

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis múltiple de  
más de 55 años**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Lucía Vidorreta Ballesteros**

**DIRIGIDA POR**

**Jorge Matías-Guiu Guía  
Jordi Matias-Guiu Antem**

Madrid

© Lucía Vidorreta Ballesteros, 2025

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

TÍTULO: Deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis múltiple de más de 55 años.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lucía Vidorreta Ballesteros

*Directores: Prof. Jorge Matías-Guiu Guía*

*Dr. Jordi Matias-Guiu Antem*

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

TÍTULO: Deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis múltiple de más de 55 años.

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Lucía Vidorreta Ballesteros**

*Directores: Prof. Jorge Matías-Guiu Guía*

*Dr. Jordi Matias-Guiu Antem*

## **Agradecimientos**

Quisiera dedicar estas breves líneas para destacar mi agradecimiento a una serie de personas gracias a las cuales este proyecto ha sido posible:

Al Prof. Jorge Matías-Guiu Guía, director de tesis, por apoyarme y animarme a realizar este proyecto de tesis doctoral. Gracias por inculcarme la vocación por la neurología y la importancia de la investigación.

Al Dr. Jordi Matías-Guiu Antem, director y tutor de este proyecto, por su gran apoyo y colaboración constantes y la confianza depositada en mí. Su contribución al mismo ha sido fundamental para llevarlo a término.

A Alfonso Delgado Álvarez por su participación en la recogida de la información y por sus enseñanzas en el ámbito de la neuropsicología. Gracias por haberme permitido sentarme a tu lado y aprender de tu trabajo en tantas ocasiones.

Al Dr Jordi Peña Casanova y a todo su equipo, por la gran labor de desarrollo y normalización de instrumentos neuropsicológicos en el proyecto Neuronorma, que ha sido el punto de partida para estudios como esta tesis.

A todos los neurólogos, neuropsicólogos, personal de enfermería, auxiliares y administrativos que forman parte de los servicios de Neurología y Neuropsicología del Hospital Clínico San Carlos, por su apoyo en la realización de este trabajo.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, así como a sus familiares y cuidadores: su ejemplo de colaboración con la investigación y su lucha contra la enfermedad supone una motivación especial para continuar avanzando.

A los miembros de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Al profesor José Pulido Manzanero por sus enseñanzas en el manejo del programa SPSS.

Al Prof. Dr. Miguel Ángel Martínez-González por sus valiosas lecciones en bioestadística.

A mi padre, Joseba Vidorreta Gómez, por acompañarme, transmitirme su calma y por ser mi referente.

A mi madre Pilar, por enseñarme a superarme cada día y a mi hermano Pelayo por su cariño permanente.

A mi amigo Haki, por su inestimable ayuda en el manejo de programas informáticos. Gracias por recibirme siempre con una sonrisa, y por buscar soluciones.

Y muy especialmente, agradecer a mi marido Jorge, su empatía y apoyo incondicionales y por permanecer siempre a mi lado. Gracias.

# INDICE

1	Introducción .....	1
1.1	Esclerosis Múltiple .....	1
1.1.1	Concepto y Epidemiología .....	1
1.1.2	Fisiopatología .....	4
1.1.3	Características Clínicas .....	7
1.1.4	Diagnóstico .....	8
1.1.5	Tratamientos Actuales.....	10
1.2	Alteraciones Cognitivas en la EM.....	13
1.2.1	Frecuencia y Características.....	13
1.2.2	Métodos de Evaluación .....	15
1.2.3	Fisiopatología de las Alteraciones Cognitivas en EM .....	23
1.2.4	Aportación de la Neuroimagen a la Fisiopatología .....	25
1.2.5	Tratamiento de las Alteraciones Cognitivas en EM.....	34
1.3	Envejecimiento .....	38
1.3.1	Fisiopatología del Envejecimiento.....	38
1.3.2	Cambios Cognitivos Asociados al Envejecimiento .....	40
1.3.3	Cambios Cognitivos en las Principales Enfermedades Neurodegenerativas .....	41
1.3.4	Envejecimiento y EM .....	49
2	Hipótesis y Objetivos .....	58
2.1	Hipótesis.....	58
2.2	Objetivos .....	58
3	Material y Métodos .....	60
3.1	Diseño .....	60
3.2	Participantes y Ámbito de Estudio.....	60
3.2.1	Criterios de Inclusión .....	60
3.2.2	Criterios de Exclusión .....	62
3.2.3	Test Neuropsicológicos y Escalas .....	62
3.3	Análisis Estadístico .....	65
4	Resultados.....	67
4.1	Descripción de la muestra .....	67
4.2	Comparación del Perfil Cognitivo entre EM y Controles sanos .....	73
4.2.1	EM Jóvenes y Controles Jóvenes.....	73

4.2.2	EM Mayores y Controles Mayores .....	74
4.3	Comparación del Perfil Cognitivo entre EM jóvenes y EM mayores .....	75
4.4	Fenotipos cognitivos en los grupos de EM jóvenes y EM mayores .....	77
4.5	Fenotipos cognitivos en todos los cuartiles de edad en la EM.....	78
4.6	Rendimiento cognitivo en pacientes con EM que cumplen criterios de deterioro cognitivo .....	79
4.7	Predicción de SDMT mediante otras pruebas cognitivas.....	81
4.8	Comparación del Perfil Cognitivo entre EM Mayores y Enfermedad de Alzheimer .....	82
4.9	Comparación del Perfil Cognitivo entre EM y Enfermedad de Parkinson.....	83
5	Discusión .....	85
6	Conclusiones .....	96
7	Resumen .....	97
8	Summary .....	100
9	Bibliografía .....	103
10	Bibliografía Publicada .....	135
11	Anexos .....	136
11.1	Resultados Escalares .....	137
11.2	Resultados Brutos .....	147

## TABLAS

Tabla 1.	Criterios McDonald 2017 para el Diagnóstico de EM .....	9
Tabla 2.	Fármacos modificadores de la enfermedad actualmente disponibles.....	11
Tabla 3.	Principales baterías neuropsicológicas para la evaluación cognitiva en EM .....	17
Tabla 4.	Criterios diagnósticos para EP-DCL.....	46
Tabla 5.	Características demográficas de las muestras.....	67
Tabla 6.	Características demográficas de las muestras comparadas EM jóvenes y EM mayores. ....	68
Tabla 7.	Características demográficas de las muestras comparadas EM jóvenes y Controles jóvenes. ....	69
Tabla 8.	Características demográficas de las muestras comparadas EM mayores y Controles mayores .....	69
Tabla 9.	Características demográficas de las muestras comparadas EM mayores y EA.....	70
Tabla 10.	Características demográficas de las muestras comparadas EM mayores y EP .....	70
Tabla 11.	División de la muestra en terciles según la edad de evaluación.....	78
Tabla 12.	Resultados de los test neuropsicológicos (puntuaciones escalares) en EM jóvenes y mayores que cumplen con los criterios de deterioro cognitivo (al menos un dominio cognitivo deteriorado).....	80
Tabla 13.	Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM jóvenes frente a Controles jóvenes ..	137
Tabla 14.	Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM mayores frente a Controles mayores	139
Tabla 15.	Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM jóvenes frente a EM mayores. ....	141
Tabla 16.	Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM mayores frente a EA.....	143
Tabla 17.	Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM mayores frente a EP .....	145
Tabla 18.	Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM jóvenes frente a controles jóvenes.....	149
Tabla 19.	Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM mayores frente a controles mayores.....	153
Tabla 20.	Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM jóvenes frente a EM mayores.....	156
Tabla 21.	Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM mayores frente a EA	159
Tabla 22.	Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM mayores frente a EP	162

## FIGURAS

Figura 1.	Formas clínicas de EM (modificada de Biorender) .....	7
Figura 2.	Dominios cognitivos y pruebas que representan esos dominios.....	20
Figura 3.	RM cerebral, secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste .....	26
	(Imágenes tomadas del Hospital Clínico San Carlos, Madrid) .....	
Figura 4.	RM cerebral. Lesiones activas en T2 (Imágenes tomadas del Hospital Clínico San Carlos) .....	27
Figura 5.	Secuencia FLAIR en un paciente con EM (imágenes tomadas del Hospital Clínico San Carlos, Madrid) .....	28
Figura 6.	Técnicas de RM convencionales.....	32
Figura 7.	Técnicas de RM avanzadas.....	33
Figura 8.	Técnicas de RM funcionales.....	34
Figura 9.	Síntomas de la EP (Huang et al. Modificado de BioRender) .....	44
Figura 10.	Estudios previos sobre el deterioro cognitivo en pacientes EM mayores .....	55
Figura 11.	1ª división de las muestras en función de la edad en jóvenes ( $\leq 55$ ) y mayores ( $> 55$ ).....	71
Figura 12.	Matching a partir de las bases de sujetos mayores, agrupación por pares buscando la mínima diferencia posible en función de la edad, el sexo y los años de escolarización. ....	72
Figura 13.	Valores escalares medios EM jóvenes frente a controles jóvenes.....	73
Figura 14.	Valores escalares medios de EM mayores frente a controles mayores .....	74
Figura 15.	Valores escalares medios para EM jóvenes frente a EM mayores.....	75
Figura 16.	Representación de los tamaños del efecto (d de Cohen) para las comparaciones de medias entre EM jóvenes vs. controles jóvenes, EM mayores vs. controles mayores, y EM jóvenes versus EM mayores.....	76
Figura 17.	Fenotipos cognitivos según el sistema IC-CoDiMS en EM jóvenes (izquierda) y EM mayores (derecha) .....	77
Figura 18.	Fenotipos cognitivos según sistema IC-CoDiMS en los tres terciles de edad .....	79
Figura 19.	Mapa de calor que muestra las correlaciones (coeficiente de correlación de Pearson r) entre las pruebas neuropsicológicas y el SDMT en EM jóvenes (EM-J) y EM mayores (EM-M) .....	82
Figura 20.	Valores escalares medios para EM mayores frente a EA .....	83
Figura 21.	Valores escalares medios para EM mayores frente a EP.....	84
Figura 22.	Representación de los tamaños del efecto (d de Cohen) para las comparaciones de medias entre EM mayores vs. EA y EM mayores vs. EP .....	84
Figura 23.	Valores brutos medios para EM jóvenes frente a controles jóvenes.....	147
Figura 24.	D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM jóvenes frente a controles jóvenes .....	148
Figura 25.	Valores brutos medios para EM mayores frente a controles mayores .....	151
Figura 26.	D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM mayores frente a controles mayores.....	152
Figura 27.	Valores brutos medios para EM jóvenes frente a EM mayores.....	155
Figura 28.	d Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM jóvenes frente a EM mayores.....	155
Figura 29.	Valores brutos medios para EM mayores frente a EA .....	158
Figura 30.	D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM mayores frente a EP .....	158
Figura 31.	Valores brutos medios para EM mayores frente a EP .....	161
Figura 32.	D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM mayores frente a EP .....	161

## LISTA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria  
A $\beta$ : proteína amiloide beta  
aDCL: Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico  
ADN: Ácido Desoxirribonucleico  
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria  
AOMS: Esclerosis Múltiple de inicio en edad adulta (hasta los 40 años)  
ApoE: Apolipoproteína E  
ARN: Ácido Ribonucleico  
BICAMS: Evaluación Cognitiva Breve e Internacional para la EM  
BNB: Batería Neuropsicológica Breve  
BNT: Boston Naming Test  
BVMTR: Brief Visuospatial Memory Test Revised  
BRB-N: Batería Neuropsicológica Breve Repetible  
CADASIL: Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía  
CARASIL: Arteriopatía Cerebral Autosómica Recesiva con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía  
CDR: Clinical Dementia Rating  
CIS: Síndrome Clínico Aislado  
CMV: Citomegalovirus  
CVLT2: California Verbal Learning Test-second edition  
d: tamaño del efecto d de Cohen  
DFT: Demencia Fronto-Temporal  
DKEFS: Delis Kaplan Executive Function System  
DTI: Tensor de Difusión  
DWI: imágenes de difusión  
EA: Enfermedad de Alzheimer  
EAE: Encefalomiелitis autoinmune experimental  
EDSS: Expanded Disability Status Scale  
EM: Esclerosis Múltiple  
EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva  
EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente  
EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva  
EP: Enfermedad de Parkinson  
EP-DCL: Deterioro Cognitivo Leve en Enfermedad de Parkinson  
EP-D: Demencia en Enfermedad de Parkinson  
FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test  
FDA: Food and Drug Administration  
FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery  
FME: Fármacos Modificadores de la Enfermedad  
GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos  
HLA: complejo mayor de histocompatibilidad  
HOG: Células de Oligodendroglioma Humano  
IADL: Escala de Actividades de la Vida Diaria de Lawton  
IC-CoDiMS: Clasificación Internacional de Trastornos Cognitivos en la EM  
ILAE: The *International League Against Epilepsy*  
IL-6: Interleucina 6  
IL-10: Interleucina 10  
IL-35: Interleucina 35  
IM: Intramuscular  
INS: Instituto Nacional de Salud  
IRI: Índice de Reactividad Interpersonal  
IV: Intravenoso  
LCR: Líquido Cefalorraquídeo  
LOMS: Esclerosis Múltiple de Inicio Tardío (con más de 40 años)  
LT: Linfocito/Célula T

LB: Linfocito/Célula B  
MACFIMS: Mínima Evaluación de la Función Cognitiva en EM  
MIR: Transferencia de Magnetización  
MMP: Minimental Parkinson  
MMSE: Minimental State Examination  
MOCA: Evaluación Cognitiva de Montreal  
MPRAGE: Magnetization Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echostructure  
NEDA: Ausencia de Evidencia de Enfermedad Activa  
NK: Natural-Killer  
Nrf2: Factor Nuclear 2 derivado de Eritrocitos  
NSC: Células Madre de origen neural  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OPC: Células Precursoras de Oligodendrocitos  
OR: Odds Ratio  
p: valor de significación estadística  
PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment  
PET: Tomografía por Emisión de Protones  
PRM: Resonancia Magnética con Perfusión  
r: coeficiente de correlación de Pearson  
RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological tatus  
RCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure and Recognition Trial  
RIS: Síndrome Radiológico Aislado  
RM: Resonancia Magnética  
ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure  
S1P: receptor de Esfingosina 1 Fosfato  
SC: Subcutáneo  
SCOPA-COG: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease Cognition  
SD: Desviación Estándar  
SDMT: Symbol Digit Modalities Test  
SNC: Sistema Nervioso Central  
SRM: Resonancia Magnética con Espectroscopía  
SRT: Test de Recuerdo Selectivo  
STIR: Short Time Inversion Recovery  
TAC: Tomografía Axial Computerizada  
Th17: T helper 17  
TMT: Trail Making Test  
TNFa: Factor de Necrosis Tumoral alfa  
ToL: Tower of London  
VDR: Receptores de Vitamina D  
VEB: Virus Ebstein-Barr  
VHS-6: Virus Herpes-Humano tipo 6  
VJC: Virus JC  
VVZ: Virus Varicela-Zoster  
WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale  
WCST: Wisconsin Card Sort Test  
WLG: Test de Generación de Palabras para Fluencia Verbal  
X<sup>2</sup>: Chi-cuadrado

# 1 Introducción

## 1.1 Esclerosis Múltiple

### 1.1.1 Concepto y Epidemiología

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, con repercusión tanto a nivel físico como cognitivo (Kalb et al., 2018; Engl et al., 2020). Se estima que en el mundo padecen EM entre 1 y 2,5 millones de personas, y que en Europa afecta a 700.000 personas (Kingwell et al., 2013). Las mujeres presentan un riesgo hasta 2,5 veces superior al de los hombres (García López et al., 2022). En España se ha observado un aumento de la incidencia de la EM, posiblemente debido a la mejora en técnicas diagnósticas, así como a la modificación de los criterios. El aumento observado en la prevalencia se debe en parte a la reducción de la mortalidad (Pérez-Carmona et al., 2019). De acuerdo con la hipótesis de Kurtzke en función de la cual la latitud influye en la prevalencia de la enfermedad, España se situaría en una zona de prevalencia media (Kurtzke, 1980).

Característicamente la enfermedad suele afectar a diferentes partes del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la médula espinal y los nervios ópticos. A la inflamación aguda de los brotes se añaden grados variables de neurodegeneración e inflamación crónica en sustancia blanca y gris, existiendo una gran heterogeneidad junto con patrones fisiopatológicos diversos (Kakalacheva et al., 2011).

Tal y como sucede en otras patologías autoinmunes, existe una predisposición genética. En este sentido, se han descubierto al menos 233 loci genéticos asociados con la enfermedad (Barcellos et al., 2006; Goodin, 2014; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2019). Entre ellos, el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA) que codifica el HLA-DRB1\*1501 constituye el mayor factor de riesgo genético con una Odds Ratio de 2-3 (Montalban et al., 2006). En un segundo plano y con menor susceptibilidad, destacan otros loci de riesgo tales como los de los genes IL7R,

IL2RA, CLEC16, CD226 (Hafler et al., 2007; Zhou et al., 2017). No obstante, existe una gran controversia en este ámbito. La disparidad observada en gemelos monocigotos orienta hacia una interacción compleja entre factores ambientales de bajo riesgo junto con varios factores genéticos de baja penetrancia (Sadovnick et al., 1996 ; Pan et al., 2016 ; Jackson et al., 2020 ; Vandebergh et al., 2021). Se han postulado varias hipótesis acerca del rol de los factores medioambientales incluyendo las infecciones víricas, la vitamina D y el tabaco, considerados como posibles “desencadenantes” (Hempel et al., 2017; Fuh-Ngwa et al., 2022).

En el ámbito infeccioso, el virus del Epstein-Barr (VEB) ha sido uno de los que más relevancia ha cobrado debido a la elevada seropositividad de hasta un 99,5% en pacientes con EM respecto a 94,2% en controles sanos (Giovannoni et al., 2022). La diferencia es incluso más acusada en edad pediátrica con un 83% respecto al 42% en controles sanos. Dichas diferencias no han llegado a ser demostradas en otras infecciones víricas tales como el citomegalovirus (CMV), parvovirus B19 o virus varicela-zoster (VVZ) (Ward et al., 2022). No obstante, estos resultados deben ser tomados con cautela ya que la infección por VEB no es indispensable para desarrollar la enfermedad, pudiendo ocurrir también en pacientes seronegativos (Plavina et al., 2014; Sollid et al., 2022).

Otro virus que ha sido postulado como potencialmente asociado con la EM es el virus herpes humano tipo 6 (VHS-6). Su potencial neurotrópico con capacidad para infectar oligodendrocitos y microglía, así como sus fases de reactivación y latencia similares a las de la EM remitente recurrente, apoyan dicha hipótesis. Además, la infección primaria por VHS-6 puede en ocasiones llegar a provocar complicaciones neurológicas severas tales como epilepsia o encefalitis, así como permanecer de forma latente en el tejido cerebral sirviendo como reservorio para una infección persistente. El VHS-6 ha sido detectado tanto en suero, como en líquido cefalorraquídeo (LCR), tejido cerebral y en las lesiones de EM (Leibovitch et al., 2014; Voumvourakis et al., 2022).

Entre los potenciales factores de riesgo no infecciosos se incluye el déficit de vitamina D (Matias-Guiu, Gómez-Pinedo, y Matias-Guiu, 2018). La vitamina D constituye un potente inmunomodulador que actúa en diversos circuitos proinflamatorios así como en la regulación de las células T (Kamma et al., 2022). En la línea de la hipótesis de la latitud de Kurtzke, varios estudios demográficos demuestran un aumento en la frecuencia de EM a medida que nos alejamos del Ecuador, lo que se correlaciona inversamente con la duración e intensidad de la exposición solar (Gale y Martyn, 1995). La EM es más frecuente en el hemisferio Norte y existe cierta predisposición en las poblaciones escandinavas y del norte de Europa. La exposición solar tanto presente como pasada durante la infancia, supone un factor protector de la enfermedad (Ascherio, Munger et al., 2010). Además, niveles altos de 25(OH)vitD se han relacionado de forma independiente con menor riesgo de padecer un primer evento desmielinizante (Ascherio et al., 2014; Mokry et al., 2015). Se cree que el principal papel protector de

unos niveles adecuados de vitamina D es debido a su rol inmunomodulador con capacidad para suprimir la secreción de citoquinas pro-inflamatorias así como a la inhibición de células T potencialmente autorreactivas (Skrobot et al., 2021).

A pesar de que varios estudios han demostrado que la administración de vitamina D tanto profiláctica como terapéutica puede ser beneficiosa, llegando incluso a reducir lesiones captantes de gadolinio, los efectos terapéuticos de la vitamina D deben seguir siendo estudiados en profundidad (McLaughlin et al., 2018; Gandhi et al., 2021). En cuanto al metabolito biológicamente activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D, aún no se ha conseguido demostrar su capacidad protectora en dosis elevadas (Rhead et al., 2016). En cualquier caso, la mayoría de estas investigaciones se ha centrado en analizar la relación entre la vitamina D y el riesgo de inflamación, siendo pocos los autores que han evaluado su potencial papel en la mielinización y la remielinización (Montava et al., 2015; Gómez-Pinedo et al., 2017).

La mielinización es el proceso que conduce a dotar a axones mielinizables de una envoltura de mielina. Hay evidencia de que al inicio de la EM existe una remielinización en las lesiones desmielinizadas (Franklin, 2002; Patrikios et al., 2006) que también se observa en neuroimagen (Brück et al., 1997; Brück, Kuhlmann, y Stadelmann 2003; Erickson 2008) pero es incompleta y desaparece con el tiempo y ello puede producirse debido a la dificultad de migración y acceso de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC) a las áreas desmielinizadas (Fox et al., 2011) a que en ellas no se encuentran las condiciones adecuadas para su diferenciación (Staugaitis et al., 2012).

La remielinización disminuye con la edad al margen de cualquier enfermedad (Goldschmidt et al., 2009) porque existe un microambiente que evita la diferenciación y maduración de las OPC en oligodendrocitos y la posterior remielinización de los axones.

La capacidad de remielinización también se pierde durante las fases avanzadas de la EM (Franklin 2002; Brück, Kuhlmann, y Stadelmann 2003). Este aspecto es relevante en el tratamiento de los pacientes con EM, ya que la actual terapéutica sólo es efectiva en el control de los mecanismos inmunitarios y en consecuencia en las fases iniciales de la enfermedad, pero no tiene acción en la remielinización ni, por lo tanto, en la aparición de secuelas. El metabolismo de la vitamina D está presente en el SNC, participa en el proceso de mielinización y puede estar influido por acciones externas como la dieta, la exposición al sol o la administración de suplementos (Smolders et al., 2019).

Varios estudios demuestran que si se añade vitamina D a un cultivo de células OPC se induce una sobreexpresión de la transcripción de receptores de vitamina D (VDR). A su vez, los oligodendrocitos expresan VDR y la depleción del metabolito activo de la vitamina D, el 1,25(OH)<sub>2</sub>D, conduce a una disminución de la diferenciación hacia oligodendrocitos y desmielinización. Por todo ello la vitamina D y los VDR son reguladores positivos de la diferenciación de las OPC. El bloqueo de los VDR reduce

la diferenciación OPC in vitro y la mielinización y la remielinización, mientras que la activación de los VDR a través de la vitamina D aumenta la diferenciación.

Por otro lado, las células madre de origen neural (NSC) expresan VDR y 1,25(OH)<sub>2</sub>D. De hecho, 1,25(OH)<sub>2</sub>D incrementa la proliferación de las NSC y su diferenciación a neuronas y oligodendrocitos reduciendo la atrogliosis. En consecuencia, la administración de vitamina D también promueve la proliferación de células NSC (Nakahara et al., 2012).

Por todo ello, un mayor conocimiento de los mecanismos básicos de los efectos de la vitamina D en la mielinización permitirá aconsejar de forma más precisa a los pacientes con EM, acerca de la actitud a seguir ante la observación de un déficit de vitamina D.

Por otro lado, el rol del tabaco no está del todo claro. Fumar cigarrillos de nicotina podría aumentar el riesgo de EM en pacientes portadores de factores de riesgo genéticos con los que existiría interacción: HLA-DRB1\*15 y la ausencia del HLA-A\*02. Fumar parece mediar su efecto al conducir respuestas tipo T-helper 17 (Th17) en el pulmón. Sin embargo, el tabaco oral no tiene este efecto (Wingerchuk, 2012). Tal y como ocurre con otros factores de riesgo, el tabaquismo parece influir en la susceptibilidad al desarrollo de EM tras interactuar con factores genéticos y ambientales (Hedström et al., 2021).

