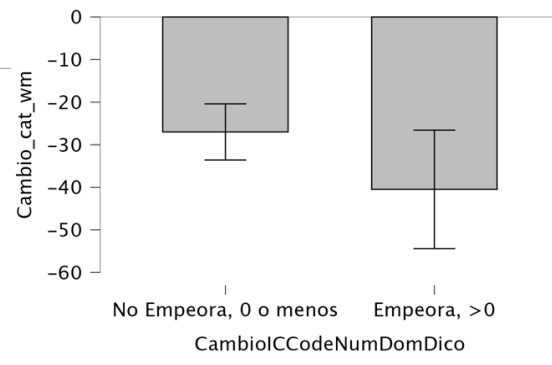
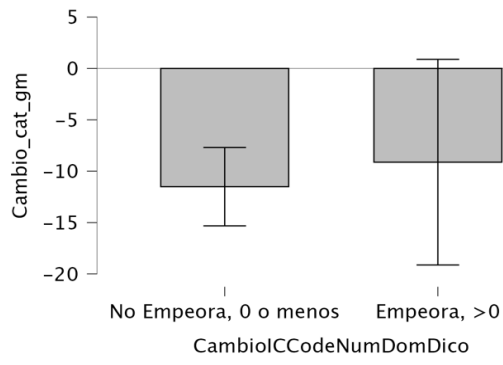


Tabla 23. Valores AUC del análisis de regresión tálamo izquierdo.

Cambio vol tálamo (mm³)	Sensibilidad	Especificidad
-1455,1659	0,105	0,012
-1363,7515	0,105	0,024
-1228,2702	0,105	0,037
-1127,5653	0,105	0,049
-1084,0236	0,105	0,061
-1064,6327	0,158	0,061
-1037,6547	0,211	0,061
-1020,9103	0,263	0,061
-1008,7057	0,263	0,073
-957,1944	0,263	0,085
-813,1621	0,316	0,085
-695,998	0,368	0,085
-656,2681	0,368	0,098
-623,7954	0,421	0,098
-613,3663	0,421	0,11
-599,7442	0,474	0,11
-587,3943	0,474	0,122
-575,3296	0,474	0,134
-562,5803	0,474	0,146
-557,2661	0,526	0,146
-547,4202	0,526	0,159
-533,3813	0,526	0,171
-525,773	0,526	0,183
-521,5056	0,526	0,195
-514,0215	0,526	0,207
-507,6877	0,526	0,22
-495,7597	0,526	0,232
-481,7022	0,526	0,244
-477,2623	0,526	0,256
-473,8099	0,526	0,268
-470,3399	0,526	0,28
-460,9833	0,526	0,293
-452,5899	0,579	0,293
-446,5594	0,579	0,305

Tabla 23. (CONT) Valores AUC del análisis de regresión tálamo izquierdo.

Cambio vol tálamo (mm³)	Sensibilidad	Especificidad
-434,1401	0,579	0,329
-430,2703	0,579	0,341
-425,3604	0,579	0,354
-417,1361	0,579	0,366
-406,8504	0,632	0,366
-397,1036	0,632	0,378
-379,5269	0,684	0,378
-366,3159	0,684	0,39
-357,425	0,684	0,402
-349,6906	0,684	0,415
-335,9432	0,684	0,427
-317,9935	0,684	0,439
-313,5202	0,684	0,451
-307,2097	0,684	0,463
-299,5225	0,684	0,476
-289,9196	0,684	0,488
-280,5646	0,684	0,5
-277,6642	0,684	0,512
-275,7609	0,684	0,524
-271,6606	0,684	0,537
-262,7884	0,684	0,549
-257,2033	0,684	0,561
-255,303	0,737	0,561
-252,0227	0,737	0,573
-248,0651	0,737	0,585
-243,4238	0,737	0,598
-239,2255	0,737	0,61
-235,5261	0,737	0,622
-232,5857	0,737	0,634
-227,0224	0,737	0,646
-220,1833	0,737	0,659
-210,1361	0,737	0,671

Tabla 23. (CONT) Valores AUC del análisis de regresión tálamo izquierdo.