### **1.1.2 Fisiopatología**

La EM es una enfermedad autoinmune mediada por células dirigidas contra los antígenos de la mielina del sistema nervioso central. Involucra tanto a los linfocitos T (LT) CD4+ como a los T CD8+. La EM ocurre ante la presencia de LT CD8 autorreactivos contra la mielina, correlacionándose el daño axonal con el número de dichas células. Asimismo, las células de tipo Th17 y Th1 patógenas promueven la activación de macrófagos, microglía, astrocitos y linfocitos B (LB). A su vez, los agentes infecciosos pueden jugar un papel crucial en la inducción de células T patógenas reactivas mediante una reactividad cruzada con antígenos de la mielina del SNC, desencadenando una cascada inmunitaria autorreactiva (Stienne et al., 2016).

Los LB juegan un papel también relevante en la EM. Al igual que las células T, existen subconjuntos de células B proinflamatorias y antiinflamatorias. En la EM remitente recurrente, las células B sirven como células presentadoras de antígeno primarias que impulsan a las células T patógenas (Romme Christensen et al., 2013). En la EM progresiva, las células B mejoran las respuestas compartimentadas del SNC a través de los folículos linfoides y los factores proinflamatorios (interleucina-6 (IL-6), factor

de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y antiinflamatorios (interleucina-10 (IL-10) e interleucina-35 (IL-35)) secretados. Las células B de los pacientes con EM secretan más GM-CSF y menos IL-10 que las células B de sujetos sanos (Li et al., 2015). Así, los cambios en el número y en la actividad de las células B maduras se correlacionan con la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. En efecto, el tratamiento anti-CD20 provoca un beneficio duradero que parece correlacionarse con la ausencia de células B de memoria y con una reducción de citocinas proinflamatorias por las células B (Hauser, 2017). Por otro lado, el rol del eje intestino-cerebro cada vez se va conociendo más en diferentes enfermedades neurológicas, incluida la EM (Preiningerova et al., 2022; Jayasinghe et al., 2022) La microbiota compuesta por los organismos que habitan en el intestino, cobra cada vez más relevancia al regular la función de las células T y contener sustancias tanto protectoras como patogénicas (Rothhammer et al., 2016). Actualmente se sabe que la microbiota intestinal contribuye a la salud y a la enfermedad, interviniendo en patologías autoinmunes, en enfermedades inflamatorias y metabólicas (Lynch y Pedersen, 2016). También se ha demostrado que las bacterias filamentosas del intestino pueden inducir células Th17 (Ivanov et al., 2009) y que las respuestas de células T proinflamatorias de la microbiota intestinal promueven EAE (encefalomielitis autoinmune experimental) (Berer et al., 2017).

Por el contrario, las células T reguladoras también pueden ser inducidas por bacterias intestinales comensales (Round y Mazmanian, 2010), y proteger contra EAE (Ochoa-Repáraz et al., 2010). Por lo tanto, la microbiota intestinal tiene tanto influencias inductoras como protectoras de enfermedades autoinmunes. En el caso de la EM la principal hipótesis aboga por un mimetismo molecular entre un organismo intestinal y estructuras del SNC (Cree et al., 2016).

Otra posibilidad se explicaría por la perturbación en la población microbiana comensal, conocida como disbiosis, y frecuentemente asociada con un aumento de la permeabilidad intestinal. Esto permite la entrada de moléculas exógenas (metabolitos bacterianos, patógenos), alterando la homeostasis tisular e induciendo inflamación con respuestas inmunitarias tanto locales como sistémicas. Asimismo, la disbiosis intestinal asociada con la dieta y el medio ambiente podría afectar la regulación inmunológica, promoviendo un estado menos tolerante a los autoantígenos del SNC (Engelenburg et al., 2022). La hipótesis de la higiene sugiere que una falta de exposición a agentes infecciosos aumenta la susceptibilidad de un individuo a las alergias y enfermedades autoinmunes al suprimir el desarrollo natural del sistema inmunológico y causando defectos en el establecimiento de inmunotolerancia. Por lo tanto, una microbiota intestinal alterada podría tener repercusiones significativas no solo en las respuestas inmunitarias en el intestino, sino también en los sitios inmunitarios efectores distales, como el SNC (Baecher-Allan et al., 2018).

A su vez, y tal y como se ha comentado en líneas más arriba, el proceso de remielinización se ve mermado en las fases más avanzadas de la EM, impidiendo así la reparación del daño axonal y provocando la desmielinización característica de esta entidad (Sim et al., 2002). La migración de células precursoras de oligodendrocitos constituye uno de los principales mecanismos implicados en la remielinización. Estas células migran desde nichos en el SNC adulto (Matias-Guiu et al., 2020a). Sin embargo, la edad y la enfermedad reducen el número de OPC y por lo tanto la capacidad de remielinización del SNC disminuye con el tiempo. Varios estudios experimentales han introducido OPC en el cerebro mediante inyección directa o administración intratecal (Dhuria et al., 2010; Czepiel et al., 2011; Pardeshi et al., 2013).

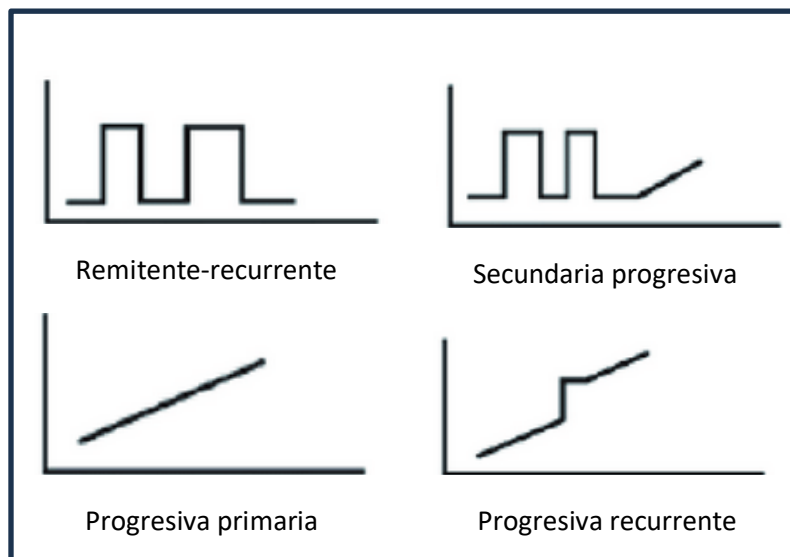
En un estudio, Gómez-Pinedo y colaboradores proponen la vía nariz-cerebro como alternativa para administrar células de linaje de oligodendrocitos (oligodendroglioma humano (células HOG)), que se comportan de manera similar a las OPC in vitro. Administraron células HOG por vía intranasal a animales de experimentación. Observaron que dichas células migraban preferentemente a nichos de OPC (clusters creados durante el desarrollo embrionario y la vida adulta), demostrando que la vía intranasal es un camino viable al SNC y que las células HOG forman grupos o se adhieren a grupos de OPC en los cerebros de animales de experimentación (Gómez-Pinedo et al., 2021). Gómez-Pinedo y colaboradores reconocen que puesto que no utilizaron modelos experimentales de enfermedad, la migración de células HOG a través del SNC no fue estimulada por lesiones inflamatorias o desmielinizantes, sino que fue un comportamiento biológico de estas células. Concluyen así que dicha observación puede apoyar la administración de células HOG como medida preventiva, ya que la repoblación de nichos OPC puede ayudar a prevenir la depleción de OPC relacionada con la edad. Sin embargo, admiten que son necesarios futuros estudios que aborden dos cuestiones principales: en primer lugar, si estas células permanecen residentes y en estado de reposo en nichos OPC, sus tiempos de supervivencia y los factores involucrados en ella. En segundo lugar, es necesario seguir investigando acerca de la capacidad de las células HOG para responder ante enfermedades desmielinizantes tales como la EM y neuromielitis óptica (Matias-Guiu, Gómez-Pinedo, y Matias-Guiu, 2017a), enfermedades degenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Gómez Pinedo et al., 2021) así como ante traumatismos (Chacon et al., 2020), enfermedades vasculares y enfermedades primarias de la mielina (Chancellor et al., 2021). A pesar de que las células HOG implantadas pueden proliferar y diferenciarse in vitro, quedan dudas acerca de si se comportan de manera similar in vivo. En cualquier caso, el uso de células precursoras del SNC constituye un nuevo enfoque terapéutico para una serie de enfermedades entre las que destaca la EM.

### 1.1.3 Características Clínicas

La mayoría de los pacientes presentan sus primeros síntomas entre los 20 y los 40 años en forma de distintos fenotipos. Entre las formas clínicas destacan la EM remitente recurrente (EMRR), EM progresiva primaria (EMPP) y secundaria progresiva (EMSP) (Macías Islas et al., 2019). Hasta un 85% de los pacientes debuta con formas remitentes recurrentes y posteriormente evoluciona a secundariamente progresivas hasta en un 15-30% de los casos (Benedict y Fuchs 2012).

La EM comprende, en términos generales, tres etapas: una etapa preclínica, en la cual una combinación de factores genéticos y ambientales pueden desencadenar la enfermedad. Posteriormente, etapas clínicas remitentes-recurrentes presentando episodios autolimitados de disfunción neurológica. Se denomina “brote” a toda focalidad neurológica nueva que dura más de 24 horas y que aparece más de un mes después de un brote previo. Finalmente, una etapa clínica progresiva durante la cual la disfunción neurológica empeora progresivamente (Baecher-Allan, Kaskow, y Weiner 2018).

**Figura 1. Formas clínicas de EM (modificada de Biorender)**



Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de las lesiones. Entre ellas, disfunción motora, parestesias, hipoestesia; dismetría, ataxia; diplopía, nistagmo; incontinencia urinaria, alteraciones vesicales, alteraciones visuales y cognitivas. Los sistemas funcionales pueden ser evaluados mediante la Expanded Disability Status Scale (EDSS), que oscila entre 0 (exploración neurológica normal) y 10 (muerte causada por EM) (Kurtzke et al., 1983; Meyer-Moock et al., 2014).

A pesar de ser la herramienta más comúnmente empleada para la evaluación y seguimiento clínicos de los pacientes, la afectación cognitiva y neuropsiquiátrica debidas a la propia enfermedad quedan infrarrepresentadas (Macías Islas et al., 2019). Con el objetivo de intentar suplir dichas limitaciones, se han sugerido otras alternativas para mejorar la detección de la progresión, si bien la EDSS sigue siendo la herramienta más utilizada (Fischer et al., 1999; Ontaneda et al., 2012).

### **1.1.4 Diagnóstico**

No existe una única prueba para diagnosticar la EM. En la práctica clínica habitual se combinan la anamnesis, exploración neurológica, analítica, punción lumbar, pruebas de imagen y neurofisiológicas, entre otras (Brownlee et al., 2017). Según los criterios de McDonald de 2010, el diagnóstico de EM se basa en los siguientes supuestos (Wexler, 2022):

- Evidencia de daño en el sistema nervioso.
- Presencia de diseminación temporal: nueva exacerbación de la enfermedad, la aparición de nuevas lesiones en las resonancias magnéticas de control, o por evidencia clara de daño cerebral que ocurrió en diferentes momentos: nuevas lesiones inflamatorias captantes de gadolinio junto con lesiones más antiguas que ya no están activas.
- Presencia de diseminación espacial: lesiones de la enfermedad en al menos dos de las siguientes regiones del sistema nervioso central: periventricular, yuxtacortical e infratentorial y la médula espinal.

Con el objetivo de acelerar el proceso de diagnóstico y mejorar su precisión, los criterios de McDonald han sido actualizados recientemente. La revisión de los nuevos criterios diagnósticos pretende simplificar y optimizar el uso de los criterios de McDonald de 2017, facilitando el diagnóstico precoz de EM. En la Tabla 1 se especifican dichos criterios. De acuerdo con los criterios de McDonald actualizados (Thompson et al., 2018), éstos son los puntos principales a considerar al hacer un diagnóstico de EM:

- **Tipos de lesiones:** tanto las lesiones de resonancia magnética (RM) asintomáticas, como ahora también las sintomáticas, pueden utilizarse para confirmar la diseminación espacial y temporal. Quedan excluidas de este cambio las lesiones en el nervio óptico en pacientes con neuritis óptica.
- **Bandas oligoclonales:** son bandas de proteínas relacionadas con la inflamación en el sistema nervioso central. La detección de bandas oligoclonales en el LCR puede ahora sustituir, al

hacer el diagnóstico, a la diseminación temporal de las lesiones. En todos los casos, deberá obtenerse una muestra de sangre para confirmar que las bandas oligoclonales aparecen únicamente en el LCR (Filippi et al., 2016).

- **Localización de las lesiones:** además de las lesiones yuxtacorticales, se han añadido las lesiones corticales como parte de los criterios de RM para la diseminación de lesiones en el espacio.
- **Ante la sospecha de EM siempre se debe confirmar** que no hay una mejor explicación para los síntomas y los resultados de las pruebas que un diagnóstico de EM.

**Tabla 1. Criterios McDonald 2017 para el Diagnóstico de EM**

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de EM
<b>≥ 2 ataques clínicos</b>	≥ 2	Ninguno
<b>≥ 2 ataques clínicos</b>	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
<b>≥ 2 ataques clínicos</b>	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente en el SNC o por RM.
<b>1 ataque clínico</b>	≥ 2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR.
<b>1 ataque clínico</b>	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RM, y diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR.

Por otro lado, la búsqueda de biomarcadores en la EM es uno de los objetivos de la investigación en este campo en la actualidad, con el fin de avanzar de una forma más rápida en el pronóstico y el tratamiento de los pacientes, y en su manejo individualizado (Sapko et al., 2020; Biernacki et al., 2022). Entre ellos, destaca el rol de los neurofilamentos de cadena ligera. Son biomarcadores de daño neuroaxonal que parecen estar relacionados con la progresión de la atrofia cerebral y la discapacidad en la EM temprana (Kuhle et al., 2017). Sin embargo, los niveles elevados de neurofilamentos séricos

no son específicos de la EM (Matias-Guiu, Gómez-Pinedo, y Matias-Guiu, 2017a; Jakimovski et al., 2020; Cruz-Gómez et al., 2021).

### **1.1.5 Tratamientos Actuales**

Los avances en la comprensión de los mecanismos inmunológicos que contribuyen a la EM han permitido desarrollar varios fármacos inmunoterapéuticos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y dirigidos contra los LT efectores, las células reguladoras y los LB. Cuanto antes se inicie el tratamiento será más probablemente efectivo. El objetivo terapéutico es lograr la ausencia de evidencia de enfermedad activa (NEDA) basándose en la identificación de inmunidad y los marcadores de RM. Sin embargo, dependiendo de la fase de la enfermedad, el tratamiento variará.

Los corticoides constituyen el tratamiento principal para las recaídas agudas (brotes). Generalmente se utiliza metilprednisolona intravenosa, aunque se ha demostrado que la metilprednisolona oral tiene una eficacia similar (Winn 2022). El tratamiento médico solo es necesario si los síntomas de la recaída tienen un impacto significativo en la calidad de vida, ya que el tratamiento puede acelerar la recuperación de una recaída, pero no la probabilidad de recuperación o discapacidad permanente.

La gama de fármacos modificadores de la enfermedad (FME) continúa creciendo cada vez más (Travers, Tsang, y Barton 2022). El agente elegido depende de las características del paciente (edad, comorbilidades, planes de embarazo), factores de la enfermedad (número y ubicación de las lesiones) y preferencias del paciente. Se ha demostrado que varios tratamientos son eficaces para la EMRR permitiendo disminuir las recaídas y las nuevas lesiones en RM. Actúan reduciendo el número y/o función de las células efectoras y aumentando el de las células reguladoras. En el caso de la EM progresiva los mecanismos son más complejos y se dividen en inmunodependientes e inmunoindependientes. En formas inmunodependientes, se establece una respuesta inmune innata en el cerebro que involucra microglía, macrófagos, LB y folículos linfoides, junto con activación crónica de LT. En las formas inmunoindependientes, se producen lesión mitocondrial, estrés oxidativo y desequilibrio iónico. La terapia actual no se dirige de manera eficaz frente a estos dos procesos (Baecher-Allan, Kaskow, y Weiner 2018).

En la tabla 2 se proporciona un resumen de los FME actualmente disponibles.

Tabla 2. Fármacos modificadores de la enfermedad actualmente disponibles

Nombre	Mecanismo de acción	Dosis y vía de administración	Controles	Efectos adversos
<b>IFN<math>\beta</math> (1993) (IFN<math>\beta</math>-1a)</b> (Goodkin, 1996; Schubert et al., 2015)	Inhibe la proliferación de LT, la producción y migración de citoquinas proinflamatorias. Induce LT reguladores.	Avonex: IM, 30 $\mu$ g semanales Rebif: SC, 44 $\mu$ g tres veces por semana.	Controles analíticos y perfil hepático 1, 3, 6 meses tras la primera dosis y después anuales.	Reacciones en el lugar de inyección, cuadro pseudogripal.
<b>Peginterferón beta-1a</b> (Kappos et al., 2015)		SC, 125 $\mu$ g quincenales.		
<b>(IFN<math>\beta</math>-1b)</b> (Bermel et al., 2013)		SC, 62.5–250 $\mu$ g cada 2 días.		
<b>Acetato de glatirámero (1997)</b> (Arnon et al., 2004)	Polipéptido sintético que bloquea la presentación de antígenos de la mielina a los LT.	SC, 40 mg tres veces por semana.		Reacciones en el lugar de inyección, cuadros de reacciones sistémicas.
<b>Mitoxantrona (2000)</b> (Martinelli Boneschi et al., 2013)	Antineoplásico. Interfiere con la reparación del ADN.	IV, 12 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal repetidos cada 1-3 meses. EMPP, EMSP, empeoramiento en EMRR.		Aplasia medular, miocardiopatía, leucemia.
<b>Natalizumab (2004)</b> (Polman et al., 2006)	Anticuerpo monoclonal humanizado contra integrinas $\alpha$ 4, inhibe la migración de linfocitos hacia el SNC.	IV, 300 mg durante una hora, administrados cada 4 -6 semanas.	RM craneal cada 6-12 meses. Acs anti VJC cada 6 meses.	LMP
<b>Fingolimod (2010)</b> (Willis and Cohen, 2013)	Modulador del receptor S1P, secuestra a los linfocitos en los ganglios linfáticos provocando linfopenia reversible.	Oral, 0.5 mg diarios.	Recuento linfocitario, perfil hepático, agudeza visual y revisiones dermatológicas periódicas.	Bradycardia tras la primera dosis. Edema macular.
<b>Teriflunomida (2013)</b> (O'Connor et al., 2011)	Profármaco de leflunomida; inhibe la síntesis de pirimidina en los leucocitos.	Oral, 14mg diarios.	Analíticas y perfil hepático mensuales durante seis meses, luego cada 8 a 4 semanas. Presión arterial regularmente.	Náuseas, diarrea.
<b>Dimetilfumarato (2013)</b> (Kappos et al., 2008)	Antioxidante, inmunomodulador y anti-inflamatorio mediante la activación de la vía de transcripción del Nrf2.	Oral, 120 mg diarios con ascensos semanales hasta dosis de mantenimiento con 240mg.	Analíticas periódicas cada 3-6 meses, perfil hepático cada 6-12 meses, urinálisis.	Enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
<b>Alemtuzumab (2014)</b> (Coles et al., 2012)	Anticuerpo monoclonal humanizado anti CD52 (presente en LB y LT).	Dos infusiones iv de 4h con 12mg diarios. Primer ciclo de 5 días y segundo ciclo de 3 días un año después.	Analíticas sanguíneas mensuales, urinálisis, revisiones dermatológicas anuales.	Reacciones infusionales, autoinmunidad.

Nombre	Mecanismo de acción	Dosis y vía de administración	Controles	Efectos adversos
<b>Daclizumab (2016)</b> ( <i>Giovannoni et al., 2014</i> )	Anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad CD25 del receptor IL-2. Evita la maduración de los LT autorreactivos.	SC 150 mg mensual.	Analíticas mensuales y función hepática.	Toxicidad hepática, reacciones cutáneas.
<b>Ocrelizumab (2017)</b> ( <i>Montalban et al., 2017</i> )	Anticuerpo monoclonal humanizado antiCD20, reduce niveles de los LB. Eficaz en formas de EMPP.	IV, 600 mg cada 6 meses. EMRR, EMPP.	Niveles plasmáticos de LB y células NK.	Hipersensibilidad y reacciones infusionales infecciones, neutropenia.
<b>Cladribina (2017)</b> ( <i>Leist et al., 2014</i> )	Análogo nucleósido de la desoxiadenosina, interfiere con la síntesis de ADN y reduce los linfocitos circulantes.	Oral, 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años: 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento dura dos semanas: una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. EMRR, EMSP	Recuento linfocitario a los 2 y 6 meses tras el inicio del tratamiento.	Linfopenia, leucopenia, neutropenia, infecciones, cefalea, erupción cutánea, alopecia.
<b>Siponimod (2019)</b> ( <i>Kappos et al., 2017</i> )	Inhibidor selectivo del receptor S1P. Evita la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos, limitando la inflamación central.	Oral. 2mg diarios. Ascenso progresivo de dosis durante 5 días.		
<b>Ozanimod</b> ( <i>Cree et al., 2022; Ziemssen et al., 2022; Giancarlo Comi et al., 2022</i> )	Modulador de los receptores de S1P que se une de forma selectiva a los subtipos 1 y 5. Retención de los linfocitos en los tejidos linfoides disminuyendo la migración de los linfocitos al sistema nervioso central. Añade la reducción del número de lesiones activas en EMRR con formas activas.	Oral. 0,92mg diarios. Ascenso progresivo de dosis durante 7 días.	Analíticas mensuales y función hepática. Revisiones dermatológicas y oftalmológicas anuales.	Infecciones, linfopenia, elevación de las transaminasas, carcinoma basocelular, edema macular, alteración de la función pulmonar y efectos sobre el sistema cardiovascular (el ascenso progresivo de dosis evita la posible bradicardia).
<b>Ofatumumab (2020)</b>	Anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 (IgG1) anti-CD20 completamente humano. Provoca la lisis de los linfocitos B CD20+. También reduce el número de linfocitos T que expresan CD20.	SC, 20mg mensual	Niveles plasmáticos de LB y células NK.	Hipersensibilidad y reacciones infusionales, infecciones, neutropenia

Nombre	Mecanismo de acción	Dosis y vía de administración	Controles	Efectos adversos
<b>Ponesimod (2021)</b>	Modulador de los receptores de S1P. Alta afinidad por los subtipos 1. Retención de los linfocitos en los tejidos linfoides disminuyendo la migración de los linfocitos al sistema nervioso central.	Oral. 20mg diarios. Ascenso progresivo de dosis durante 14 días.	Control ECG tras la primera dosis. Analíticas mensuales y función hepática. Revisiones dermatológicas y oftalmológicas anuales.	Infecciones, linfopenia, elevación de las transaminasas, carcinoma basocelular, edema macular, alteración de la función pulmonar y efectos sobre el sistema cardiovascular (el ascenso progresivo de dosis evita la posible bradicardia). Crisis epilépticas, síndrome de encefalopatía posterior reversible.

ABREVIATURAS EMPLEADAS: Linfocitos T (LT); Linfocitos B (LB); Células natural killer (NK); factor nuclear 2 derivado de eritroide (Nrf2); receptor de esfingosina 1 fosfato (S1P), receptor de interleucina-2 (IL-2); ácido desoxirribonucleico (ADN); virus JC (VJC); intramuscular (IM), subcutáneo (SC), intravenoso (IV); LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Varios fármacos están a su vez siendo estudiados en ensayos clínicos: PIPE-307 (Poon et al., 2024) con eficacia para la regeneración de la mielina y Secukinumab un anticuerpo monoclonal anti-IL17 con capacidad para reducir la aparición de nuevas lesiones captantes de gadolinio en secuencias de RM potenciadas en T1 (Havrdová et al., 2016; Eksin et al., 2022).

Asimismo, existen otras alternativas terapéuticas empleadas fuera de ficha técnica, para casos refractarios o de difícil manejo. Entre ellas destacan el Rituximab (anticuerpo monoclonal antiCD20 que reduce la tasa de recaídas en EMRR) (Castillo-Trivino et al., 2013); inmunoglobulinas intravenosas o agentes inmunosupresores tales como, metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida (Katz et al., 2006; Vollmer et al., 2010) o plasmaféresis, entre otros (Weinshenker, 2001).

## 1.2 Alteraciones Cognitivas en la EM

### 1.2.1 Frecuencia y Características

Jean-Martin Charcot fue el primero en describir el deterioro cognitivo en EM en el siglo XIX. Hasta un 70% de los pacientes con EM pueden desarrollar deterioro cognitivo, lo que conlleva un gran impacto negativo a nivel social, laboral y de calidad de vida (Meca-Lallana et al., 2021). Puede ocurrir

en todos los tipos de EM y en todas sus fases, aunque es más frecuente en la EMSP y EMPP (Brochet y Ruet, 2019). Puede desarrollarse en cualquier momento durante el curso de la enfermedad con o sin déficit neurológico asociado. No siempre existe una relación paralela con el deterioro físico, de hecho, en ocasiones existe una relación inversa. Cuando el deterioro cognitivo ocurre en los pacientes con EM, los principales dominios afectados suelen ser, por orden de frecuencia: la memoria episódica y memoria de trabajo, atención y velocidad de procesamiento y la función ejecutiva (Arango-Lasprilla et al., 2007). En menor medida, la percepción visuoespacial (Matias-Guiu, Gómez-Pinedo, y Matias-Guiu 2017b) y el lenguaje. Las alteraciones en los principales dominios cognitivos se detallan a continuación:

- **Atención y velocidad de procesamiento de información:** constituye el déficit cognitivo más frecuente. Consiste en una reducción en la capacidad para recibir y procesar información. En cuanto a la atención, existe afectación de la atención sostenida, relacionándose con el resto de funciones mencionadas. Atención y velocidad de procesamiento se encuentran alteradas desde el inicio de la enfermedad e indican deterioro cognitivo incipiente. Los pacientes presentan dificultades para mantener la atención, así como en tareas que requieren rapidez (Korakas y Tsolaki, 2016; Llufríu et al., 2016).
- **Memoria episódica:** el principal déficit se observa en la adquisición, codificación y aprendizaje de información nueva. Los pacientes requieren de un mayor número de repeticiones para aprender; sin embargo, una vez la información es adquirida, el desempeño en las tareas de recuerdo y reconocimiento es similar al de los controles (Korakas y Tsolaki, 2016; DeLuca et al., 2021).
- **Funciones ejecutivas:** dificultades en tareas que requieran razonamiento abstracto, solución de problemas, flexibilidad de pensamiento o planificación (Korakas y Tsolaki, 2016; Llufríu et al., 2016).
- **Funciones visuoespaciales:** dificultad para reconocer objetos como por ejemplo las caras, para realizar tareas de relación e integración visual, procesar formas, así como dificultades para el cálculo espacial (percepción de la profundidad) (Korakas y Tsolaki, 2016).
- **Lenguaje:** la principal afectación se observa en la fluencia verbal, que también está relacionada con el deterioro de la memoria de evocación, de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento de información. Las afasias son escasas en pacientes con EM (Korakas y Tsolaki 2016).

El deterioro cognitivo puede ser el resultado de diferentes lesiones y daño cerebral cortical/subcortical de la materia gris y desconexión funcional (Matias-Guiu et al., 2017b; Sumowski et al., 2018; Matias-Guiu et al., 2018).

De forma independiente o asociada a otros dominios la cognición social puede verse afectada, (Arango-Lasprilla et al., 2022; Doskas et al., 2022) aunque suele ocurrir en pacientes con disfunción cognitiva general (Lucena et al., 2020), ocasionando la disminución del rendimiento de las actividades de la vida diaria (Cosentino et al., 2014). La cognición social per se, hace referencia a un concepto complejo que se refiere a los mecanismos involucrados en la percepción, procesamiento e interpretación de la información social (Cotter et al., 2016).

La evaluación de los cambios en la cognición social puede suponer un desafío debido a la falta de instrumentos estandarizados. La mayoría de los estudios de cognición social en EM se han centrado en la Teoría de la mente, que mediante la prueba de Faux-Pas (Stone, Baron-Cohen, y Knight, 1998; Baron-Cohen, 2000) evalúa la habilidad para detectar errores sociales cometidos de manera accidental, y en el reconocimiento de emociones faciales (Ebner, Riediger, y Lindenberger, 2010; Dodich et al., 2015), y la percepción social (percepciones durante una interacción social). Se han propuesto varias baterías tales como Florida Affect Battery (Bowers et al., 1999), EMOTICOM (Bland et al., 2016), Social Cognition Psychometric Evaluation (Ludwig et al., 2017) y la Batería de Cognición Ejecutiva y Social (Esteve et al., 2018). No obstante, la mayoría de ellas se centran únicamente en condiciones psiquiátricas, sin llegar a valorar la cognición social en todo su conjunto. Son necesarias más baterías normalizadas y validadas para una correcta y completa evaluación de la cognición social, concretamente en los principales trastornos neurológicos.

### **1.2.2 Métodos de Evaluación**

#### **Test Neuropsicológicos**

A lo largo de los años se han ido sucediendo varias baterías neuropsicológicas idealmente centradas en los principales dominios cognitivos afectados, a pesar de que no existe un "gold standard".

Algunos autores han propuesto un cribado inicial mediante el SDMT (Symbol Digit Modalities Test) u otra medida validada (Benedict et al., 2017). Tras esto, se llevaría a cabo una evaluación más exhaustiva mediante la aplicación de baterías neuropsicológicas, aplicadas por un especialista capacitado (Feinstein et al., 2013). El objetivo es identificar los dominios cognitivos afectados y preservados, así como evaluar los factores que podrían estar afectando el funcionamiento: la reserva

cognitiva (Benedict et al., 2010), depresión y/o ansiedad, fatiga, fármacos... (Goverover, Chiaravalloti, y DeLuca, 2013). El SDMT se ha postulado como una herramienta fiable y útil en la práctica clínica habitual, como método de cribado inicial. Las principales ventajas son que se relaciona con la atención y concentración; es de fácil aplicación y rápido (el tiempo de administración es de 5 minutos), por lo que se puede utilizar en la práctica clínica diaria (Van Schependom et al., 2014). No obstante, no ofrece una visión de conjunto de las diferentes funciones cognitivas, lo que puede ser una limitación en una enfermedad como la EM debido a las importantes consecuencias personales que supone la existencia de déficits cognitivos en los pacientes con EM (Benedict et al., 2017).

Por otro lado, el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) evalúa principalmente memoria de trabajo y atención. Es un test que ha recibido numerosas críticas tanto por parte de los pacientes como de los profesionales, al ser una prueba que genera excesivo estrés en su realización (Gronwall, 1977; Cohen, Coles, et al., 2012; Cohen, Reingold, et al., 2012). Por ello, su uso ha sido menor últimamente (Drake et al., 2010).

En los últimos años se han propuesto varias baterías neuropsicológicas (generalmente breves) para la evaluación cognitiva exhaustiva, tras una prueba de cribado inicial positiva (Tabla 3). La batería MACFIMS (Mínima Evaluación de la Función Cognitiva en EM) (Benedict et al., 2006) cubre los componentes esenciales de una evaluación neuropsicológica para cuantificar el déficit neurocognitivo asociado a la EM. En ausencia de una evaluación neuropsicológica completa la batería neuropsicológica breve repetible (BRB-N) (Rao et al., 1991), y BICAMS (Evaluación Cognitiva Breve e Internacional para la EM) (Langdon et al., 2012) evalúan las funciones cognitivas que tienen más probabilidades de estar afectadas en la EM. No obstante, el principal inconveniente de dichas baterías es que evalúan únicamente ciertas funciones cognitivas. Sin embargo, puede ser más difícil reflejar completamente la función cognitiva de los pacientes, especialmente si los cambios cognitivos son sutiles. Por el contrario, el uso de baterías más completas, en las que varias pruebas evalúan cada función cognitiva, podría permitir una estimación más precisa del rendimiento cognitivo.

Tabla 3. Principales baterías neuropsicológicas para la evaluación cognitiva en EM

Nombre	Características	Test incluidos	Tiempo de aplicación
<b>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N).</b> <i>Benedict et al., 2002.</i> <i>Sepulcre et al., 2006.</i>	Desarrollada en 1991, es una prueba corta y sensible para identificar alteraciones cognitivas en pacientes con EM. Con el tiempo se ha convertido en la prueba más empleada en ensayos clínicos. Dispone de una versión española normalizada.	Test de recuerdo selectivo (SRT) que valora memoria verbal, el test de recuerdo espacial 10/36 para memoria visual, el PASAT para la atención sostenida, el SDMT para atención y función ejecutiva y el test de generación de palabras (WLG) para fluencia verbal.	Entre 25 y 30 minutos.
<b>Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)</b> <i>Benedict et al., 2002.</i> <i>Strober et al., 2009.</i> <i>Dusankova et al., 2012.</i> <i>Eshaghi et al., 2012.</i> <i>Gromisch et al., 2016.</i> <i>Migliore et al., 2016.</i> <i>Maubeuge et al., 2021</i>	Desarrollada en el 2001 con el objetivo de disponer de una exploración neuropsicológica que permitiera estudiar e investigar a pacientes con EM. Es una ampliación de la BRB-N, con un tiempo de administración superior.	PASAT y SDMT, que forman parte de la BRB-N. Además se incluyen el California Verbal Learning Test – second edition (CVLT2) para memoria verbal, el Brief Visuospatial Memory Test-revised (BVMTR) para memoria visual, el Judgment of Line Orientation (JLO) para procesamiento espacial y el Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) para función ejecutiva superior.	90 minutos
<b>Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)</b> <i>Langdon et al., 2012.</i> <i>Sandi et al., 2015.</i> <i>Giedraitiene et al., 2015.</i> <i>Vanotti et al., 2016.</i> <i>Polychroniadou et al., 2016.</i> <i>Costers et al., 2017.</i> <i>Farghaly et al., 2021.</i> <i>Betscher et al., 2021</i>	Desarrollada en el 2012 con el fin de tener una evaluación breve, no necesita de personal con entrenamiento en neuropsicología para su administración.	SDMT, el CVLT2 y el BVMTR. Si no se dispone de suficiente tiempo para la administración de la batería completa, es posible aplicar únicamente el SDMT.	10 minutos
<b>NEURONORMA</b> <i>(Artiola et al., 2000).</i> <i>(García de la Rocha y Olazarán., 2003),</i> <i>Peña-Casanova et al., 2009: 2012)</i> <i>(Matias-Guiu et al., 2020b)</i>	Estudio multicéntrico de normalización y validación de herramientas neurocognitivas. Correlación genética y de neuroimagen, para diagnóstico y seguimiento del deterioro cognitivo. Inicialmente para pacientes con EM mayores de 49 años. Posteriormente se diseñó el proyecto NEURONORMA-jóvenes para población entre 18 y 49 años.	SDMT, span verbal de dígitos directo e inverso; span visuoespacial (prueba de Corsi directo e inverso); TMT (Trail Making Test), ROCF (Rey-Osterrieth Complex Figure), JLO, FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test), prueba de interferencia de Stroop, BNT (Boston naming test), fluidez verbal semántica (animales) y formal (palabras que comienzan con P), y la Torre de Londres (ToL, versión Drexel).	Entre 90 y 120 minutos

En España faltaban datos neuropsicológicos normativos que fueran válidos y apropiados para las personas mayores (García de la Rocha y Olazarán, 2003), por lo que se necesitaban estudios normativos (Artiola et al., 2000). De hecho, algunas pruebas solo tenían normas de español latinoamericano (p. ej., Token Test, Ardila et al., 1994), algunas no eran adecuadas para personas mayores (p. ej., Boston Naming Test, Quiñones-Ubeda et al., 2004) y, finalmente, muchas pruebas no

tenían normas publicadas (por ejemplo, Tower of London Test o Free and Cued Selective Reminding test).

Con el objetivo de intentar suplir dichas deficiencias, surge el proyecto Neuronorma (Peña-Casanova et al., 2009). Fue un estudio multicéntrico de normalización y validación de herramientas neurocognitivas y funcionales con correlación genética y de neuroimagen para la detección, diagnóstico y seguimiento del deterioro cognitivo en el envejecimiento y la demencia. El proyecto fue diseñado para recopilar información normativa y psicométrica de una muestra de personas mayores de 49 años con una serie de pruebas neuropsicológicas seleccionadas, pero de uso común, a lo que posteriormente se sumó el Proyecto Neuronorma-jóvenes para población entre 18 y 49 años (Peña-Casanova et al., 2012). El proyecto Neuronorma también incluía sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y EA con el propósito futuro de desarrollar normas diagnósticas y la definición de los perfiles neuropsicológicos de estos cuadros clínicos.

La batería Neuronorma incluye varias pruebas neuropsicológicas estandarizadas que examinan los principales dominios cognitivos y está disponible en varios países (Peña-Casanova et al., 2009). Posteriormente Matias-Guiu y colaboradores llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue validar la batería de evaluación cognitiva en una muestra de pacientes con EM y controles sanos, y encontrar los criterios más adecuados para definir deterioro cognitivo utilizando esta batería (Matias-Guiu et al., 2020b). Los test incluidos en la batería Neuronorma para la EM fueron los siguientes: SDMT, span verbal de dígitos directo e inverso; span visuoespacial (prueba de Corsi directo e inverso); TMT (Trail Making Test), ROCF (Rey-Osterrieth Complex Figure), JLO, FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test), prueba de interferencia de Stroop, BNT (Boston naming test), fluidez verbal semántica (animales) y formal (palabras que comienzan con P), y la Torre de Londres (ToL, versión Drexel). Esta batería proporciona así una evaluación neuropsicológica completa y validada en nuestro medio (Matias-Guiu et al., 2020b). Además, se ha demostrado que esta batería es más sensible en la detección de pacientes EM con deterioro cognitivo, en comparación con la BRB (Borkowski, Benton, y Spreen, 1967; Martín De la Hueriga, 2019).

No obstante, en términos generales, las pruebas descritas en líneas superiores han sido desarrolladas en países anglosajones y validadas en población no hispanohablante, a excepción de los proyectos BNB y Neuronorma en España. Duque y colaboradores, diseñaron y validaron la batería neuropsicológica breve (BNB) para población en España, compuesta por 5 pruebas neuropsicológicas (Duque et al., 2012). Esta herramienta se basa en la BRB-N, ampliamente utilizada en Estados Unidos y validada en países como Alemania (Scherer et al., 2004), Países Bajos (Boringa et al., 2012) y Brasil (Damasceno et al., 2018). En la misma línea, Matias-Guiu y colaboradores (Matias-Guiu et al., 2020b) publicaron más recientemente la batería Neuronorma en personas con EM en España. Otros autores

han realizado estudios con el objetivo de generalizar el uso de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCa) como instrumento de detección en pacientes con EM (Gómez-Moreno et al., 2020).

La escasez de herramientas de evaluación validadas y estandarizadas para la población hispanohablante es una de las mayores limitaciones que existen para la neuropsicología de estos países (Arango-Lasprilla et al., 2017). Por esta razón, en un estudio reciente, Rivera y colaboradores, proponen evaluar el perfil neuropsicológico de personas mexicanas con EM. Apuestan por el empleo de NormaLatina, una nueva batería para la evaluación cognitiva en América Latina, que permita diferenciar adecuadamente el rendimiento de pacientes con EM respecto a controles sanos (Rivera et al., 2022).

Este estudio supone una contribución importante para ampliar la capacidad de diagnosticar deficiencias cognitivas asociadas con la EM en países hispanohablantes. Sus resultados se suman así al estudio existente realizado en Argentina (Vanotti et al., 2016) así como a las herramientas disponibles para poblaciones españolas tales como la BRN-B (Duque et al., 2012) y Neuronorma (Matias-Guiu et al., 2020b).

Rivera y colaboradores concluyen que su estudio proporciona un apoyo convincente para el uso de la batería NormaLatina en la evaluación de pacientes con EM. Más allá de identificar secuelas cognitivas de la degeneración neuronal, sus resultados permiten, mediante un diagnóstico precoz de la afectación cognitiva, proporcionar un mayor acceso a terapias como la rehabilitación cognitiva con el fin de maximizar la independencia y participación comunitaria de las personas que viven con EM. Además, la brevedad y sencillez de esta batería la convierten en un elemento sumamente valioso como herramienta de diagnóstico dentro de entornos clínicos en México y Latinoamérica (Rivera et al., 2022).

Por otra parte, existe un interés creciente por las baterías de test computerizadas y autoadministradas. Presentan ciertas ventajas respecto a las pruebas que requieren examinador, entre las que destacan la reducción de costes, la mayor accesibilidad, precisión y capacidad para obtener algoritmos que interpreten el deterioro cognitivo de forma precisa. No obstante, las baterías computerizadas dejan de ser capaces de interpretar matices como el lenguaje expresivo. Además, no todos los pacientes presentan la capacidad de realizarlas correctamente (tipo de EM, discapacidad, edad avanzada, nivel de destreza en manejo de nuevas tecnologías) (Tombaugh et al., 2010).

### **Dominios cognitivos**

La figura 2. recoge los principales dominios cognitivos, así como los principales test disponibles para su evaluación.

Figura 2. Dominios cognitivos y pruebas que representan esos dominios

Dominios cognitivos	Atención y velocidad de procesamiento	Función ejecutiva	Lenguaje	Visuoespacial	Memoria
Habilidades específicas	Atención básica y sostenida, capacidad mental acelerada	Flexibilidad cognitiva, abstracción mental	Denominación visual de objetos, descripción auditiva, fluidez del habla	Visuoconstrucción, visuo percepción, estimación de ángulos, orientación espacial, razonamiento no verbal	Codificación, aprendizaje, recuerdo diferido
Ejemplos de test	SDMT (oral), test de Stroop, WAIS IV	Test de Stroop, WAIS IV, WCST	Test de fluencia y nominación RBANS, BNT, fluencia semántica	Copia de figura compleja de Rey ROCF, test de orientación lineal JLO, WAIS-IV,	FCSRT, CVLT-II, RCFT, ensayos de recuperación

ABREVIATURAS EMPLEADAS: SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), WCST (*Wisconsin Card Sort Test*), RBANS, (*Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status*), CVLT-II (*California Verbal Learning Test*), ROCF (*Rey-Osterrieth Complex Figure*), RCFT (*Rey-Osterrieth Complex Figure and Recognition Trial*).

Recientemente, Hancock y colaboradores (Hancock et al., 2022) proponen una caracterización del deterioro cognitivo presente en la EM. Mediante la aplicación de un algoritmo diagnóstico y neuropsicológico previamente validado, pretenden identificar distintos fenotipos cognitivos en la EM. Anteriormente se habían establecido sistemas de clasificación para identificar trastornos o fenotipos cognitivos en patologías como la epilepsia. De hecho, en 2020 representantes de la ILAE (*The International League Against Epilepsy*) y el INS (Instituto Nacional de Salud) se reunieron para desarrollar un sistema de clasificación común con criterios operativos que podrían ser aplicados internacionalmente (McDonald et al., 2022). En esta reunión, el Grupo de Trabajo de Neuropsicología de la ILAE y el Comité de Enlace Internacional del INS revisaron los sistemas de diagnóstico cognitivo existentes y crearon un grupo de trabajo, de alcance internacional. Gracias a los resultados recogidos en la literatura sobre deficiencias cognitivas en la epilepsia, junto con los resultados del consenso mencionado, se propuso un modelo o taxonomía de cinco dominios: IC-CODE (Clasificación Internacional de los Trastornos Cognitivos en Epilepsia). Este modelo IC-CODE cubrió así los dominios

cognitivos más afectados en el amplio espectro de adultos con epilepsias focales y generalizadas, incluyendo: memoria, función ejecutiva, habilidades visuoespaciales, atención y velocidad de procesamiento. La intención no era prescribir pruebas específicas, sino resaltar aquellas pruebas que evaluaban el ámbito cognitivo subyacente. Cada prueba fue entonces asignada a uno de los cinco dominios cognitivos basados en el grupo de trabajo del consenso. Sin embargo, el punto de corte óptimo para determinar la estabilidad diagnóstica en pacientes con deterioro cognitivo, no se había probado en epilepsia. De este modo, los miembros del grupo de trabajo compararon los resultados obtenidos utilizando los dos puntos de corte empleados en trabajos previos de fenotipado y diagnóstico clínico:  $\leq 1,0$  desviación estándar (SD) y  $\leq 1,5$  SD por debajo de la media normativa. La tasa de deterioro se calculó para cada prueba dividiendo el número de puntuaciones deterioradas entre el número total de puntuaciones para generar un porcentaje (McDonald et al., 2022).

El umbral  $\leq 1,5$  SD produjo los fenotipos cognitivos que más se aproximaban a la distribución de fenotipos derivados utilizando enfoques basados en datos. Estos resultados sugieren que el enfoque de diagnóstico armonizado IC-CODE puede ser exitosamente aplicado en centros internacionales para caracterizar de forma estable y reproducible los fenotipos cognitivos a pesar de las diferencias en las muestras.

A la luz de dichos resultados y partiendo del enfoque del IC-CODE, Hancock y colaboradores (Hancock et al., 2022) buscaron caracterizar la taxonomía de los estados cognitivos en EM mediante el IC-CoDiMS (Clasificación Internacional de Trastornos Cognitivos en la EM). A tal efecto, llevaron a cabo un estudio a gran escala con una amplia cohorte multinacional compuesta por tres muestras independientes. Este estudio de cohortes retrospectivo con 1281 pacientes con EM usó datos de estudios/registros existentes aprobados en tres centros de EM diferentes: el Centro de EM de la Facultad de Medicina de la Universidad de Wisconsin en Madison, Wisconsin.; el Centro Mellen para EM en Cleveland Clinic en Cleveland, Ohio, y el Departamento de Neurología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Todos los participantes tenían un diagnóstico confirmado de EM de acuerdo con los Criterios de McDonald y completaron evaluaciones neuropsicológicas integrales como parte del estudio de rutina.

De este modo, Hancock y su equipo, establecieron el deterioro cognitivo en la EM usando como puntos de corte  $\leq 1,0$  SD y  $\leq 1,5$  SD. Usando un punto de corte de  $\leq 1,0$  SD, el 48,7% de la muestra tenía la cognición intacta, el 21,6% tenía un solo dominio deteriorado, el 14,3% tenía deterioro de dos dominios, y el 15,4% presentaba deterioro multidominio. La mayor parte de las deficiencias unidominio estaban en atención/velocidad de procesamiento (42,2%) y función ejecutiva (27,8%). El deterioro de los dos dominios más común ocurría en la atención/velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (59,0%), seguido de memoria y atención/velocidad de procesamiento (11,5%).

Utilizando el punto de corte de  $\leq 1,5$  SD, se observó un patrón similar. Aquí, el 72,9% de la muestra estaba cognitivamente intacta, el 14,0% mostró deterioro de un solo dominio, el 14,3% de dos dominios y el 15,4% deterioro multidominio. Las deficiencias de un solo dominio más comunes estaban en atención/velocidad de procesamiento (52,2%) y función ejecutiva (25,3%). El bidominio más común ocurrió en atención/velocidad de procesamiento y función ejecutiva (58,3%), seguido de memoria y atención/velocidad de procesamiento (17,5%).

Este estudio adaptó así una taxonomía existente de fenotipos en enfermedades neurológicas (IC-CoDE) y lo aplicó a una gran muestra, proporcionando una perspectiva novedosa con varias ventajas en comparación con el trabajo existente en EM. Este estudio involucró una estructura de cinco dominios de cognición considerando deterioro, la afectación de dos pruebas dentro de un mismo dominio.

Este trabajo ha permitido dicotomizar el deterioro cognitivo como presente vs. ausente, algo que puede ser útil y apropiado en algunas situaciones, pero que carece de matices (como identificar un patrón o áreas específicas de déficit) y una apreciación del continuum que supone la cognición. El examen de los fenotipos cognitivos en dos niveles con diferentes umbrales de deterioro también permite un examen de la consistencia del patrón de deterioro cognitivo.

A su vez, este estudio también proporciona evidencia de la reproducibilidad de estos fenotipos en los centros que utilizan pruebas neuropsicológicas diversas y con cohortes que varían en importantes características demográficas, proporcionando apoyo para el objetivo final de tener un modelo aplicable en todos o casi todos los centros.

Los hallazgos del estudio de Hancock y colaboradores, ilustran cuán crítico puede ser el umbral de definición de deterioro cognitivo. Cambiando el punto de corte de deterioro por  $\leq 1,5$  SD se alteró significativamente la proporción de individuos considerados intactos según los criterios establecidos. Aunque el umbral con límite superior arrojó los hallazgos más consistentes a través de los centros de este estudio, el uso de un punto de corte más alto puede ser limitante ya que identifica a la gran mayoría de pacientes con EM como cognitivamente intactos, lo que contrasta marcadamente con los hallazgos en estudios previos. Se abre por lo tanto un campo de investigación para encontrar un punto de corte que proporcione una sensibilidad óptima sin sobrestimar o subestimar el deterioro cognitivo de cada individuo.