Cambio vol tálamo (mm³)	Sensibilidad	Especificidad
-198,7204	0,737	0,683
-191,8512	0,737	0,695
-187,6924	0,789	0,695
-179,208	0,789	0,707
-162,7103	0,789	0,72
-145,3772	0,842	0,72
-123,1011	0,842	0,744
-107,959	0,842	0,756
-80,477	0,842	0,768
-60,2139	0,895	0,768
-15,0629	0,895	0,78
26,5463	0,947	0,78
37,9316	0,947	0,793
52,8892	1	0,793
63,9596	1	0,805
75,0448	1	0,817
112,0441	1	0,829
193,9423	1	0,841
245,2535	1	0,854
248,5935	1	0,866
266,9134	1	0,878
292,3076	1	0,89
306,74	1	0,902
335,9464	1	0,915
362,1444	1	0,927
372,0856	1	0,939

Tabla 23. (CONT) Valores AUC del análisis de regresión tálamo izquierdo.

Cambio vol tálamo (mm³)	Sensibilidad	Especificidad
386,5747	1	0,951
407,6656	1	0,963
439,5828	1	0,976
656,5814	1	0,988
857,8347	1	1

Tabla 24. Comparación de valores basales y al seguimiento en los test neuropsicológicos

Basal	Seguimiento	W	z	P	Rb Correlación
SpanF	SpanF	1098,000	1,608	0,082	0,241
SpanB	SpanB	923,000	2,131	0,025	0,340
Corsi	Corsi	925,500	2,154	0,022	0,343
CorsiB	CorsiB	1128,500	3,656	< .001	0,577
TMTa	TMTa	2008,500	-0,508	0,613	-0,061
TMTb	TMTb	1865,500	-1,384	0,167	-0,164
SDMT	SDMT	2510,000	1,243	0,214	0,148
BNT	BNT	1518,500	-0,301	0,764	-0,039
ROCFcopy	ROCFcopy	1421,000	0,180	0,858	0,024
ROCFtime	ROCFtime	2706,000	0,994	0,321	0,116
FCSRTL1	FCSRTL1	4089,500	7,595	< .001	0,912
FCSRTFT	FCSRTFT	4184,000	7,359	< .001	0,874
FCSRTtotal	FCSRTtotal	3128,500	5,417	< .001	0,673
FCSRTDF	FCSRTDT	360,000	-6,504	< .001	-0,808
ROCF3	ROCF3	1550,000	-2,149	0,032	-0,259
ROCF30	ROCF30	1966,500	-1,003	0,316	-0,119
ROCFrecog	ROCFrecog	1535,000	-1,282	0,196	-0,160
STROOP1	STROOP1	3524,500	4,872	< .001	0,579
STROOP2	STROOP2	2820,500	3,110	0,002	0,378
STROOP3	STROOP3	2772,000	3,148	0,002	0,384
TOLcorrect	TOLcorrect	1734,500	1,634	0,100	0,217
TOLmoves	TOLmoves	1786,500	-1,979	0,048	-0,233
TOLstart	TOLstart	3428,000	6,116	< .001	0,751
TOLejecution	TOLejecution	1931,000	-0,112	0,912	-0,014
TOLresolution	TOLresolution	2473,500	2,368	0,018	0,292
Animal	Animal	3166,500	4,249	< .001	0,513
P	P	2035,000	-0,050	0,961	-0,006
JLO	JLO	1015,000	-3,434	< .001	-0,431
PASAT	PASAT	426,500	-0,052	0,964	-0,009
PASATcorrect	PASATcorrect	190,000	-1,137	0,260	-0,234
PASATomission	PASATomission	251,000	1,490	0,140	0,328
PASATerrors	PASATerrors	178,000	-1,121	0,266	-0,234
BDI score	BDI score	1097,500	-1,215	0,225	-0,165
FS	FS	1247,500	-0,754	0,452	-0,101