Este estudio también ofrece datos para apoyar el uso de un enfoque que se puede aplicar tanto en clínica como en entornos de investigación, en contraste con fenotipos empíricamente derivados que son difíciles de aplicar en el ámbito clínico. El fenotipado cognitivo tiene el potencial de proporcionar un mayor reporte de deterioro cognitivo en pacientes con EM. A título de ejemplo, Hancock y

colaboradores señalan que, aunque la velocidad de procesamiento fue el dominio afectado con mayor frecuencia en la muestra del estudio, se conservó en una gran proporción de personas con discapacidad en ambos puntos de corte de gravedad (58% de aquellos con deterioro de un solo dominio en  $\leq 1$  SD, 48% de aquellos con deterioro de un solo dominio en  $\leq 1.5$  SD). Esto tiene implicaciones importantes para la detección habitual del deterioro cognitivo ya que ciertas personas afectadas podrían pasarse por alto dado que el uso del SDMT ha sido la recomendación estándar.

Los fenotipos también pueden proporcionar una vía para el desarrollo de intervenciones más individualizadas y tratamientos para abordar el deterioro cognitivo en EM identificando candidatos ideales para tratamientos experimentales y monitorizando más sistemáticamente el cambio. Dado que el deterioro cognitivo a menudo cambia a lo largo de la enfermedad, independientemente de las exacerbaciones clínicamente identificadas o cambios en los síntomas físicos, los fenotipos cognitivos ofrecen el potencial para informar acerca de las decisiones con respecto al manejo y las necesidades de las terapias modificadoras de la enfermedad. Finalmente, el trabajo de Hancock y colaboradores concluye que los fenotipos cognitivos también pueden aumentar el potencial para identificar correlaciones significativas con biomarcadores clínicos que permitieran una mayor caracterización de los déficits, con la esperanza de conducir a más intervenciones o tratamientos dirigidos.

### ***1.2.3 Fisiopatología de las Alteraciones Cognitivas en EM***

La presencia y evolución de la afectación cognitiva es muy heterogénea entre los individuos con EM. Existe una relación entre los datos de RM y la cognición en la EM. Sin embargo, el deterioro cognitivo sólo puede explicarse en parte por la presencia de lesiones en la RM (Benedict et al., 2010). Influyen además otros factores, tales como la reserva cognitiva, que podrían explicar la discrepancia entre la RM y el grado de afectación cognitiva. La reserva cognitiva describe la capacidad de adaptar la actividad cognitiva a pesar del daño cerebral (Stern, 2002) y puede medirse con pruebas específicas tales como el Cuestionario del Índice de Reserva Cognitiva (Nucci, Mapelli, y Mondini, 2012). Benedict y colaboradores afirman que la reserva cognitiva elevada premórbida permite mantener una conectividad funcional cerebral a pesar de la atrofia en sustancia gris (Benedict et al., 2010). Además, permite atenuar el daño provocado por la disrupción de los tractos de sustancia blanca (Fuchs et al., 2019). La vulnerabilidad para desarrollar deterioro cognitivo en pacientes con EM es mayor cuando presentan una carga lesional alta y atrofia cerebral en la RM inicial combinada con puntuaciones bajas en la prueba de la reserva cognitiva y las pruebas neuropsicológicas realizadas en etapas iniciales de la enfermedad (Sumowski et al., 2018).

La cognición no siempre se correlaciona con la puntuación de la escala EDSS. Se puede encontrar alterada en la EM temprana (Glanz et al., 2007; Labiano-Fontcuberta et al., 2016) y también en las formas asintomáticas de la EM, como el Síndrome Radiológico Aislado (RIS) (Benedict et al., 2006; Deloire et al., 2006; Labiano-Fontcuberta et al., 2016; Benito-León et al., 2023). La presencia de deterioro cognitivo en el momento del diagnóstico de la EM se considera un marcador pronóstico de mala evolución (Glanz et al., 2007; Zipoli et al., 2010). La detección precoz del deterioro cognitivo es de suma importancia para asegurar una correcta adaptación social y laboral del paciente, e implementar estrategias específicas de rehabilitación cognitiva (Kalb et al., 2018).

Si bien es cierto que la fisiopatología exacta del deterioro cognitivo en la EM se desconoce, prevalece la hipótesis del "síndrome de desconexión" por el cual, debido al daño axonal, neuronal y a la desmielinización característica, fracasan los mecanismos de transmisión y almacenamiento de la información. Se habla de una organización vertical del funcionamiento cortical afectada por el daño de estructuras cortico-subcorticales en estos pacientes (Geurts et al., 2005; Rimkus, Steenwijk, y Barkhof, 2016).

Aunque se han intentado identificar déficits cognitivos concretos asociados al daño en determinadas estructuras, las conclusiones aún son escasas. Parece que prevalece la idea de una visión holística con afectación de circuitos neuronales, y disfunción cortical debida a una (mal)adaptación. Los daños patológicos macro y microscópicos a nivel global son más relevantes que la localización cerebral relacionada, para definir los déficits de áreas corticales seleccionadas. Rimkus y colaboradores hablan de "conjuntos múltiples de regiones de sustancia gris conectadas por circuitos de haces de sustancia blanca" (Rimkus, Steenwijk, y Barkhof, 2016). Filippi y colegas, demostraron que, con la progresión de la patología, las anomalías de la sustancia blanca evolucionan desde cambios focales hacia un daño más difuso y sutil (Filippi et al., 2010). Estos cambios van a su vez asociándose con un elevado aumento en la extensión de la desmielinización y atrofia en la sustancia gris. Desde que las anomalías en la corteza de la sustancia gris se han correlacionado tanto con el déficit cognitivo como con la discapacidad física, es necesario llegar a una mejor estimación de la cantidad de lesiones en sustancia gris (Geurts et al., 2005).

La evaluación de la atrofia de sustancia gris puede ayudar a diferenciar pacientes cognitivamente preservados de sanos (María Pia Amato, Zipoli, y Portaccio, 2006; Benedict et al., 2006; Calabrese et al., 2012; 2015). De hecho, la atrofia y lesiones corticales son los principales predictores de disfunción cognitiva en pacientes con EM (Calabrese et al., 2009). Concretamente las lesiones yuxtacorticales y en regiones asociativas son las de mayor impacto en el funcionamiento neuropsicológico (Lazeron et al., 2005).

Sin embargo, difícilmente puede establecerse la atrofia cortical como un mecanismo único, específico y primario causante del deterioro cognitivo en la EM. La pérdida neuronal no tiene porqué responder a un daño local, sino que puede ser consecuencia de un daño axonal retrógrado debido a lesiones distantes en sustancia blanca (Magliozzi, Reynolds, y Calabrese, 2018).

Los modelos y paradigmas tradicionales en los cuales se postula que las regiones cerebrales actúan como sectores independientes para funciones cerebrales concretas quedan por lo tanto puestos en duda (Rimkus, Steenwijk, y Barkhof, 2016). La evidencia actual considera que tratar de segregar regiones cerebrales en módulos altamente especializados, es una visión simplista y con limitaciones. Los paradigmas más novedosos en las neurociencias cognitivas abogan por interacciones cruzadas en las cuales áreas cerebrales trabajan de forma conjunta en circuitos de mayor escala (Bressler y Menon, 2010).

#### ***1.2.4 Aportación de la Neuroimagen a la Fisiopatología***

El deterioro cognitivo en pacientes con EM constituye una comorbilidad a menudo poco preguntada en la consulta, poco estudiada con las baterías de pruebas rutinarias, poco conocida y comprendida. Puede ocurrir incluso en fases preclínicas y llegar a predecir una mala evolución posterior. Paradójicamente, una escasa afectación física puede ir unida con un deterioro cognitivo grave. La neurodegeneración y atrofia pueden ser subclínicas, pero ser ya evidentes a nivel radiológico. Por todo ello el diagnóstico precoz es de vital importancia. La RM craneal es la herramienta paraclínica más empleada para evaluar la fisiopatología de la EM in vivo y para monitorizar su evolución (Benedict y Fuchs, 2012). Los avances y nuevas técnicas en RM han permitido una mejor comprensión de cómo el daño cerebral detectado mediante test neuropsicológicos se relaciona con las distintas formas de patología cerebral en la EM. La carga lesional está poco relacionada con el deterioro cognitivo. Más que una relación clara entre localizaciones específicas y un daño concreto, con deterioro cognitivo asociado, prevalece la idea de una correlación entre la carga global y la distribución macro y microscópica (Bakshi et al., 2008). El deterioro cognitivo está más relacionado con un daño difuso más que con un área cerebral concreta. Se requiere por lo tanto de una visión más holística de las redes cerebrales y la mala adaptación vista en EM con deterioro cognitivo (Filippi et al., 2010).

La RM se presenta como la principal herramienta diagnóstica tanto para el diagnóstico inicial de la EM como para el seguimiento y control del deterioro cognitivo asociado. El protocolo básico de RM incluye las siguientes secuencias:

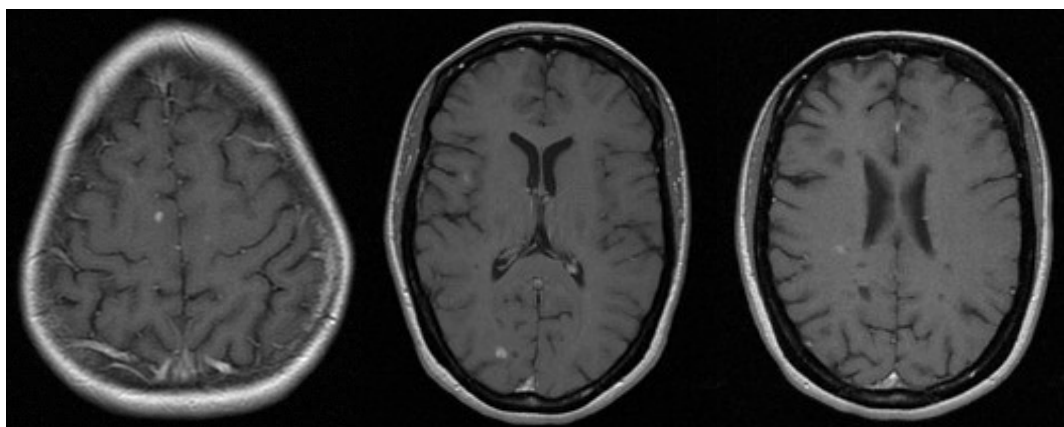
### Técnicas convencionales de RM

- Secuencia T1 con contraste

La secuencia T1 se caracteriza por un intenso brillo de la grasa, la sangre subaguda y el contraste paramagnético, siendo la secuencia utilizada para valorar captaciones de contraste (Rodas Ocampo et al., 2018; Zafra et al., 2022).

Permite identificar las lesiones con actividad inflamatoria (Miller et al., 1988) gracias al realce (hiperseñal) que muestran de forma precoz las lesiones desmielinizantes con una duración media de 3 semanas (Masdeu et al., 2000). Un realce en anillo incompleto es un signo muy específico de lesiones desmielinizantes, siendo además de gran ayuda para diferenciar lesiones desmielinizantes pseudotumorales de lesiones tumorales o infecciosas. Aunque no todas las lesiones que realzan en T1 están relacionadas con la EM (Liu et al., 2016).

**Figura 3. RM cerebral, secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste (Imágenes tomadas del Hospital Clínico San Carlos, Madrid)**



Las secuencias T1 con contraste se emplean en el diagnóstico inicial de la enfermedad para demostrar diseminación tanto espacial como temporal de las lesiones desmielinizantes (McDonald et al., 2001), así como en los estudios de seguimiento para evaluar el grado de progresión lesional y actividad inflamatoria (Kappos et al., 2006). En ocasiones este realce puede reaparecer en la periferia de lesiones crónicas reactivadas. La figura 3. muestra lesiones con actividad inflamatoria.

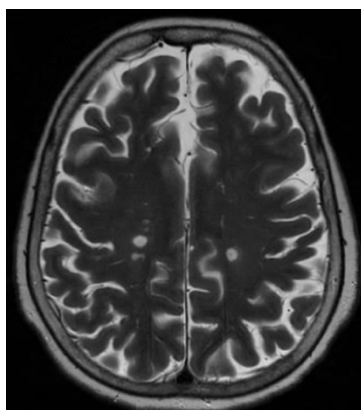
- Secuencia T2

En esta secuencia brillan los líquidos, orgánicos y patológicos. En el caso de la EM la secuencia T2 es especialmente útil para la detección de nuevas lesiones. Si bien las lesiones activas habitualmente se

identifican como lesiones que realzan con el contraste, también se pueden visualizar como lesiones nuevas o que han aumentado de tamaño en las secuencias T2. La utilización combinada de estas dos secuencias (T1 con contraste y T2) incrementa hasta en un 10-15% la detección visual de lesiones activas en relación con la utilización aislada de las secuencias T1 con contraste (Miller et al., 1993).

Es recomendable adoptar una actitud general conservadora en el diagnóstico de lesiones activas en T2 (Figura 4) para reducir el índice de falsos positivos (Tan et al., 2002). En términos generales no deben considerarse relevantes pequeños focos de hiperseñal (< 3 mm) ni áreas con una tenue hiperseñal. La intensidad de señal de una lesión potencialmente activa debe ser sustancialmente mayor que la de la sustancia gris adyacente obtenida en secuencia T2 (Zafra et al., 2022).

**Figura 4. RM cerebral. Lesiones activas en T2 (Imágenes tomadas del Hospital Clínico San Carlos, Madrid)**



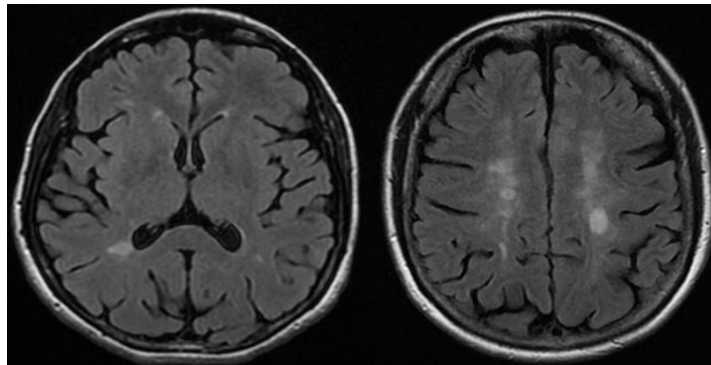
Por su parte, los agujeros negros requieren una mención especial. Se trata de lesiones hipointensas en T1 (en relación con la sustancia gris normal) con una persistencia de al menos 6 meses y siempre asociadas con un área de hiperseñal en T2 (Gass et al., 1998). Los agujeros negros son irreversibles y su número o volumen se han relacionado con el grado de discapacidad, siendo un marcador fiable de progresión de la neurodegeneración.

- Secuencia FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

Se conoce como FLAIR una secuencia potenciada en T2 en la que se elimina la señal del LCR, pero no la señal proveniente de lesiones patológicas que suelen presentar aumento en su contenido de agua o edema. El paciente de la figura 5 presenta lesiones características: ovoideas, en región periventricular y con su eje mayor perpendicular a las paredes ventriculares. Las alteraciones patológicas tales como las placas características de EM se observan hiperintensas por lo que es útil en

su identificación. Además, la secuencia FLAIR se encuentra incluida en el protocolo de rutina de la EM ya que puede usarse tanto con imágenes tridimensionales (3D FLAIR) como bidimensionales (2D FLAIR).

**Figura 5. Secuencia FLAIR en un paciente con EM (imágenes tomadas del Hospital Clínico San Carlos, Madrid)**



### Técnicas avanzadas de RM

- Secuencia DIR (doble inversión-recuperación)

Las técnicas tradicionales que valoran la carga lesional global no son óptimas para describir los cambios cognitivos (Bonnier et al., 2014). Los esfuerzos se dirigen así en emplear nuevas técnicas de imagen centradas en cambios de la sustancia gris y núcleos profundos o en detectar lesiones corticales (Koenig et al., 2014). Las secuencias de RM de doble inversión-recuperación (DIR) o MPRAGE (eco de gradiente de adquisición rápida con magnetización previa), entre otras, permiten una mejor visualización de las lesiones corticales de EM (Geurts et al., 2005).

El límite anatómico exacto entre la corteza y la sustancia blanca subcortical puede ser difícil de determinar en la imagen obtenida en FLAIR ya que no permite juzgar si las lesiones son yuxtacorticales, mixtas de sustancia blanca y sustancia gris o intracorticales (Tan et al., 2002). Con una secuencia DIR, los tiempos de inversión se pueden seleccionar de modo que se logre la supresión de las señales tanto de la sustancia blanca como del LCR, consiguiéndose así imágenes con una mejor delimitación de la sustancia gris.

- **Secuencia MPAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echoes)**

A partir de una secuencia ponderada en T1, la técnica MPAGE permite obtener mapas T1 mejorados, minimizando artefactos e incrementando el contraste entre tejidos para conseguir una mejor segmentación (Gracien et al., 2019).

En el protocolo de diagnóstico para la EM, la secuencia 3D T1 MPAGE permite detectar pequeñas lesiones encefálicas al proporcionar una alta resolución espacial con cortes de 1mm de grosor. Es especialmente útil para estudiar el tipo de realce de las placas activas (Komada et al., 2008).

- **MTR (Transferencia de magnetización)**

Esta técnica de RM permite obtener datos cuantitativos, a partir de la relación de transferencia de magnetización, que valora el intercambio entre moléculas y que mide de forma indirecta el grado de mielinización tanto de las placas desmielinizantes macroscópicas como de la sustancia blanca de apariencia normal (Horsfield et al., 2005; Chen et al., 2008).

Algunos estudios han demostrado que los valores de MTR varían con la evolución de las placas desmielinizantes, y esta variación se explica por la progresión en el grado de desmielinización (disminución de los valores de MTR) o por el desarrollo de remielinización (incremento de los valores de MTR) (Chen et al., 2008; Giacomini et al., 2009). Sin embargo, su utilización en los estudios de RM diagnósticos y de seguimiento individual en pacientes con EM no está justificado, ya que no ha demostrado valor diagnóstico ni pronóstico (Bakshi et al., 2005; Zivadinov et al., 2008).

- **Volumen cerebral**

La neurodegeneración característica de la EM puede ser medida a través de los volúmenes cerebrales totales, el grado de atrofia de la sustancia gris cortical y profunda y de estructuras más profundas y concretas tales como el hipocampo (Jakimovski et al., 2020) o los núcleos del tálamo, caudado y globo pálido. Precisamente el hipocampo ha cobrado cada vez más relevancia, estando implicado en la memoria episódica, característicamente afectada en el deterioro cognitivo de pacientes con EM. Koenig concluye que existe relación entre la afectación de la memoria episódica y el volumen del hipocampo izquierdo, y que la atención y velocidad de procesamiento se ven reflejadas en el hipocampo de forma bilateral (Syc et al., 2013; Koenig et al., 2014). A partir de secuencias T1 se aplican programas de segmentación automática regional cerebral que permiten obtener un análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris y de la sustancia blanca. Sin embargo, el análisis del volumen

cerebral no ha demostrado tener suficiente valor diagnóstico ni pronóstico (Zidadinov et al., 2008; Delouche et al., 2016) por lo que no se emplea de forma rutinaria.

- **VBM (Morfometría basada en vóxeles)**

Se ha intentado establecer una asociación entre el rendimiento en test neuropsicológicos y el grado de afectación en sustancia gris (Matias-Guiu et al., 2018). La técnica de morfometría basada en vóxeles ha sido validada para estudiar la relación entre funciones cognitivas y regiones cerebrales. Implica una comparación por vóxeles de la concentración local de materia gris entre dos grupos de sujetos mediante la normalización espacial de imágenes de alta resolución de todos los sujetos del estudio en el mismo espacio estereotáctico. De este modo, se realizan pruebas estadísticas paramétricas por vóxel que comparan las imágenes de los dos grupos. Matias-Guiu y colaboradores, en su estudio, proporcionan datos valiosos sobre la base cortical y subcortical de la función cognitiva en la EM. Concluyen que las pruebas neuropsicológicas que evalúan principalmente la atención y la función ejecutiva muestran una asociación más fuerte con el volumen del núcleo caudado, mientras que las pruebas que evalúan principalmente la memoria se correlacionan con el tálamo. Otras regiones relevantes como el cíngulo posterior/precúneo, se asocian con tareas de atención, y varias regiones frontales, se correlacionan con la planificación y el funcionamiento ejecutivo de orden superior.

### **Secuencias funcionales**

Las secuencias funcionales de RM (imágenes de difusión DWI, tensor de difusión DTI, espectroscopía SRM y perfusión PRM) son herramientas que al sumarse con la RM convencional permiten una mayor capacidad diagnóstica elevando sensibilidad y especificidad para cada entidad patológica.

- **DWI (imágenes de difusión)**

Las secuencias de difusión de RM son secuencias en las que el contraste de las imágenes se caracteriza por depender del movimiento molecular aleatorio del agua denominado movimiento browniano (Delouche et al., 2016).

La secuencia de difusión por RM puede utilizarse de forma complementaria a las secuencias convencionales en los estudios diagnósticos con el objeto de caracterizar lesiones desmielinizantes focales en cuyo diagnóstico diferencial se incluyen lesiones de naturaleza vascular aguda o infecciosa (abscesos).

- DTI (tensor de difusión)

Las secuencias de difusión de RM son secuencias en las que el contraste de las imágenes se caracteriza por depender del movimiento molecular aleatorio del agua denominado movimiento browniano (Delouche et al., 2016).

La secuencia de difusión por RM puede utilizarse de forma complementaria a las secuencias convencionales en los estudios diagnósticos con el objeto de caracterizar lesiones desmielinizantes focales en cuyo diagnóstico diferencial se incluyen lesiones de naturaleza vascular aguda o infecciosa (abscesos).

- MRS (espectroscopía por resonancia magnética)

La aprobación de la espectroscopía por resonancia magnética (MRS) por la FDA en 1995, supuso el nacimiento de una nueva era en la neurorradiología (Cousing et al., 1995). La MRS se presenta como un método no invasivo que provee información metabólica del parénquima cerebral (Chanraud et al., 2010), siendo capaz de caracterizar el tejido a nivel bioquímico. En el caso de la EM, ofrece una estimación acerca de los metabolitos liberados en el SNC y que reflejan la pérdida axonal (Solanky et al., 2020). De esta forma, permite la detección precoz de anomalías que aún son invisibles en la RM convencional, debido a que las alteraciones metabólicas con frecuencia preceden a los cambios estructurales.

- Tractografía

La RM difusión también permite obtener mapas axonales (tractografía) que ofrecen información sobre la organización de las conexiones corticales y de sus proyecciones en la sustancia blanca (Mainero et al., 2004). Esta técnica ofrece una visualización de los tractos de sustancia blanca tanto medulares como cerebrales y es capaz de objetivar alteraciones en su integridad no detectables con secuencias convencionales. Su utilidad actual se limita esencialmente a estudios de investigación.

- RMf (RM funcional)

Mainero y colaboradores proponen el empleo de la RM funcional (Mainero et al., 2004). En estado de reposo analiza la conectividad funcional y permite además definir el rol de la reorganización cerebral que se desarrolla para limitar el impacto cognitivo debido al daño provocado por la EM. La plasticidad

en EM ocurre a nivel intracelular mediante la inserción de canales de sodio en segmentos desmielinizados de los axones. A mayor escala permite reclutar vías paralelas y circuitos “latentes” para suplir las funciones perdidas. Así, los pacientes con EM en fases iniciales del deterioro cognitivo presentan una hiperactivación de áreas cerebrales seleccionadas para suplir a las dañadas (Roca et al., 2010). La interpretación de estos cambios en la RMf junto con los resultados obtenidos en los test neuropsicológicos, deben ser interpretados con cautela y por profesionales expertos (Tecchio et al., 2008).

Las figuras 6, 7 y 8 resumen las principales técnicas de RM útiles en el diagnóstico de EM.

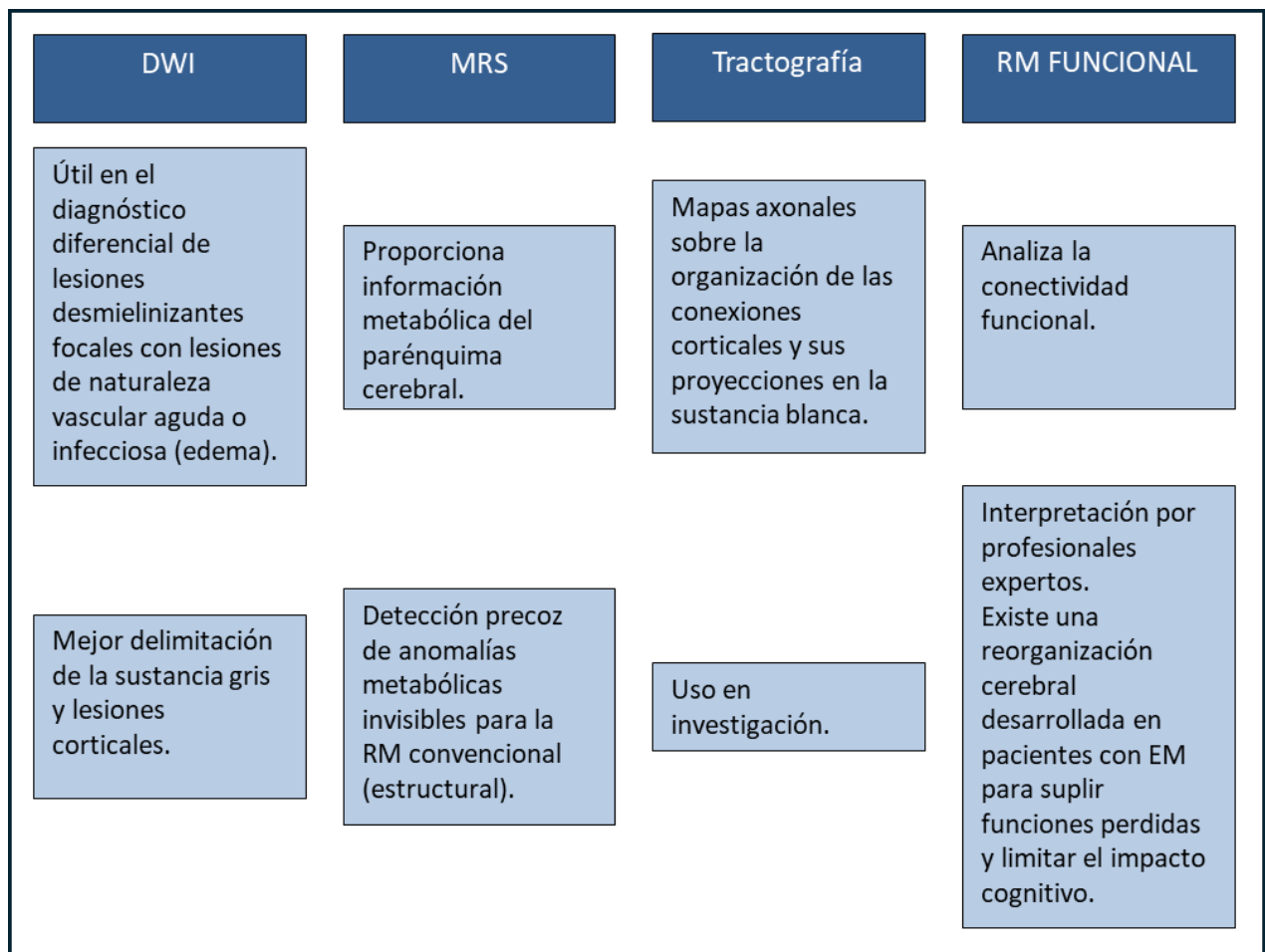
**Figura 6. Técnicas de RM convencionales**

T1 con contraste	T2	FLAIR
Realza la grasa y el contraste paramagnético.	Brillan líquidos orgánicos y patológicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperseñal de áreas con aumento del contenido en agua.</li> <li>• T2 con supresión de LCR</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifica lesiones con actividad inflamatoria aguda (&lt; 3 semanas).</li> <li>• Diagnóstico de diseminación temporal y espacial.</li> <li>• Realce en anillo incompleto: muy específico de lesiones desmielinizantes.</li> </ul>	-Detección de nuevas lesiones: áreas de intensidad de señal sustancialmente mayor que la sustancia gris adyacente.	Detección de placas características de EM: hiperintensas.

Figura 7. Técnicas de RM avanzadas

DIR	MPRAGE	DTI	VOLUMEN CEREBRAL
Supresión de las señales de la sustancia blanca y del LCR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mapas T1 mejorados.</li> <li>• Alta resolución espacial.</li> </ul>	Analiza la integridad de las fibras axonales y medulares.	Medición de volúmenes cerebrales totales, grado de atrofia de sustancia gris cortical y profunda y de estructuras más profundas.
Mejor delimitación de la sustancia gris y lesiones corticales.	Detección de pequeñas lesiones encefálicas.	Detección precoz de cambios sutiles en sustancia blanca de apariencia normal: inflamación y neurodegeneración.	Escaso valor diagnóstico y pronóstico.

Figura 8. Técnicas de RM funcionales



### 1.2.5 Tratamiento de las Alteraciones Cognitivas en EM

#### Rehabilitación cognitiva

Para el tratamiento sintomático de la afectación cognitiva existen alternativas farmacológicas y no farmacológicas. En referencia a estas últimas, se incluye la rehabilitación cognitiva como una intervención diseñada para potenciar las funciones cognitivas y así mejorar/preservar la funcionalidad. La rehabilitación cognitiva incluye enfoques restaurativos que intentan restaurar la función cognitiva deteriorada (a menudo a través de programas intensivos de entrenamiento cognitivo), o estrategias compensatorias, que aprovechan las funciones cognitivas residuales o preservadas. Alguna evidencia apoya la efectividad de la rehabilitación cognitiva en la memoria y en la calidad de vida. En efecto, un estudio llevado a cabo por la Universidad de Deusto, presenta el

programa REHACOP (Gómez-Gastiasoro et al., 2019). Inicialmente diseñado para pacientes con Esquizofrenia pero que, tras comprobar sus beneficios, se ha extendido su uso a pacientes con EM y EA (Ojeda et al., 2012). Se trata de un programa centrado en tres pilares: recuperar las funciones perdidas pero recuperables, suplir las funciones perdidas no recuperables y optimizar las funciones residuales. Mediante sesiones de 60 minutos durante 13 semanas se pretenden favorecer los mecanismos de plasticidad cerebral consiguiendo mejoras sobre todo a nivel funcional, con efecto mantenido a largo plazo. Sin embargo, existen limitaciones para la generalización de los resultados en este ámbito debido a la heterogeneidad de los diseños de los programas de rehabilitación y de los métodos de evaluación (Rosti-Otajärvi y Hämäläinen, 2014). Vilou y colaboradores llevaron a cabo un estudio exploratorio con 47 pacientes con EMRR que fueron asignados aleatoriamente a una intervención de rehabilitación cognitiva personalizada de 6 semanas utilizando la plataforma basada en la web BrainHQ™ o a una condición de grupo de control. La intervención de rehabilitación cognitiva consistió en dos sesiones de 40 minutos por semana. Todos los pacientes fueron evaluados con la batería BICAMS, el Stroop Color-Word Test y el trail-making test, mientras que el cuestionario Beck Depression Inventory - Fast Screen se utilizó como medida del estado de ánimo. Los autores concluyen que se observó una mejora estadísticamente significativa del grupo que recibió tratamiento principalmente en medidas de memoria episódica verbal y no verbal y, en menor medida, en velocidad de lectura, atención selectiva/inhibición de respuesta y atención visual. Este estudio exploratorio proporciona evidencia de que, al menos a corto plazo, la rehabilitación cognitiva puede mejorar el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM (Glanz et al., 2007; Zipoli et al., 2010).

Por otro lado, Feinstein y colaboradores proponen el estudio COGEX (Feinstein et al., 2020). Se trata de un estudio multicéntrico y multinacional, con 360 pacientes EMPP y EMSP asignados aleatoriamente a 3 grupos de intervención: rehabilitación cognitiva + ejercicio físico aeróbico; rehabilitación cognitiva simulada + ejercicio físico aeróbico; rehabilitación cognitiva + ejercicio físico simulado. Los pacientes así distribuidos recibieron sesiones de rehabilitación cognitiva 2 veces por semana durante 12 semanas. Cada sesión fue programada para 45 minutos y se basó en el programa computarizado RehaCom (Grupo de Evaluación Clínica de Pearson, Bloomington, MA, EE. UU.), sistema de software para la rehabilitación cognitiva asistida por ordenador. Compuesto de 29 módulos de terapia y autoadaptable, permite aumentar o disminuir el nivel de dificultad en función del rendimiento de cada participante.

Ya se había demostrado previamente que el programa RehaCom tenía efectos positivos en la velocidad de procesamiento en personas con EMRR (Campbell et al., 2016; Messinis et al., 2017). La rehabilitación cognitiva simulada, a su vez, consistía en una capacitación en Internet, comenzando con tareas básicas como aprender a usar un ordenador e internet para buscar información. Cada sesión

también fue programada para 45 min y fue diseñada para coincidir con la rehabilitación cognitiva en contacto social y con el ordenador e internet. Anteriormente se había validado qué procedimientos de entrenamiento similares no afectaban a la capacidad cognitiva en una muestra de envejecimiento normal (Edwards et al., 2005). Varios autores han utilizado la RM funcional durante tareas activas o en reposo para evaluar los efectos de la rehabilitación motora (Sandroff et al., 2018) y cognitiva (Bonavita et al., 2015; Benedict et al., 2017) en pacientes con EM. Todos estos estudios han demostrado que la modulación de la función en las regiones del cerebro tiene un papel crucial en la función entrenada que ocurre en la EM después de la rehabilitación y está asociada con la mejoría clínica. Aún no se sabe si tales cambios son posibles en personas con EMPP y EMSP. Por lo tanto, Feinstein y colaboradores concluyen que su estudio tiene el potencial de abordar la escasez de datos en esta población y arrojar luz sobre el grado en que se retiene la plasticidad neural en el contexto de un curso progresivo de la enfermedad. Este ensayo representa uno de los mayores estudios combinados de rehabilitación cognitiva y ejercicio físico, y está centrado esencialmente en las formas progresivas de EM.

Un metaanálisis de 20 ensayos controlados aleatorizados sobre rehabilitación cognitiva encontró un tamaño del efecto moderado entre los pacientes tratados (Lampit, 2019). Entre los programas informáticos disponibles, RehaCom fue el más investigado en la EM, con mejoras en la atención, la velocidad de procesamiento de la información, la memoria y la función ejecutiva (Portaccio y Amato, 2022).

En cuanto a los enfoques compensatorios basados en estrategias, la evidencia más fuerte surgió en la rehabilitación del deterioro de la memoria a través de la Técnica Memorística de la Historia Modificada. Esta técnica, considerada de alta eficacia, entrena a los pacientes para usar el contexto y las imágenes como estrategias para mejorar la adquisición y retención de la información (Zarotti et al., 2022). En conjunto, todo ello sugiere que la identificación de los déficits cognitivos y su adecuada caracterización es también relevante para seleccionar pacientes candidatos a rehabilitación cognitiva y para el diseño de las terapias de intervención.

### **Fármacos modificadores de la enfermedad**

A pesar de la alta prevalencia y el profundo impacto en la vida de los pacientes, no existen medicamentos aprobados para el tratamiento del deterioro cognitivo en la EM. Teniendo en cuenta las hipótesis fisiopatológicas discutidas anteriormente, en principio, los FME deberían mejorar la cognición además de los resultados tradicionales de tasa de recaída y progresión de la discapacidad. Hasta la fecha, la evidencia recoge que algunos de ellos parecen tener una influencia favorable en la función cognitiva, ya que reducen la acumulación de daño neuronal irreversible, el grado de atrofia

cerebral y la actividad inflamatoria en los pacientes con EM (Rot y Mesec, 2006). Tanto con el Interferón beta-1b (Jacobs et al., 1981; Wiendl y Meuth, 2015; Zettl et al., 2018; Wei et al., 2021) como con el beta-1a (L. D. Jacobs et al., 1996; 2000; Panitch et al., 2002; Ludwig Kappos et al., 2008; Cohan et al., 2021; van Ballegooijen et al., 2022; Foley et al., 2022) se han observado efectos preventivos en la función cognitiva. El beneficio con Natalizumab parece ser debido a la disminución de la atrofia cerebral (Polman et al., 2006; Rudick et al., 2006; Pape et al., 2022), mientras que la discontinuación del tratamiento puede suponer un empeoramiento de las funciones cognitivas. A su vez, Fingolimod parece presentar efectos similares al interferón beta-1b y al natalizumab (Cohen et al., 2012; Calabresi et al., 2014; Morrow et al., 2022; Papeix et al., 2022). En cuanto a Alemtuzumab podría mejorar la velocidad de procesamiento de la información (Coles et al., 2012; Cohen, Coles, et al., 2012; Riepl et al., 2018; Bónitto, Ayala, y Botero, 2022). Recientemente, una revisión sistemática y un metaanálisis que recopiló datos de 55 cohortes de 44 estudios, volvían a afirmar que existía un efecto beneficioso general de los FME sobre la cognición, aunque el tamaño del efecto fue de pequeño a moderado y la calidad de la investigación fue baja para la mayoría de los estudios (Chen et al., 2020; Landmeyer et al., 2020). Resaltaba la actual evidencia del efecto beneficioso de los FME de alta eficacia en la cognición, tales como los moduladores de esfingosina-1-fosfato (Cree et al., 2016; DeLuca et al., 2021).

### **Tratamiento farmacológico sintomático**

En cuanto al tratamiento farmacológico sintomático, fármacos como el modafinilo, el donepezilo, el sulfato de L-anfetamina y la memantina han mostrado efectos contradictorios sobre el deterioro cognitivo relacionado con la EM (Lovera et al., 2010; He et al., 2013; Sandroff et al., 2018). De hecho, algunos estudios sugieren que la memantina podría incluso empeorar los síntomas relacionados con la EM (Turalde et al., 2021).

Por otro lado, la dalfampridina parece ser el único medicamento con evidencia sólida de efecto positivo sobre la cognición. Sin embargo, la definición de cambio/mejora clínicamente significativo sigue siendo una necesidad crítica no satisfecha. Un metaanálisis reciente, que incluyó ensayos controlados aleatorios de clase I, clase II y clase IV, encontró un efecto positivo de la dalfampridina respecto al placebo en las puntuaciones SDMT (Bellinvia, Portaccio, y Amato, 2022). Sin embargo, los efectos fueron generalmente transitorios y se requiere de una mayor confirmación.

Aunque prometedores, la mayoría de estos estudios tienen varias limitaciones, principalmente relacionadas con el diseño y la metodología de los mismos, que reducen la solidez de sus conclusiones (p. ej., no están diseñados para investigar la cognición como uno de los resultados primarios, las evaluaciones de la cognición son heterogéneas). Los estudios futuros deben, a su vez, evaluar el papel de otros factores relacionados con el paciente (como el sexo, la reserva cognitiva, la actividad física,

las actividades de ocio) e investigar el posible efecto de las intervenciones multimodales (por ejemplo, la escalada de FME combinada con un tratamiento sintomático y/o rehabilitación cognitiva). También se deben considerar los factores de riesgo ambientales y de estilo de vida para el deterioro cognitivo.

## **1.3 Envejecimiento**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento, desde el punto de vista biológico, como el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que conduce a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte. El envejecimiento es un proceso natural que dura toda la vida y que conlleva cambios biopsicológicos multidominio: funciones corporales, aspecto físico, capacidades cognitivas con repercusiones tanto en la estructura familiar como social (Libro Blanco sobre el envejecimiento activo, 2011). La gerontología es la disciplina que estudia el envejecimiento y a los adultos mayores desde la perspectiva biológica, psicológica y sociológica. Por lo general, se define a la población de adultos mayores en términos cronológicos: personas de 65 años de edad o más. Debido a que existe una heterogeneidad considerable en este grupo, los adultos mayores a menudo se agrupan a su vez en viejo-joven (65 a 74 años), viejo-maduro (75 a 85 años) y viejo-viejo (85 o más años) para reflejar con más exactitud los cambios que ocurren en cada caso (Dr. Ribera Casado, 2011).

### **1.3.1 Fisiopatología del Envejecimiento**

En términos de envejecimiento, una primera distinción importante es que el envejecimiento y la enfermedad no son sinónimos. Existe una controversia sobre una doble vía: respectivamente, hacia la senilidad fisiológica o «normal» sin signos de demencia, o bien hacia la senilidad "patológica" que se manifiesta por la aparición de una demencia progresiva. Además, en estos últimos años, se está produciendo una profunda revisión de los conceptos sobre la senilidad patológica/demencia de manera que ya no se considera que dicho proceso de envejecimiento sólo existe tras efectuar un diagnóstico de demencia, sino que se inicia en el momento en que se produce una alteración de los circuitos cognitivos cerebrales y/o un cambio neuropatológico. Además, en estos últimos años se han ido revisando los criterios diagnósticos que suponen que la senilidad patológica comprende diversas

fases sin demencia (prodrómicas) y otras con demencia de distinto grado. La existencia de dicho continuum supone una muy importante repercusión práctica tanto a nivel de la prevención como en la asistencia (Larrabee y Kane, 1986; Grossman et al., 2010).

Varias teorías han intentado explicar la biología del envejecimiento a través de los niveles: molecular, celular, orgánico y sistémico. En general, esas teorías se dividen en extrínsecas (teorías estocásticas) o intrínsecas (no estocásticas, del desarrollo, genéticas). Las teorías estocásticas postulan que los cambios son provocados por una acumulación de accidentes aleatorios o daño provocado por factores o influencias ambientales. Las teorías no estocásticas proponen que los cambios que ocurren con el envejecimiento están genéticamente programados (Lange et al., 2010). Sin embargo, la evidencia científica aboga por un proceso multifactorial en el que interactuarían tanto factores genéticos como ambientales (Wheeler y Kim 2011).

Las teorías estocásticas proponen que el envejecimiento es consecuencia de un daño aleatorio a las moléculas celulares vitales (p. ej., daño al ADN mitocondrial, entrecruzamiento de ADN nuclear). Un daño acumulado a lo largo del tiempo hasta el punto de llegar a provocar el descenso fisiológico relacionado con el envejecimiento (Shringarpure et al., 2009).

La teoría de la mutación somática del envejecimiento establece que las células corporales están determinadas por la molécula del ADN bicatenario y sus enzimas de reparación. El ADN sufre cambios continuos en respuesta tanto a factores exógenos como intrínsecos. El envejecimiento es el resultado de mutaciones en el ADN o el déficit en los mecanismos de reparación del ADN (Kane et al., 2009; Thuerber et al., 2009; Wheeler y Kim 2011).

La teoría de los radicales libres oxidativos es otra idea estocástica por la cual se piensa que el envejecimiento es debido a los efectos del daño por los radicales libres que reaccionan con el ADN, el ácido ribonucleico (ARN), las proteínas y los lípidos, lo que conduce a daño celular y envejecimiento (Shringarpure et al., 2009; Lange et al., 2010). Otra teoría de daño es la del deterioro por uso. Propone que el daño acumulado en la célula a lo largo de la vida del individuo conlleva al envejecimiento y a la muerte (Knight et al., 2009, 2011).

Las teorías no estocásticas se centran en las influencias genéticas que determinan la condición física, la incidencia de enfermedades, la edad y causa de la muerte, y otros factores que contribuyen a la longevidad (Lange et al., 2010). Se cree que la enzima denominada telomerasa (Hayflick et al., 1965) gobierna el envejecimiento cromosómico a través de su acción sobre los telómeros, (las regiones más externas de los brazos de los cromosomas). Con cada división celular, en ausencia de un suministro constante de telomerasa, se pierde un pequeño fragmento de ADN telomérico. De este modo, los telómeros se van acortando, provocando la expresión del gen de la senescencia y la inhibición de la

replicación celular. En el caso de las células cancerígenas, la telomerasa se encuentra hiperactiva, manteniéndose así la longitud de los telómeros, con lo que se aumenta la replicación celular (Zanni y Wick 2011). Los estudios genéticos de envejecimiento biológico (Vasunilashorn et al., 2009) han explorado la participación de variantes alélicas en los genes que codifican apolipoproteínas, en particular la de la apolipoproteína E (apoE). La presencia de apoE4 está relacionada con un aumento en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares con lo que se acorta el lapso de vida a través de los procesos patológicos (Baptista et al., 2011; Elias-Sonnenschein et al., 2013).

Los cambios fisiológicos que se observan en los adultos mayores reflejan no sólo el proceso de envejecimiento sino también los efectos nocivos de años de exposición a factores ambientales (Eliopoulos et al., 2010) como la contaminación, el tabaco, la luz ultravioleta, así como enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial, arterioesclerosis...). En términos generales, a medida que avanza la edad, se produce un descenso global tanto en la estructura como en la función corporal (Winblad et al., 2004, Veysey et al., 2010; Patel et al., 2010). Esto provoca a su vez una disminución de las capacidades homeostásicas corporales volviendo al sujeto adulto mayor, más vulnerable a los factores estresantes. Existe así un patrón de pérdida gradual que se inicia ya desde la edad adulta temprana. Sin embargo, debido a la gran reserva fisiológica de la mayoría de los sistemas orgánicos, el decremento no se hace significativo hasta que la pérdida alcanza cierto nivel (Gregson et al., 2010; Dal Bello-Haas et al., 2011). En cualquier caso, es de vital importancia tratar de diferenciar los cambios corporales debidos al envejecimiento de los que son producto de la enfermedad evitando el etiquetado inadecuado de cambios por envejecimiento.

### ***1.3.2 Cambios Cognitivos Asociados al Envejecimiento***

Con el envejecimiento normal se producen cambios en el nivel estructural, químico y funcional del sistema nervioso, aunque en general no interfieren con las rutinas diarias a menos que entren en juego enfermedades neurológicas específicas. Entre los cambios considerados fisiológicos por el paso de los años, disminuye el peso cerebral y existe una pérdida neuronal y de dendritas tanto en el cerebro como en la médula espinal (Communes et al., 2003). Esta pérdida tiende a ser más pronunciada en la corteza cerebral, en el área temporal superior (Duyckaerts et al., 2009). A su vez, las conexiones sinápticas se ven deterioradas debido a un descenso de las reacciones electroquímicas junto con cambios en los neurotransmisores químicos (dopamina, acetilcolina, serotonina). Como resultado se produce una disfunción neural asociada a un enlentecimiento de todos los procesos cerebrales

(Arriagada, 2016). Además, en el cerebro envejecido se encuentra una mayor cantidad de depósitos de lipofuscina (material intracelular insoluble y nocivo).

Generalmente, con la edad avanzada y de forma fisiológica, las habilidades de lenguaje y la atención no se ven alteradas. Sin embargo, se ven afectados el recuerdo inmediato y la memoria a corto plazo, así como la capacidad para llevar a cabo tareas complejas y de planificación (Winblad et al., 2018).

La evaluación de las capacidades funcionales del adulto mayor (Knight et al., 2009). es un componente clave de la atención médica geriátrica. Para ello se evalúa la capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD) e instrumentales (AIVD). Las ABVD son tareas básicas de cuidados personales como vestirse, asearse, alimentarse, comunicarse, deambular y trasladarse. Las AIVD son tareas más complejas y necesarias para funcionar en sociedad, tales como cocinar, hacer recados y manejar dinero, realizar tareas domésticas, usar el teléfono, manejar los medicamentos o usar el transporte. Las tareas de las IAVD evalúan también, de forma indirecta, las capacidades cognitivas ya que requieren de cierto nivel de habilidad cognitiva para llevarse a cabo. Una de las herramientas que se usa con mayor frecuencia es el Index of Activities of Daily Living. Desarrollado por Katz en 1963 (Katz et al., 1963) y revisado en 1970, que resume el estado funcional con 6 aspectos: bañarse, vestirse, asearse, trasladarse, alimentarse y continencia de esfínteres. La Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale (Graf, 2008; Litvan et al., 2011) evalúa las habilidades necesarias para la vida autónoma. Se miden 8 dominios: capacidad para usar el teléfono, realizar compras, cocinar, tareas domésticas, lavar la ropa, emplear medios de transporte, gestionar su medicación, capacidad para manejar dinero.

### ***1.3.3 Cambios Cognitivos en las Principales Enfermedades Neurodegenerativas***

La demencia es un síndrome de deterioro adquirido, crónico e irreversible y que afecta a varios dominios de la función intelectual, que incluyen memoria, lenguaje, capacidad de visión espacial y cognición (capacidad de abstracción, cálculo, juicio y resolución de problemas). Los cambios cognitivos son suficientes para deteriorar la función social y ocupacional (Knight et al., 2009).

La demencia suele presentar un origen multifactorial: causas degenerativas, vasculares, neoplásicas, desmielinizantes, infecciosas, inflamatorias, tóxicas, metabólicas y psiquiátricas. Entre las principales enfermedades neurodegenerativas se incluyen: EA, enfermedad de Parkinson (EP), EM, demencia fronto-temporal (DFT) (Livingston et al., 2017; WHO guidelines. 2019). Sin olvidar la etiología vascular como otra de las causas frecuentes de demencia (demencia vascular). A continuación, se presentan

las características más importantes de cada una de ellas, haciendo especial hincapié en las más frecuentes.

### **Enfermedad de Alzheimer**

Entre los diferentes tipos de demencia, la EA es el más común, suponiendo entre un 50% y un 70% de los casos. Afecta principalmente a pacientes con más de 65 años, siendo una de las principales causas de discapacidad en la vejez y teniendo como principal factor de riesgo la edad avanzada (Lane et al., 2018).

Fisiopatológicamente, se caracteriza por una alteración colinérgica cortical que se manifiesta como una disminución de las concentraciones de acetilcolina afectando a los receptores muscarínicos y nicotínicos. Existe una disrupción entre las cortezas de asociación parieto-temporal y frontal (Navarrete et al., 2000). El estudio histopatológico post-mortem muestra acúmulo de placas seniles en las capas II, III y V de la corteza, ovillos neurofibrilares, así como degeneración granulo-vacuolar y presencia de cuerpos de Hirano junto con pérdida neuronal, gliosis astrocitaria y angiopatía amiloide (Barragán Martínez et al., 2019).

- **Perfil cognitivo**

Los primeros síntomas suelen estar relacionados con pérdidas de memoria, progresando gradualmente hacia otros dominios cognitivos, incluyendo apraxia (incapacidad para realizar tareas que requieren recordar patrones o secuencias de movimientos), afasia (pérdida de la capacidad de producir o comprender el lenguaje) y agnosia (dificultad o incapacidad para reconocer cosas familiares sin tener ninguna alteración de la percepción). Además, lleva implícitos otros síntomas tales como la dificultad para resolver problemas, tomar decisiones, planificar o completar tareas, alteraciones en el lenguaje con frecuentes errores semánticos, junto con cambios en el carácter y en la personalidad (Brookmeyer y Abdalla, 2018). La alteración de la memoria es el síntoma cardinal de la EA. Los fallos en la memoria a corto plazo o memoria episódica (Molina et al., 2016), son consecuencia de las lesiones en el hipocampo. Los pacientes presentan amnesia anterógrada y desorientación temporo-espacial.

Para evaluarla se utilizan diferentes pruebas de aprendizaje, tanto visuales como verbales. Las más utilizadas en esta última modalidad, son, por ejemplo, el FCSRT y el CVLT2. En estas pruebas los pacientes con EA presentan importantes dificultades, por una parte, en el almacenamiento y

recuperación de la información, pero además, se observa la presencia de intrusiones semánticas y de falsos recuerdos (Molina et al., 2016).

Así mismo, se observan alteraciones en la memoria de trabajo que se basa en la capacidad de almacenar y procesar información simultáneamente durante la realización de tareas. En fases más avanzadas, se afectan también otros tipos de memoria tales como la memoria categorial o semántica (de conceptos y vocabulario), lo que se manifiesta por dificultades en la denominación y definición de objetos (Alireza et al., 2019).

Es frecuente la presencia de anosognosia, pérdida de la consciencia del déficit que puede llevar al paciente a asumir tareas que no es capaz de desempeñar, por ejemplo, conducir (Molina et al., 2016).

Tras la amnesia suelen aparecer la disfunción ejecutiva y los problemas visuoespaciales que también progresan a lo largo de la enfermedad. La disfunción ejecutiva hace que el paciente con EA pierda la capacidad de planificación y realización de actividades complejas y secuenciales junto con la pérdida en la capacidad de juicio y en la toma de decisiones. Además, se altera la interpretación del lenguaje abstracto, el sarcasmo y la ironía. La alteración de las habilidades visuoespaciales conlleva episodios de desorientación en la calle junto con problemas en tareas complejas a nivel espacial (Liss et al., 2021).

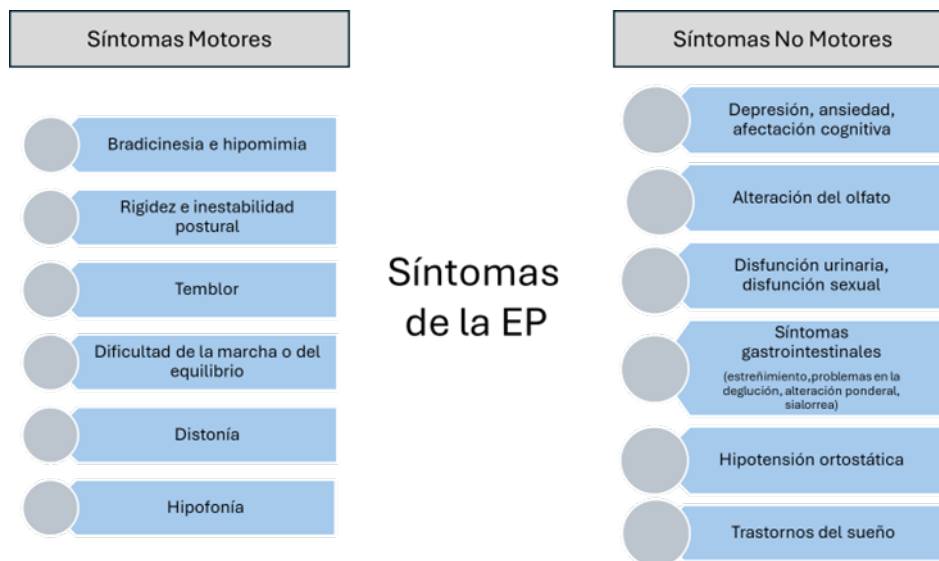
En cuanto al lenguaje generalmente se altera en fases avanzadas. En las primeras etapas de la EA se produce una alteración de la fluidez semántica evolucionando posteriormente, hacia anomia, parafasias, neologismos llegando en casos graves al mutismo y trastornos de comprensión.

### **Demencias Degenerativas con Trastorno del Movimiento**

- Enfermedad de Parkinson

La EP constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la EA, y está relacionada con la ausencia de dopamina. El diagnóstico de EP se basa en la presencia de la tríada de parkinsonismo: temblor, rigidez y bradicinesia. Se caracteriza por la palidez de la sustancia negra en el mesencéfalo, así como en el locus coeruleus en la protuberancia.

Figura 9. Síntomas de la EP (Huang et al. Modificado de BioRender)



Microscópicamente destacan la pérdida neuronal y gliosis astrocitaria, especialmente en la pars compacta de la sustancia negra. Las neuronas remanentes presentan cuerpos de Lewy (con alfa-sinucleína) en sus núcleos, pudiendo también estar presentes en la corteza y en los núcleos autonómicos de la médula espinal, ganglios, plexo pélvico, y suprarrenales.

Los síntomas cognitivos son frecuentes en la EP; desde las etapas iniciales de la enfermedad, los pacientes pueden presentar DCL de perfil frontosubcortical debido a la alteración dopaminérgica característica de la enfermedad junto con la disrupción en diversos circuitos cerebrales (conexión entre el giro dentado, corteza entorrinal, núcleo septal, hipotálamo y área CAI). En la EP existe un espectro de disfunción cognitiva, que va desde el DCL a la demencia en EP. Esta última, suele desarrollarse en etapas tardías, cuando se añade un patrón de alteración cognitiva cortical posterior, en relación con agregados de proteínas disfuncionales en regiones corticales.

El grupo de trabajo comisionado por la Sociedad de Trastornos del Movimiento evaluó la literatura relacionada con los trastornos cognitivos leves en la EP (EP-DCL), y determinó que el DCL es común en la EP sin demencia y que se asocia con el aumento de la edad, la duración y la gravedad de la enfermedad (Litvan et al., 2011). Además, el DCL en EP predice el desarrollo de demencia (EP-D), que puede ocurrir hasta en un 80% de pacientes con EP a largo plazo (Litvan et al., 2012).

En vista de la importancia del reconocimiento temprano de EP-DCL, la Sociedad de Trastornos del Movimiento, ha elaborado unos criterios diagnósticos que incluyen (1) caracterización del síndrome clínico y (2) métodos para su diagnóstico.

- Perfil Cognitivo

En etapas tempranas de la enfermedad, probablemente por la alteración del circuito asociativo “Corteza Dorsolateral Prefrontal (DLPFC) - Ganglios Basales (dorsal caudado)- Tálamo- Cortical”, el perfil neuropsicológico inicial es de tipo no amnésico, disejecutivo. Se caracteriza por disfunción ejecutiva, alteraciones atencionales, (Marras et al., 2014) y déficit de la memoria operativa (Muslimović et al., 2007; Litvan et al., 2011; 2012). Con la progresión de la enfermedad, las alteraciones en los niveles de dopamina en la corteza prefrontal pueden causar déficits cognitivos. Cuando los pacientes desarrollan demencia, surgen alteraciones en el almacenamiento de la información, en la fluidez semántica y en las habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas (Marsh et al., 2000).

Dada su importancia, la Sociedad de Trastornos del Movimiento basándose en una revisión de la literatura junto con el consenso de expertos, redactó unas características para delinear los criterios diagnósticos para el DCL en la EP (Litvan et al., 2011; 2012). A partir de estos criterios (Tabla 4), serán necesarios futuros esfuerzos de investigación para identificar precozmente aquellos pacientes con EP con mayor riesgo de deterioro cognitivo progresivo y demencia que pueden beneficiarse de las intervenciones clínicas en una etapa de pre-demencia.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para EP-DCL

<b>Criterios de inclusión</b>	• Diagnóstico de EP basado en los Criterios del Banco de Cerebros de EP del Reino Unido.		
	• Disminución gradual, en el contexto de una EP establecida, de la capacidad cognitiva referida por el paciente o acompañante u observada por el médico.		
	• Déficits cognitivos en pruebas neuropsicológicas formales o en una escala de habilidades cognitivas globales.		
	• Los déficits cognitivos no son suficientes para interferir significativamente con la independencia funcional, aunque pueden estar presentes ciertas dificultades sutiles en tareas funcionales complejas.		
<b>Criterios de exclusión</b>	• Diagnóstico de demencia de EP basado en los criterios propuestos por el grupo de trabajo de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (Emre et al., 2007).		
	• Otras explicaciones principales del deterioro cognitivo (p. ej., delirio, accidente cerebrovascular, depresión mayor, anomalías metabólicas, efectos adversos de la medicación o traumatismo craneoencefálico).		
	• Otras condiciones comórbidas asociadas con la EP (p. ej., déficit motor, patología psiquiátrica (depresión mayor, psicosis) que puedan influir significativamente en las pruebas cognitivas.		
<b>Directrices específicas para las categorías EP-DCL nivel I y nivel II</b>	<b>A. Nivel I (evaluación abreviada)</b>	<b>B. Nivel II (evaluación integral)</b>	
	• Deterioro en una escala de habilidades cognitivas globales validada para su uso en la EP, o • Deterioro en al menos dos pruebas, cuando se realiza una batería limitada de pruebas neuropsicológicas (es decir, la batería incluye menos de dos pruebas dentro de cada uno de los cinco dominios cognitivos, o se evalúan menos de cinco dominios cognitivos).	• Pruebas neuropsicológicas que incluyen dos pruebas dentro de cada uno de los cinco dominios cognitivos (es decir, atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, lenguaje, memoria y capacidad visuoespacial).	
		• Deterioro en al menos dos pruebas neuropsicológicas, representadas por dos pruebas alteradas en un dominio cognitivo o una prueba alterada en dos dominios cognitivos diferentes.	
		• El deterioro en las pruebas neuropsicológicas puede demostrarse mediante: - Desempeño aproximadamente 1 a 2 SD por debajo de las normas apropiadas, o - Disminución significativa demostrada en pruebas cognitivas en serie, o - Disminución significativa de los niveles premórbidos estimados.	
<b>Clasificación de subtipos para EP-DCL (opcional, requiere dos pruebas para cada uno de los cinco dominios cognitivos evaluados y es muy recomendable para fines de investigación)</b>	• EP-DCL de un solo dominio: anomalías en dos pruebas dentro de un solo dominio cognitivo con el resto de los dominios intactos, o		
	• EP-DCL de múltiples dominios: anomalías en al menos una prueba en dos o más dominios cognitivos.		

El EP-DCL es un síndrome definido por criterios clínicos, cognitivos y funcionales. Hasta la fecha se han propuesto diferentes criterios para definir DCL en la población general, y varios han sido revisados (Albert et al., 2011). Entre ellos, los criterios de DCL de Petersen (Petersen, 2004; 2009) requieren (1) una queja subjetiva de deterioro cognitivo por parte del paciente, preferiblemente corroborada por una fuente confiable, (2) mínima repercusión en el funcionamiento diario junto con la ausencia de demencia, y (3) presencia de anomalías cognitivas que no puedan atribuirse simplemente a la edad. Dicha evidencia puede basarse únicamente en el juicio clínico, aunque la evaluación neuropsicológica se considera útil.

Los criterios propuestos por el grupo de trabajo de la Sociedad de Trastornos del Movimiento tienen sus raíces en los criterios de DCL descritos en años previos, pero modificados para abordar problemas relativamente específicos de la EP. Los criterios también fueron diseñados para ser consistentes con los criterios de EP-D propuestos por este mismo grupo y, por lo tanto, para permitir transiciones entre categorías de cognición normal, DCL y demencia (Emre et al., 2007; Dubois et al., 2007)

En la actualidad, existen varias baterías neuropsicológicas disponibles para el diagnóstico de DCL y demencia asociados a la EP (Bocanegra et al., 2014; Kalb et al., 2018): dos genéricos, el "Mini-Mental State Examination" (MMSE) y el "Montreal Cognitive Assessment", y tres diseñados específicamente para la EP, el "Mini-Mental Parkinson" (MMP), el "Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment" (PANDA) y el "Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition" (SCOPA-cog).

- *MMSE*: test de cribado ampliamente utilizado para la detección de la demencia. Consiste en una escala de 30 puntos que, por medio de preguntas y tareas, mide las dimensiones cognitivas de orientación, memoria a corto plazo, atención y concentración, lenguaje y funciones visuoespaciales. No ha sido validado para la detección de deterioros cognitivos específicos en EP. Es sensible a las fluctuaciones del estado cognitivo de una persona que sufre demencia, por lo cual puede detectar efectos terapéuticos, justificando su utilización en ensayos clínicos. La principal debilidad de este instrumento es que no tiene en cuenta las funciones ejecutivas, que son las principalmente afectadas en los estadios iniciales de deterioro cognitivo en EP.
- *MMP*: screening breve derivado del anterior, desarrollado específicamente para valorar la cognición en pacientes con EP. Se trata de un test de 32 puntos, con preguntas y diversas tareas, que presenta ciertas modificaciones respecto al MMSE convencional. Añade además tareas de fluidez verbal, memoria de trabajo visual en vez de verbal, y tarea de procesamiento

de similitudes, que alude principalmente a funciones ejecutivas, entre otras. Sin embargo, presenta una excesiva carga hacia la orientación, abordando en menor medida dimensiones como el lenguaje u otras funciones corticales (Kulisevsky y Pagonabarraga, 2009; Chou et al., 2012).

- *MoCA*: originalmente diseñado para la detección de deterioro cognitivo en población general (Chou et al., 2012), con una puntuación máxima de 30 y una duración aproximada de 10 minutos y que, a diferencia del MMSE, evalúa funciones ejecutivas (Chou et al., 2012). Los dominios cognitivos evaluados por el MoCA son: la capacidad visuoespacial, función ejecutiva, memoria, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación (Chou et al., 2012). Las principales ventajas y diferencias del MoCA respecto al resto de test, es su fácil y rápida aplicación, que evalúa un amplio abanico de dominios cognitivos y que permite la detección de los déficits cognitivos leves, así como las disfunciones ejecutivas en la EP (Chou et al., 2012; Nazem et al., 2009; Kandiah et al., 2014; Ohta et al., 2014; Brown et al., 2016; Naeem et al., 2016). No obstante, sigue presentando ciertas limitaciones: es un test genérico que originalmente no fue diseñado para evaluar a las personas con EP, pudiendo verse afectado por los factores demográficos (Marras et al., 2014). Sumado a lo anterior, Chou y colaboradores (2011), señalan que hay una carencia de estudios acerca de su utilidad diagnóstica específicamente en pacientes con EP.
- *PANDA*: surge como una alternativa de aplicación breve (aproximadamente 10 minutos) basada en tareas que valoran los dominios cognitivos de manera separada: memoria (aprendizaje de asociación verbal pareada), funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales y memoria de trabajo/atención (secuencias numéricas), incluyendo un ítem para la detección de sintomatología depresiva (Kalb et al., 2008). Posee buenos valores de sensibilidad (mayores que el MMSE) y especificidad, aunque no valora el lenguaje (Kulisevsky et al., 2009; Chou et al., 2012).
- *SCOPA-cog*: escala específica para la valoración cognitiva en EP que surge inicialmente en contextos de investigación (Chou et al., 2012). Con una duración de aproximadamente 10-15 minutos, se basa en 10 ítems que valoran los dominios neuropsicológicos típicamente afectados en pacientes con EP cognitivamente comprometidos: atención, memoria, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales. La valoración de aspectos propios de las funciones ejecutivas, permiten a esta escala ser sensible a los cambios cognitivos precoces en la EP. La puntuación total varía de 0 a 43, y las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento (Kulisevsky et al., 2009; Serrano-Dueñas et al., 2010; Chou et al., 2012).

### **1.3.4 Envejecimiento y EM**

La EM es una enfermedad heterogénea caracterizada por desmielinización, daño y pérdida axonal junto con gliosis reactiva (Ostolaza Ibáñez et al., 2020). Otro de los procesos que ocurre a lo largo del tiempo y que cobra especial relevancia en la edad avanzada es la remielinización de las lesiones. La capacidad de remielinización del sistema nervioso es elevada al inicio de la enfermedad, pero disminuye de forma sustancial con la edad (Franklin, 2002; Anderson et al., 2008).

En un estudio publicado en *Brain* y llevado a cabo por el Center for Brain Research de Viena, se examinó el tejido neuronal de 51 pacientes fallecidos. Se observó que una larga duración de la enfermedad junto con una muerte en edades avanzadas, se asociaban con una mayor remielinización de las lesiones (Patrikios et al., 2006; Fox et al., 2011).

El papel de las OPC es fundamental para la reparación de los axones dañados (Kuhlmann et al., 2008; Matias-Guiu, Gómez-Pinedo, y Matias-Guiu, 2017a). El envejecimiento conlleva una modulación epigenética deficiente en la diferenciación de los oligodendrocitos (Wolswijk et al., 2002). En consecuencia, el proceso de remielinización se deteriora, existiendo una reducción del reclutamiento y diferenciación de las OPC (Shen et al., 2008; Staugaitis, Chang, y Trapp, 2012).

#### **Fisiopatología del Envejecimiento y Afectación Cognitiva en EM**

Tal y como se ha comentado previamente (ver I. INTRODUCCIÓN. 1.3.1 FISIOPATOLOGÍA), la patología de la EM es multifactorial con afectación significativa tanto de estructuras corticales profundas de sustancia gris como de sustancia blanca. Dada la compleja conectividad de estas estructuras, es probable que cada una contribuya de manera única (y acumulativa) al deterioro cognitivo relacionado con la EM. Además, el daño de una estructura puede afectar a otra. Este concepto se confirmó en un estudio de imágenes post-mortem que investigó dos sistemas de proyección talamocortical, a saber, el núcleo geniculado lateral a la corteza visual primaria y el núcleo mediodorsal a la corteza prefrontal (Kolasinski et al., 2012). Los autores demostraron que, dentro de dos sistemas de proyección talamocortical anatómicamente distintos, el grosor cortical se correlacionaba significativamente con la mielinización del tracto de sustancia blanca conectado y la densidad neuronal del núcleo talámico asociado. Por el contrario, la carga total de lesiones en sustancia blanca no se asociaba con la gravedad de la patología. Estos resultados destacan que la pérdida de células nerviosas o axonales en un área específica del cerebro puede conducir a una degeneración anterógrada o retrógrada en áreas del

cerebro conectadas. Las consecuencias de este patrón "específico" de la patología neurodegenerativa de la EM no están claras. Sin embargo, se sabe que los eventos de neurodegeneración anterógrada y retrógrada desencadenan la activación microglial en áreas distantes del insulto inicial. Esto, a su vez, puede propagar una cascada inflamatoria que conduce a la generación de radicales libres y al estrés oxidativo, factores que se sabe que comprometen los oligodendrocitos y la unidad neuronal-axonal (Haider et al., 2011; Lassmann, 2012). En resumen, se puede deducir que el daño a las estructuras de sustancia gris y sustancia blanca interconectadas puede conducir a un proceso neurodegenerativo específico del tracto nervioso con el cambio inflamatorio resultante que tiene el potencial de propagar aún más la muerte neuronal-axonal. Si estos tractos estuvieran involucrados en la cognición, como el sistema prefrontal y talámico dorsomedial, se esperaría que se produjera un deterioro cognitivo.

En las primeras etapas de la enfermedad, donde se cree que predomina la desmielinización inflamatoria focal, las lesiones de sustancia gris y/o sustancia blanca pueden alterar las vías cognitivas interconectadas. Esto podría conducir a cambios sutiles en la función cognitiva subcortical que a menudo se encuentran al principio, siendo manifestaciones comunes el enlentecimiento psicomotor y la falta de atención. En etapas posteriores de la enfermedad, la patología cortical difusa y de sustancia blanca puede superar la modesta contribución de las lesiones desmielinizantes inflamatorias focales que conducen a déficits cognitivos típicos de las demencias degenerativas, como afasia, apraxia y agnosia (Kutzelnigg et al., 2005; Querfurth y LaFerla, 2010). Este modelo es paralelo al que se observa en los síndromes de demencia en los que, por ejemplo, las manifestaciones cognitivas secundarias a la enfermedad de pequeño vaso subcorticales se ven dominadas más tarde por la patología de la EA (Esiri et al., 2014). Cuando la disfunción cognitiva es un síntoma clínico inicial o precoz en la EM, la inflamación cortical cerebral extensiva temprana y la desmielinización y/o la interrupción de las conexiones entre las vías cognitivas siguen siendo las principales etiologías supuestas.

- Perfil Cognitivo

Clásicamente, el deterioro cognitivo asociado con la EM se ha denominado "demencia subcortical". La presentación clínica difiere de las demencias corticales como la demencia de EA principalmente por la ausencia de afasia, apraxia y agnosia (Cummings, 1986). En cambio, las demencias subcorticales afectan la velocidad de procesamiento de la información, la memoria y la función ejecutiva y, a menudo, se presentan como una ralentización profunda de la cognición ("bradifrenia") (Cummings, 1986). En lugar de lesiones corticales o atrofia, se cree que las lesiones responsables de la demencia subcortical ocurren en la sustancia gris profunda (ganglios basales y tálamo), tronco encefálico y

cerebelo (Darvesh y Freedman, 1996). Además, los cambios psiquiátricos y de personalidad son comunes con las demencias subcorticales, específicamente la rigidez cognitiva (Rao et al., 1991) y los trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad, la apatía y la irritabilidad (Aarsland y Karlsen, 1999). Sin embargo, existe una amplia variabilidad en la presentación clínica del deterioro cognitivo en la EM y esta presentación no siempre se ajusta al concepto de demencia subcortical.

El deterioro cognitivo en la EM se presenta con mayor frecuencia como un deterioro de la velocidad de procesamiento de la información, así como un deterioro de la memoria inmediata y tardía (Rao et al., 1991; Benedict et al., 2006). La fluidez verbal y la función ejecutiva también pueden estar involucradas (Chiaravalloti y DeLuca, 2008). Aunque la duración de la enfermedad y la discapacidad física no predicen la presencia de deterioro cognitivo, es probable que exista una relación con el tipo de enfermedad y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (Amato et al., 2010; Achiron et al., 2013). Feuillet y colaboradores encontraron que el 80% de los pacientes con síndrome clínicamente aislado que cumplían con los criterios de diseminación espacial de McDonald en la RM estaban deteriorados en al menos un dominio cognitivo, mientras que el 57 % se vio afectado en dos o más pruebas (Feuillet et al., 2007). Se encontraron patrones similares en otros pacientes con CIS y recientemente diagnosticados (2–3 años) con EMRR (Glanz et al., 2007). Achiron en un gran estudio transversal dividió a los sujetos en cohortes por año de diagnóstico y encontró una disminución en todos los dominios cognitivos, cinco años tras el diagnóstico (Achiron et al., 2005, 2013; Reuter et al., 2011). Se sabe que el deterioro cognitivo es más frecuente y más grave en tipos progresivos de EM que en EMRR (Rao et al., 1991; Achiron et al., 2005, 2013) aunque los estudios varían al comparar la EMPP y EMSP. Comi y colaboradores, informaron de una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en la EMSP que en la EMPP (57 % frente a 7 %); sin embargo, éste fue un estudio pequeño con sólo 31 pacientes progresivos incluidos (Comi et al., 1995). Huijbregts encontró que la EMSP estaba más severa y más frecuentemente afectada que los sujetos con EMPP, quienes a su vez estaban más deteriorados que el grupo EMRR (Huijbregts et al., 2004). Por contra, los estudios poblacionales más grandes encontraron que entre el 29 % y el 87 % de los pacientes con EMPP tenían deterioro cognitivo (Camp et al., 1999; Cáceres et al., 2011), y, en otros estudios, el grado de deterioro cognitivo entre EMSP y EMPP era comparable (Foong et al., 2000; Drew et al., 2008).

- Perfil Cognitivo del Envejecimiento en la EM

El envejecimiento cognitivo es universal y también muy diverso. En el caso de pacientes con EM surge la siguiente pregunta: ¿qué sucede en las personas adultas mayores con EM cuando se les compara con los adultos jóvenes con la misma condición? En términos generales, las quejas cognitivas suelen

ser más frecuentes en pacientes jóvenes con EM ya que su vida laboral y social les exige un mayor rendimiento intelectual, volviendo más evidentes los déficits (Custodio et al., 2012).

¿Los pacientes mayores con EM tienen mayor deterioro cognitivo en comparación con las personas mayores sin EM?

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con EM requiere un mejor conocimiento de las características de la enfermedad en el grupo de pacientes de mayor edad. Algunos trabajos han intentado abordar la cuestión de cómo evoluciona la cognición a lo largo de la vida en pacientes con EM.

Branco y colaboradores (Branco et al., 2019) reclutaron, de forma consecutiva durante 6 meses, a 111 pacientes con EM mayores de 55 años, con una edad media de 59,7 años. El objetivo era analizar la prevalencia del deterioro cognitivo en pacientes mayores con EM y realizar una comparación con pacientes más jóvenes. El rendimiento cognitivo se evaluó a través de la batería breve repetible BRB y el test de Stroop. El deterioro cognitivo se definió como afectación en 2 o más dominios cognitivos. De este modo, observaron que la prevalencia de deterioro cognitivo fue del 77,4%, significativamente mayor que en pacientes más jóvenes (42,8%;  $p < 0,01$ ). La velocidad de procesamiento de la información fue el dominio más afectado (68,8%), seguido de la función ejecutiva (47,7%) y el aprendizaje visuoespacial (26,6%). Los autores no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de deterioro en los distintos dominios cognitivos entre pacientes mayores y más jóvenes con deterioro cognitivo. Concluyen por lo tanto que existía una frecuencia notablemente alta de deterioro cognitivo en pacientes mayores con EM. Además, el perfil similar de afectación cognitiva entre los pacientes mayores y los más jóvenes sugiere que está, en su mayoría, directamente relacionada con la EM en sí misma y no con trastornos comórbidos relacionados con la edad.

Varias investigaciones consecutivas, (Bodling, Denney, y Lynch, 2009; Smestad et al., 2010) sugirieron que el deterioro cognitivo en la EM progresaba con la edad (particularmente la velocidad de procesamiento y el aprendizaje verbal), aunque al mismo ritmo y grado que los cambios relacionados con la edad en sujetos control sanos. Este hallazgo indica la ausencia de deterioro cognitivo acelerado en pacientes EM mayores y argumenta en contra de la interacción entre el envejecimiento y la EM. Basándose en la comparación entre 245 pacientes con EM (de entre 18 y 74 años de edad) y 188 controles sanos, en base a medidas de velocidad de procesamiento (pruebas de lectura de palabras y nombres de colores del test de Stroop), Bodling y colaboradores encontraron que se producía una disminución en la velocidad de procesamiento tanto en la EM (pacientes en comparación con los controles sanos) como en el envejecimiento (cohortes mayores en comparación con los más jóvenes), pero no existía interacción entre estos dos factores. Un estudio de Roy y su equipo (Roy et al., 2017)

utilizó el SDMT (para velocidad de procesamiento) y el CVLT2 (para aprendizaje verbal y memoria). En este estudio, el grado de deterioro cognitivo en pacientes con EM se mantuvo constante a lo largo de la vida. Los autores concluyeron que la evidencia de deterioro cognitivo acelerado en EM mayores estaba ausente, y que tal cambio acelerado podría sugerir otras patologías en lugar del envejecimiento en la EM.

Sin embargo, a diferencia de investigaciones anteriores, estudios más recientes han mostrado evidencia de interacción entre el envejecimiento y la EM en personas mayores con EM cuando se consideraron diferentes diseños de estudio y se incluyeron medidas más integrales en el análisis. Pagnotti y su equipo. (Pagnotti et al., 2021) compararon las funciones cognitivas en la EM de inicio tardío (LOMS; edad de inicio de los síntomas > 40 años; media 48,4) y la EM de inicio en adultos (AOMS; edad de inicio de los síntomas hasta los 40 años; media 28,8). Los pacientes con LOMS demostraron puntuaciones ajustadas por edad más deterioradas en la memoria visual y la memoria de trabajo en comparación con los pacientes con AOMS, después de tener en cuenta la duración de la enfermedad y las enfermedades cardiovasculares comórbidas. Los autores postularon que los cambios inflamatorios asociados con la EM podrían exacerbarse en los casos EM de mayor edad debido a los cambios cerebrales relacionados con la edad y, que, en conjunto, podrían artefactar la reserva cognitiva disponible, ocasionando así un deterioro cognitivo más rápido en los pacientes con LOMS. Otro estudio (Tremblay et al., 2020) incluyó 84 pacientes con EM (30 AOMS jóvenes, 30 AOMS mayores y 24 LOMS mayores) y 50 controles sanos (25 jóvenes, 25 mayores). Al comparar los subgrupos de jóvenes y mayores en AOMS y controles sanos, los autores encontraron un efecto de interacción entre la edad y la EM en la atención, la función ejecutiva y el rendimiento de la velocidad de procesamiento, mientras que tal interacción no se encontró en las medidas de memoria episódica. Tremblay también encontró que una mayor duración de la enfermedad resultó en una velocidad de procesamiento y una memoria de trabajo más deterioradas (Tremblay et al., 2020). En particular, este estudio fue uno de los primeros en incluir variables psicosociales como ansiedad, depresión, fatiga y comorbilidades médicas que podrían confundir los efectos de la EM en la edad. A pesar de los resultados arrojados por los dos estudios anteriores, no está claro si la definición del inicio de los síntomas incluía síntomas cognitivos en la presentación inicial que condujo a un diagnóstico de EM, como se ha reconocido más en los últimos años (Benedict et al., 2020), lo que podría haber sesgado los resultados si tales pacientes se distribuyeron de manera desigual en AOMS frente a LOMS. Otros estudios también han sugerido que la edad avanzada juega un papel en los cambios cognitivos en la EM. Ruano y su equipo (Ruano et al., 2017) encontraron que la presencia de deterioro cognitivo (es decir, puntuaciones deterioradas en al menos dos dominios cognitivos) se asoció con una edad más avanzada, independientemente de los subtipos clínicos de EM. Roth y colaboradores (Roth et al.,

2018) confirmaron que la velocidad de procesamiento se vio afectada en EM más mayores en comparación con los controles sanos de edad similar, un hallazgo que está bien establecido en EM jóvenes. Varias comorbilidades importantes del deterioro cognitivo son muy prevalentes en la EM, lo que puede contribuir a los déficits cognitivos observados, al aumento del deterioro cognitivo y al aumento de la mortalidad, especialmente en la EM de mayor edad (Marrie et al., 2015; Magyari et al., 2020). En particular, las comorbilidades vasculares (hipertensión, hiperlipidemia, cardiopatía isquémica, etc.) son más prevalentes en la EM en comparación con la población general, y la prevalencia aumenta con la edad (Marrie et al., 2015; Palladino et al., 2020). Muy pocos estudios sobre el rendimiento cognitivo en personas mayores con EM han tenido en cuenta estas comorbilidades hasta el momento (Tremblay et al., 2020; Pagnotti et al., 2022), por lo que la investigación futura deberá considerar el impacto potencial de estas comorbilidades relacionadas con la EM y la edad en el envejecimiento cognitivo en la EM.

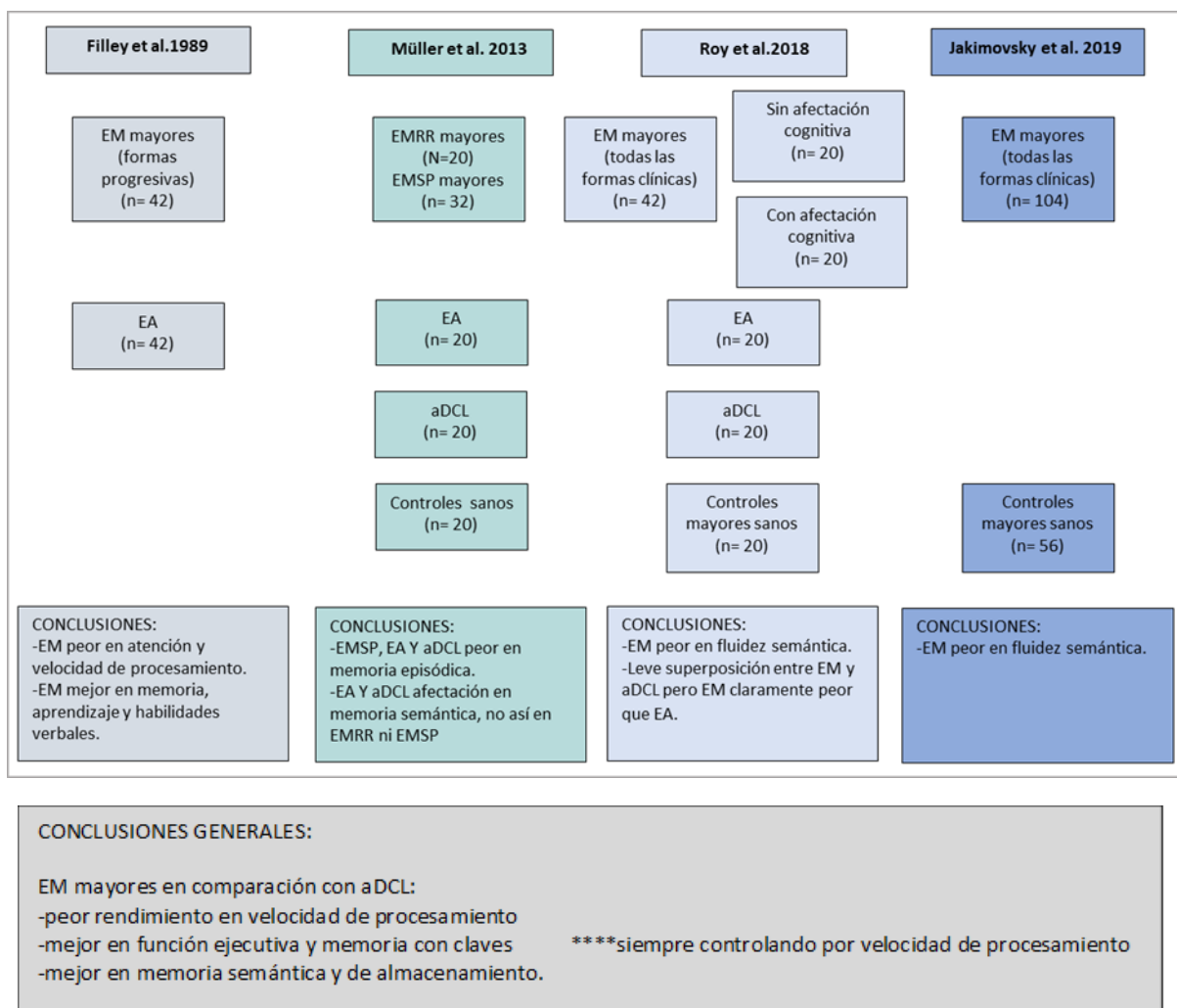
¿Pueden los pacientes con EM mayores desarrollar demencia u otras enfermedades neurodegenerativas que pueden acelerarse debido a la EM?

Para abordar más específicamente cómo los cambios cognitivos en los adultos mayores con EM pueden diferir de los de los adultos mayores con otras afecciones neurodegenerativas, se realizó una investigación para comparar el deterioro cognitivo asociado con los adultos mayores con EM respecto a aquellos con deterioro cognitivo amnésico leve (aDCL, una etapa prodrómica de la EA) (Müller et al., 2013) o EA.

La figura 10 recoge los estudios previos sobre el deterioro cognitivo en pacientes EM mayores. En el primer estudio de este tipo realizado por Filley y su equipo, (Filley et al., 1989), los pacientes con EM progresiva mostraron un peor rendimiento en la atención y la velocidad de procesamiento, pero un mejor rendimiento en el aprendizaje, la memoria y las habilidades verbales que los diagnosticados con EA. Más recientemente, Roy y colaboradores (Roy et al., 2018), examinaron EM mayores que se separaron en subgrupos con deterioro cognitivo y sin deterioro, en comparación con EA, aDCL y controles sanos (n = 20 en cada grupo). Encontraron que el subgrupo de EM alterado mostró una fluidez verbal semántica disminuida similar a aDCL, pero no demostró un olvido tan rápido (medido por la retención de la memoria verbal) como los grupos de EA y aDCL. Llegaron a la conclusión de que había cierta superposición entre la EM y el aDCL con respecto a sus perfiles cognitivos, pero que la EM era claramente diferente de la EA. Sin embargo, es discutible si la fluidez verbal semántica alterada puede representar un deterioro cognitivo emergente debido a otras etiologías, como lo sugieren Jakimovski y su equipo (Jakimovski et al., 2019), quienes también encontraron una fluidez verbal semántica alterada en EM mayores en comparación con controles sanos de edad similar. Otros

estudios respaldan la distinción entre perfiles cognitivos en pacientes mayores con EM y aDCL. Sintetizando los estudios disponibles que comparan a pacientes con aDCL, los EM mayores tienen (1) un peor rendimiento en la velocidad de procesamiento, (2) un mejor rendimiento en las medidas de memoria con claves, y función ejecutiva (después de controlar la velocidad de procesamiento) (Roy et al., 2018), y (3) memoria semántica y de almacenamiento relativamente preservadas (Müller et al., 2013). En general, estos estudios indican que ciertas medidas neuropsicológicas, cuando están alteradas, deberían generar preocupación por patologías relacionadas con la EA en EM de mayor edad.

**Figura 10. Estudios previos sobre el deterioro cognitivo en pacientes EM mayores**



En resumen, a pesar de la heterogeneidad en las muestras y las metodologías, los estudios recientes sugieren que la población EM de mayor edad presenta una disminución más rápida en múltiples dominios cognitivos, tanto en los que se observan normalmente en la EM (p. ej., atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento), como en dominios menos típicamente afectados en la EM

(p. ej., fluencia verbal). También existe evidencia de que el patrón de deterioro cognitivo en los pacientes mayores con EM se puede distinguir del de los pacientes con aDCL y EA, especialmente en las medidas de memoria semántica y de almacenamiento (Chiang et al., 2022).

El declive precoz en la memoria semántica, de almacenamiento y la fluidez verbal puede ser una señal de advertencia de otros procesos patológicos, especialmente la EA.

El diagnóstico de demencia en adultos mayores con EM sigue planteando una gran incertidumbre diagnóstica dados los fenotipos superpuestos asociados con diversas patologías y que sólo pueden ser confirmados por la autopsia post-mortem (Flanagan et al., 2014). El trabajo transversal de Chiang, Roth y colaboradores (Roth et al., 2018), sugiere que los biomarcadores de fluidos (Anderson et al., 2008; David y Tayebi, 2014) y de imágenes tienen el potencial de identificar procesos patológicos relacionados con la EM y otras comorbilidades, como la EA y la enfermedad vascular, aunque se requiere más investigación ya que la mejor manera de interpretar estos biomarcadores sigue siendo incierta. La sensibilidad y especificidad de las pruebas actualmente disponibles para detectar patologías subyacentes en la EM (p. ej., niveles de proteína beta amiloide ( $A\beta$ ) y tau en LCR (Bartosik-Psujek et al., 2006; Virgilio et al., 2021; Momtazmanesh et al., 2021; Virgilio et al., 2022) y tomografía por emisión de protones (PET) de amiloide) (Zeydan et al., 2018; Pietroboni et al., 2020; Zeydan et al., 2020) quedan por determinar. El análisis del LCR para biomarcadores de EA versus PET de amiloide puede considerarse para evaluar la EA comórbida, patología que puede coexistir con la EM, con la advertencia de que el proceso de la enfermedad de la EM también puede interactuar con  $A\beta$  y tau, dada la similitud entre la mielina y la proteína amiloide, lo que afecta y artefacta la interpretación de los resultados de la prueba (Tobin et al., 2016; Pitteri et al., 2022).

Por otro lado, la RM estructural cerebral (Pinter et al., 2021), puede ayudar a evaluar la progresión de la atrofia (como en el lóbulo temporal mesial), que puede ser más sugestiva de EA, aunque la EM también puede causar lesiones corticales (Rocca et al., 2015) y desmielinización del hipocampo, lo que conlleva a la atrofia (Curti et al., 2018). La enfermedad de los pequeños vasos (Sachdev et al., 2014; Daskas et al., 2022) también puede causar atrofia y cambios en la sustancia blanca en personas mayores EM y contribuye al deterioro cognitivo. A su vez, aunque la atrofia en estructuras particulares, como el tálamo (Hasan et al., 2011) está relacionada con el proceso de la enfermedad de EM, aún no es clínicamente aplicable para realizar diagnósticos y pronósticos individuales (Planche et al., 2017; Blecher et al., 2019).

Finalmente, una buena comprensión de la incertidumbre diagnóstica existente y una interpretación cuidadosa de los datos serán necesarios para hacer un juicio clínico bien formado.

Los efectos de la reserva cognitiva en este declive aún no están claros. En el futuro, los diseños de estudio que consideren factores de confusión relacionados con la edad y la EM (p. ej., fatiga, reserva cognitiva, depresión y comorbilidades vasculares), así como la duración de la enfermedad y los subtipos clínicos (p. ej., síndrome clínicamente aislado, EMRR; EMPP, EMSP) serán necesarios para aclarar esta área de investigación.

Faltan estudios longitudinales prospectivos, y deben realizarse para replicar y ampliar los hallazgos de los estudios transversales. Esto también podría ayudar a la atención clínica mediante el establecimiento de datos normativos ajustados por edad (Filippi et al., 2019) para el rendimiento cognitivo en EM como punto de referencia para identificar el envejecimiento cognitivo anormal en población EM de mayor edad (Chiang et al., 2022). La investigación futura deberá investigar cómo la EM y otras patologías coexistentes relacionadas con la edad (como EA, EP y patología cerebrovascular) pueden contribuir a diferentes patrones o progresión del deterioro cognitivo. Esta investigación permitirá a su vez dilucidar mejor la fisiopatología a nivel celular, sistémico y conductual del envejecimiento cognitivo y de la neurodegeneración en la EM.

Dado que cada vez la población con EM vive más tiempo, es importante que se dirijan más esfuerzos de investigación para mejorar y comprender cómo estos procesos contribuyen al deterioro cognitivo en pacientes EM de mayor edad.

## 2 Hipótesis y Objetivos

A la luz de los datos disponibles hasta la fecha y en base a la evidencia científica previamente descrita, subyace la idea de que existe afectación cognitiva característica y frecuente en los pacientes con EM. Dentro de la población con EM, el grupo de edad avanzada es el que aún no está detallado por completo en cuanto a su patología cognitiva y requiere por lo tanto de una aproximación más exhaustiva. Un aspecto de especial interés y en el cual profundizar, en pacientes con EM de cierta edad, es el grado de afectación cognitiva debida exclusivamente a la EM per se o al propio envejecimiento. Con este proyecto de tesis doctoral se pretendió analizar en detalle el nivel de afectación cognitiva en una cohorte de pacientes con EM de más de 55 años (adultos mayores) así como su perfil cognitivo. Además, se intentó comparar ese déficit con el provocado por otras patologías neurodegenerativas entre las que destacan la EA y la EP acorde a este grupo de edad.

### 2.1 Hipótesis

- Los dominios cognitivos afectados en la EM de mayores de 55 años son similares a los que se observan en edades más jóvenes.
- Los pacientes con EM muestran cambios cognitivos durante el proceso de envejecimiento que son distintos a la población control.
- Los pacientes con EM muestran cambios cognitivos durante el envejecimiento que son diferentes a los que suceden en la EA y la EP.

### 2.2 Objetivos

Definir y analizar las características cognitivas en pacientes con EM de más de 55 años.

Objetivos específicos:

- Definir cuál es el perfil cognitivo en pacientes con EM de más de 55 años.
- Evaluar los cambios cognitivos en la EM durante el proceso de envejecimiento.

- Definir las diferencias cognitivas entre los pacientes con EM mayores de 55 años y los pacientes con EA y EP.

## 3 Material y Métodos

### 3.1 Diseño

Para desarrollar y alcanzar los objetivos, se desarrolló un estudio transversal en el que se incluyeron pacientes con EM, pacientes con EA, EP y controles. Se trabajó, por lo tanto, con cuatro grupos de pacientes:

- Grupo control: sujetos sanos sin quejas cognitivas ni comorbilidades con potencial repercusión cognitiva.
- Grupo de EM: categorizado según la edad en menores y mayores de 55 años.
- Grupo de EA: pacientes en fases iniciales (prodrómicas o preclínicas) con biomarcadores de Alzheimer compatibles.
- Grupo de EP: pacientes en fase de deterioro cognitivo leve.

### 3.2 Participantes y Ámbito de Estudio

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

#### 3.2.1 Criterios de Inclusión

Participación voluntaria y firma del consentimiento informado.

#### Controles:

- Ausencia de quejas subjetivas de memoria o de fallos cognitivos. Ausencia de deterioro cognitivo comprobado mediante el test MMSE con puntuación >27.
- Ausencia de depresión comprobado mediante Hamilton Depression Scale.

- Actualmente no hay tratamiento médico para o no ha sido diagnosticado con un trastorno neurológico (como demencia o enfermedad desmielinizante).

**Pacientes con EM:**

- Formas remitente-recurrente (RR); Primaria progresiva (PP), Secundaria progresiva (SP).
- Con o sin quejas subjetivas de memoria. Todos ellos habiendo realizado el estudio neuropsicológico establecido.
- Actualmente no hay tratamiento médico para o no ha sido diagnosticado con un trastorno psiquiátrico (como brote psicótico o esquizofrenia).

**Pacientes con DCL-ALZHEIMER:**

- Pacientes con presentación amnésica sin demencia en los cuales el diagnóstico se confirmó biológicamente mediante biomarcadores del líquido cefalorraquídeo.
- Fases Clinical Dementia Rating de Hughes (CDR): CDR 0 y CDR 0,5.
- Actualmente no hay tratamiento médico para o no ha sido diagnosticado con un trastorno psiquiátrico (como depresión o esquizofrenia).
- Actualmente no hay tratamiento médico para o no ha sido diagnosticado con un trastorno neurológico diferente al de DCL-EA (como enfermedad desmielinizante).

**Pacientes con EP:**

- Pacientes con diagnóstico de EP basado en los Criterios del Banco de Cerebros de EP del Reino Unido.
- Cognitivamente sanos o en fase de DCL con diagnóstico basado en los criterios de la Sociedad de Trastornos del Movimientos (ver Tabla 4.). Requiere del deterioro en al menos dos pruebas neuropsicológicas, representadas por dos pruebas alteradas en un dominio cognitivo o una prueba alterada en dos dominios cognitivos diferentes. Todos fueron evaluados también mediante el test SCOPA-cog.

**Ámbito del estudio:**

Realizamos un estudio transversal retrospectivo incluyendo pacientes con EM, EA, EP y controles sanos de nuestro centro. Nuestro hospital es un centro de nivel terciario ubicado en Madrid, España. Los pacientes fueron reclutados del Departamento de Neurología, concretamente de las unidades de EM, Neurología Cognitiva y Trastornos del Movimiento. Las Unidades de EM y Trastornos del Movimientos son centros de referencia nacional, pero también con acceso directo desde atención primaria.

**3.2.2 Criterios de Exclusión**

- Antecedentes de otras enfermedades neurológicas distintas a las descritas previamente para cada grupo. Quedando excluidas: ictus, epilepsia, tumor cerebral, antecedentes de lesión cerebral traumática o meningitis.
- Déficits motores (esencialmente para pacientes con EP) o sensoriales graves (p.ej. pérdida de visión) que puedan suponer una limitación en la realización del test.
- Toma de fármacos y/o presencia de enfermedades sistémicas activas no controladas que puedan suponer una alteración cognitiva.
- Historia de abuso de consumo de alcohol u otros tóxicos.
- Idioma materno distinto al castellano, si esto conlleva una mala comprensión y ejecución de la prueba.

**Pacientes con EM:**

- Excluidos pacientes con brote en los 2 meses previos al reclutamiento o en tratamiento con corticoides.

**3.2.3 Test Neuropsicológicos y Escalas**

A cada uno de los pacientes se le administró un protocolo de evaluación neuropsicológica común, incluyendo las siguientes pruebas:

**Span verbal de atención (dígitos directos e inversos):** es una tarea de atención y memoria que consta de 2 partes: en la primera, el sujeto debe repetir una secuencia de números en el mismo orden que

se le presenta y, en la segunda, en el orden inverso a su presentación. La versión directa se considera una medida de la eficacia de la atención verbal (Spitz et al., 1972; Cohen et al., 1993; Lezak et al., 2004). La tarea de dígitos inversos implica un rastreo mental en el que intervienen procesos verbales y visuales, así como memoria de trabajo (Larrabee et al., 1986).

**Corsi block-tapping test directo e inverso:** constituye una de las pruebas más comúnmente utilizadas para medir la memoria visuoespacial a corto plazo y de trabajo (Richardson, 2007). El test generalmente consta de nueve bloques colocados al azar en una superficie plana. El examinador toca un subconjunto de bloques en un orden predeterminado mientras el participante observa. En la versión directa de la prueba, el participante repite el orden de golpeteo tal como se presentó, mientras que, en la versión inversa de la prueba, repite el orden de golpeteo al revés. El número de bloques golpeados comienza con una corta secuencia y aumenta con cada repetición correcta. La prueba concluye cuando el participante no logra reproducir una determinada secuencia de toques (Kessels et al., 2000; Monaco, Costa et al., 2013).

**Trail Making Test partes A y B:** Test utilizado para evaluar la atención, la flexibilidad del pensamiento y la habilidad visuoespacial (Reitan, 1955, 1958; Bowie et al., 2006). Consta de dos partes: en la primera (TMTa) hay que unir rápidamente con líneas los números, estando estos colocados aleatoriamente en orden numérico y en la segunda (TMTb) es preciso unir los números y las letras con líneas en orden alfanumérico, estando estos colocados aleatoriamente.

**Symbol Digit Modalities Test:** El SDMT (Smith, 1973; 1982) es una prueba que evalúa principalmente atención, rastreo visual, velocidad de procesamiento mental y velocidad visuomotora. El test consiste en emparejar dibujos geométricos sin significado con un número del 1 al 9, según un modelo previo.

**Boston Naming Test:** es una prueba de denominación por confrontación visual que incluye 60 dibujos en blanco y negro de diversos objetos animados e inanimados, de menor a mayor dificultad (Kaplan et al., 1983; Van Gorp et al., 1986; Fastenau et al., 1998; Heaton et al., 1999). Incluye objetos cotidianos y otros más complejos. Ampliamente utilizada para valorar la capacidad lingüística, así como la memoria semántica.

**Free and Cued Selective Reminding Test:** es una prueba de memoria verbal episódica que fue diseñada para dissociar los diferentes procesos implicados en la formación de nuevas memorias. Se presentan 16 palabras por escrito, las cuales deben ser aprendidas (Buschke, 1984; Peña-Casanova, 2009). Cada una de las palabras pertenece a una categoría semántica diferente que se da explícitamente al sujeto para promover un procesamiento profundo y controlado del material. Estas mismas categorías se usan más tarde para facilitar el recuerdo de aquellas palabras que no han sido recordadas de manera libre. Tal forma de proceder asegura que una ausencia de recuerdo se debe a

un problema de consolidación y no a otros aspectos, como inatención en el momento de presentar las palabras o una dificultad de evocación libre de la información que sí ha sido consolidada.

**Judgment Line Orientation** : prueba estandarizada de habilidades visuoespaciales (Grant et al., 2009). La prueba mide la capacidad de una persona para igualar el ángulo y la orientación de las líneas en el espacio (Mitrushina et al., 2005). Se les pide a los sujetos que hagan coincidir dos líneas en ángulo con un conjunto de 11 líneas que están dispuestas en un semicírculo y separadas 18 grados entre sí (Franzen et al., 2000; Steptoe et al., 2010).

**Torre de Londres, versión Londres-Drexel** : es una tarea que valora las funciones ejecutivas, de planificación y resolución de problemas (Shallice, 1982). Implica la puesta en marcha de varios procesos de organización: iniciar el plan y sostenerlo en la memoria durante su realización, inhibir posibles distractores y cambiar de estrategia de modo flexible en aquellos casos que sea necesario. Se les presenta a los sujetos dos aparatos con tres esferas de distintos colores y tres varillas de diferentes tamaños cada uno: una grande en la que entran tres esferas, una mediana en la que entran dos, y una pequeña en la que sólo entra una. A partir de una configuración inicial deben alcanzar una configuración final determinada siguiendo las reglas presentadas por el examinador (Culbertson y Zillmer, 2005). Para lograr un buen desempeño en TOL, un sujeto debe tener habilidades de planificación eficientes para resolver el problema en la menor cantidad de movimientos posibles.

**Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1941; Osterrieth, 1944)**: esta prueba permite evaluar la percepción visual, la capacidad constructiva visuoespacial y la memoria visual. También mide una serie de capacidades cognitivas que incluyen estrategias de planificación y resolución de problemas (Lezak et al., 2004; Mitrushina et al., 2005). La tarea consiste en copiar primero y reproducir después, de memoria, una figura de estructura compleja de 18 elementos. Se valora la copia de cada elemento y posteriormente, el recuerdo inmediato a los 3 minutos y el recuerdo diferido a los 30 minutos espontáneamente y tras reconocimiento.

**Test de interferencia Color-Palabra Stroop**: fue elaborado por Golden (Golden, 2005) con la intención de valorar aspectos como la atención selectiva y de control inhibitorio. Consta de tres tareas. En primer lugar (STROOP A) se proporciona al sujeto una lista con los nombres de tres colores (rojo, azul y verde) escritos en negro, y se le solicita que los vaya leyendo. La segunda de las tareas (STROOP B) es la identificación de colores, en la que se proporciona una lista en la que aparecen símbolos sin significado, coloreados. Se le pide al sujeto que identifique y nombre el color de cada uno de los elementos. Por último, la tercera (STROOP C) y más representativa tarea del test de Stroop se basa en el principio de interferencia, ofreciendo al sujeto una lista de palabras con el nombre de los colores anteriormente citados, pero en esta ocasión escritos con un color distinto al que hace referencia la

palabra. Por ejemplo, aparece la palabra AZUL escrita en rojo. El sujeto deberá ir nombrando el color en el que está escrito cada elemento.

**Fluencia verbal (fonética o formal y semántica):** Las tareas de fluencia verbal proporcionan datos sobre atención, memoria a corto plazo, habilidad para iniciar y mantener la producción de palabras, flexibilidad mental, capacidad de inhibición de respuesta, velocidad de procesamiento mental y memoria semántica (Borkowski, 1967; Crawford, 1995; Ruff, 1997; Mitrushina, 2005). Son ampliamente utilizadas en investigación, así como en exploración neuropsicológica debido a que son fácilmente administrables a la vez que sensibles a gran variedad de disfunciones cognitivas. La mayoría de las versiones evalúan la producción de palabras de una categoría determinada en un periodo de un minuto. Las categorías más utilizadas son la semántica (animales) y la formal (letra inicial) (Peña-Casanova, 1990). Las versiones propuestas en inglés tienden a emplear las iniciales F, A y S. Sin embargo, las adaptaciones al castellano optan por las letras P, M y R ya que se consideran más adecuadas para el idioma español (Artiola, 1999; Peña-Casanova, 2009).

Estos test pertenecen a la batería Neuronorma y se usaron como referencia en este proyecto de tesis doctoral, permitiendo también evaluar el potencial declive de los diferentes procesos cognitivos como la memoria verbal, atención/funciones ejecutivas, lenguaje y la función visuoespacial/perceptiva. Esta batería ha sido validada tanto en pacientes con EM como en diferentes demencias incluyendo EA (Peña-Casanova et al., 2009; Sánchez-Benavides et al., 2014; Matias-Guiu et al., 2020b; García-Gutiérrez et al., 2021).

Se definió deterioro cognitivo cuando las puntuaciones en los test neuropsicológicos estaban 2 desviación estándar por debajo de la media (Patti et al., 2009). Sin embargo, se han empleado varias definiciones para el deterioro cognitivo, con distintos puntos de corte: 1,5, 1,65 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media. (Artemiadis et al., 2021).

En este proyecto se estimó un tamaño muestral necesario de aproximadamente 500 casos habiendo al menos 100-120 por grupo de estudio, asumiendo una potencia del 80%, un nivel alfa de significación de 0,05 corregido por comparaciones múltiples, y considerando un tamaño del efecto medio entre grupos. Se utilizaron los datos procedentes de otros estudios realizados por el grupo de investigación, incluyéndose de forma prospectiva los pacientes necesarios hasta completar la muestra.

### 3.3 Análisis Estadístico

Los datos fueron almacenados en una base de datos para su análisis estadístico posterior.

Se emplearon varios test y programas estadísticos para el análisis e interpretación de los datos. Entre ellos, SPSS statistics software versión 26.0 y MEDCALC software versión 26.0 para emparejar muestras.

La comprobación de la normalidad de los datos se realizó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para estudiar la distribución de las variables.

Se utilizaron puntuaciones escalares demográficamente ajustadas para comparar el desempeño neuropsicológico entre grupos. Para comparar variables continuas se emplearon ANOVA o la t de student. Para comparar variables cualitativas se utilizó la chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Los tamaños del efecto d de Cohen se estimaron e interpretaron como pequeños ( $d \leq 0,5$ ), moderados ( $d = 0,51-0,79$ ) y grandes ( $d \geq 0,80$ ). Consideramos estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  con una distribución normal, pero debido al elevado número de comparaciones entre pruebas neuropsicológicas, se tuvieron en cuenta los tamaños del efecto D Cohen. A su vez, marcamos también los resultados con significación estadística  $p < 0,01$  y aquellos que superaban la corrección de Bonferroni ( $p < 0,017$ , considerando  $p = 0,05$  dividida entre los 29 test neuropsicológicos).

Además, se estimó la regresión logística binaria (método enter) para evaluar la asociación de la edad y la EDSS con el deterioro cognitivo.

Se calculó el coeficiente de Pearson ( $r$ ) para evaluar las correlaciones entre SDMT y otras pruebas neuropsicológicas. Los coeficientes se calcularon para el grupo de EM jóvenes y mayores por separado. Las correlaciones se consideraron bajas ( $r < 0,30$ ), moderadas ( $r 0,30-0,49$ ) o altas ( $r > 0,49$ ) (Cohen et al., 2013). Se utilizó la transformación Fisher r-to-z para comparar los coeficientes de correlación para probar la hipótesis de que las correlaciones podrían ser diferentes entre los grupos de EM jóvenes y mayores. Se utilizó el modelado lineal automático (LINEAR) para identificar los mejores predictores neuropsicológicos de SDMT. Se generaron dos modelos para EM jóvenes y mayores, utilizando criterios de avance gradual y de información. Se introdujeron todas las pruebas neuropsicológicas.

## 4 Resultados

### 4.1 Descripción de la muestra

Tabla 5. Características demográficas de las muestras

	Controles sanos	EM	EA	EP
<b>Número de sujetos</b>	300	542	142	88
<b>Edad (años)</b>				
<b>Media ± desviación estándar</b>	49,69 ± 12,30	47,54 ± 10,77	72,86 ± 6,96	67,27 ± 9,35
<b>Sexo mujer</b>				
<b>N (%)</b>	185 (61,7)	364 (67,3)	70 (49,3)	28 (31,8)
<b>Años escolares</b>				
<b>Media ± desviación estándar</b>	13,56 ± 3,72	15,04 ± 3,66	10,80 ± 4,91	11,09 ± 4,69

Las estadísticas descriptivas se muestran como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o frecuencia (porcentaje). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de la distribución de las variables. Se utilizaron la prueba t de student para muestras independientes y ANOVA para comparar cuantitativamente entre dos o más de dos grupos, respectivamente. Se utilizó chi-cuadrado para comparar variables cualitativas. Los tamaños del efecto d de Cohen se estimaron e interpretaron como pequeños ( $d \leq 0,5$ ), moderados ( $d = 0,51-0,79$ ) e intensos ( $d \geq 0,80$ ).

Tabla 6. Características demográficas de las muestras comparadas EM jóvenes y EM mayores

	EM jóvenes	EM mayores (> 55 años)	Prueba t de student	Valor p (*)
<b>N</b>	407	135		
<b>Edad (años)</b> Media ± desviación estándar	46,26 ± 5,34	61,18 ± 4,72	22,265	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo mujer</b> N (%)	269 (66,1)	96 (71,1)	25,38	<b>&lt;0,001</b>
<b>Años escolares</b> Media ± desviación estándar	14,14 ± 3,61	14,14 ± 3,61	56,43	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lengua materna</b>	Español: 98,3% (n=400)	Español: 100%	1	0,318
	Ruso: 0,49% (n=2)			
	Búlgaro: 0,49% (n=2)			
	Portugués: 0,24% (n=1)			
	Rumano: 0,24% (n=1)			
<b>Diagnóstico (tipo de EM)</b>	EMRR: 86,8% EMSP: 8,9% EMPP: 4,3%	EMRR: 52,6% EMSP: 31,1% EMPP: 16,3%	4,225	<b>&lt;0,001</b>
<b>EDSS Mediana (Q1-Q3)</b>	EDSS 1: 27,5% EDSS 2: 13,3% EDSS 3: 10,8% 2,5 (Q1:1- Q3:4)	EDSS 1: 5,9% EDSS 1.5: 5,2% EDSS 2: 8,1% EDSS 3: 7,4% EDSS 3.5: 5,9% EDSS 4.5: 5,2% EDSS 5.5: 5,2% EDSS 6: 9,6% EDSS 6.5: 9,6% 4 (Q12-Q3:6)	3,182	0,002

(\*) Valor de p: se refiere a la comparación de medias entre muestras, utilizando la prueba t de student para muestras independientes. Aparecen resaltados en negrita los test que se ajustan a la corrección de Bonferroni.

Tabla 7. Características demográficas de las muestras comparadas EM jóvenes y Controles jóvenes

	EM jóvenes (≤ 55 años)	Controles jóvenes	Prueba t de student	Valor p (*)
N	407	199		
Edad (años) Media ± desviación estándar	42,93 ± 7,16	42,86 ± 7,10	0,08	0,989
Sexo mujer N (%)	269 (66,1)	116 (58,6)	49,975	<b>&lt;0,001</b>
Años escolares Media ± desviación estándar	14,24 ± 3,17	14,35 ± 3,10	0,265	0,711

(\*) Valor de p: se refiere a la comparación de medias entre muestras, utilizando la prueba t de student para muestras independientes. Aparecen resaltados en negrita los test que se ajustan a la corrección de Bonferroni.

Tabla 8. Características demográficas de las muestras comparadas EM mayores y Controles mayores

	EM mayores (> 55 años)	Controles mayores	Prueba t de student	Valor p (*)
N	135	101		
Edad (años) Media ± desviación estándar	62,24 ± 5,78	62,30 ± 5,77	0.074	0.941
Sexo mujer N (%)	96 (71,1)	62 (61,7)	24124	<b>&lt;0.001</b>
Años escolares Media ± desviación estándar	13,05 ± 4,05	12,97 ± 4,20	0.138	0.891

(\*) Valor de p: se refiere a la comparación de medias entre muestras, utilizando la prueba t de student para muestras independientes. Aparecen resaltados en negrita los test que se ajustan a la corrección de Bonferroni.

Tabla 9. Características demográficas de las muestras comparadas EM mayores y EA

	EM mayores (> 55 años)	EA	Prueba t de student	Valor p (*)
N	135	110		
Edad (años) Media $\pm$ desviación estándar	68,66 $\pm$ 5,15	68,74 $\pm$ 5,29	0,07	0,945
Sexo mujer N (%)	96 (71,1)	35 (31,8)	12,651	<b>&lt;0,001</b>
Años escolares Media $\pm$ desviación estándar	11,66 $\pm$ 3,86	11,48 $\pm$ 3,77	0,188	0,851

(\*) Valor de p: se refiere a la comparación de medias entre muestras, utilizando la prueba t de student para muestras independientes. Aparecen resaltados en negrita los test que se ajustan a la corrección de Bonferroni.

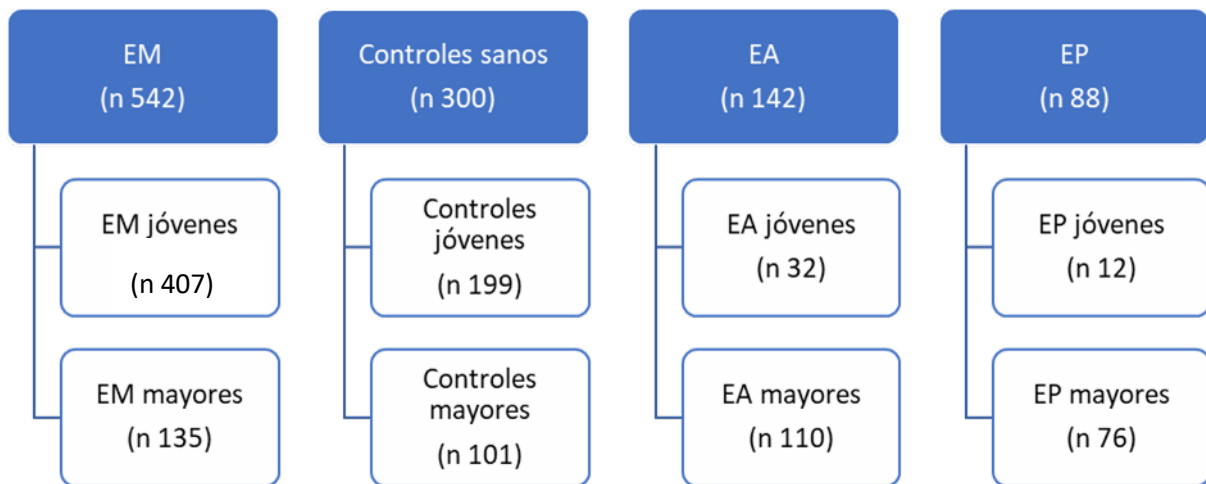
Tabla 10. Características demográficas de las muestras comparadas EM mayores y EP

	EM mayores (> 55 años)	EP	Prueba t de student	Valor p (*)
N	135	76		
Edad (años) Media $\pm$ desviación estándar	65,84 $\pm$ 6,29	65,84 $\pm$ 6,31	0,828	0,920
Sexo mujer N (%)	96 (71,1)	37 (49,3)	9,647	<b>&lt;0,001</b>
Años escolares Media $\pm$ desviación estándar	11,65 $\pm$ 3,80	11,65 $\pm$ 3,90	0,853	0,974

(\*) Valor de p: se refiere a la comparación de medias entre muestras, utilizando la prueba t de student para muestras independientes. Aparecen resaltados en negrita los test que se ajustan a la corrección de Bonferroni.

Con el fin de poder llevar a cabo las comparaciones y estudios pertinentes, se partió de varias bases de datos que posteriormente se fueron agrupando a tenor de las mínimas diferencias posibles.

Las bases iniciales recogidas de forma prospectiva en las consultas de Neurología del Hospital Clínico San Carlos fueron las siguientes: 542 pacientes con EM, 300 controles sanos, 88 pacientes con enfermedad de Parkinson y 142 pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Se realizó una primera división de las muestras en base a la edad de los sujetos, seleccionando únicamente aquellos mayores de más de 55 años de edad (Figura 11.)

**Figura 11. 1ª división de las muestras en función de la edad en jóvenes ( $\leq 55$ ) y mayores ( $> 55$ )**

En segundo lugar, se fueron seleccionando casos de estas nuevas bases de datos de sujetos mayores, para así ir agrupándolas dos a dos: EM jóvenes versus mayores, EM mayores vs controles sanos mayores, EM mayores vs EP, EM mayores vs EA. Los criterios para ir realizando las comparaciones fueron el sexo, los años de escolarización y la edad dividida por intervalos.

Se empleó a tal efecto el programa estadístico MEDCALC con la función matched que seleccionaba únicamente los casos que cumplieran con los requisitos. Esta herramienta analiza todas las combinaciones posibles en base a estos tres criterios, hasta conseguir encontrar aquella que minimice al máximo las diferencias entre las bases comparadas sin perder excesivo número de sujetos ni significación clínica.

Los criterios tenidos en cuenta fueron los siguientes:

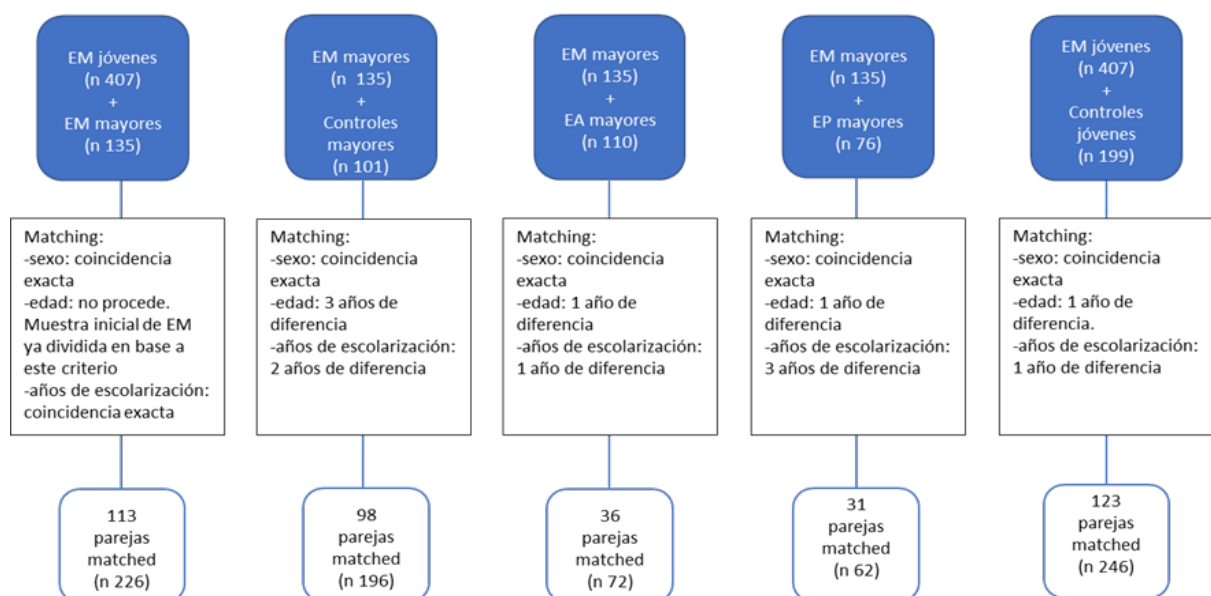
- El sexo se clasificó en dos grupos: hombre-mujer
- Los años de escolaridad se dividieron en 7 categorías,
  - 0: sin estudios / analfabeto
  - 1: estudios básicos (enseñanza infantil y primaria)
  - 2: secundaria obligatoria (Escuela Secundaria Obligatoria)
  - 3: post obligatoria (bachillerato y ciclo de formación profesional de grado medio)
  - 4: grado superior (ciclo de formación profesional de grado superior)
  - 5: grados universitarios/licenciaturas
  - 6: estudios post universitarios (máster, doctorado)

- La edad también fue segmentada por rangos de 5 en 5 años: 1 (10-15 años); 2 (16-20); 3 (21-25); 4 (26-30); 5 (31-35); 6 (36-40); 7 (41-45); 8 (46-50); 9 (51-55); 10 (56-64,9); 11 (>65).

Mediante una t de student para muestras independientes se estudiaron las diferencias test a test entre las dos cohortes considerando como significativa  $p < 0,05$ . Se procedió de igual modo tanto para los resultados brutos como para los escalares.

La figura 12 recoge los grupos creados tras la agrupación por pares en base a los criterios establecidos para el matching.

**Figura 12. Matching a partir de las bases de sujetos mayores, agrupación por pares buscando la mínima diferencia posible en función de la edad, el sexo y los años de escolarización.**

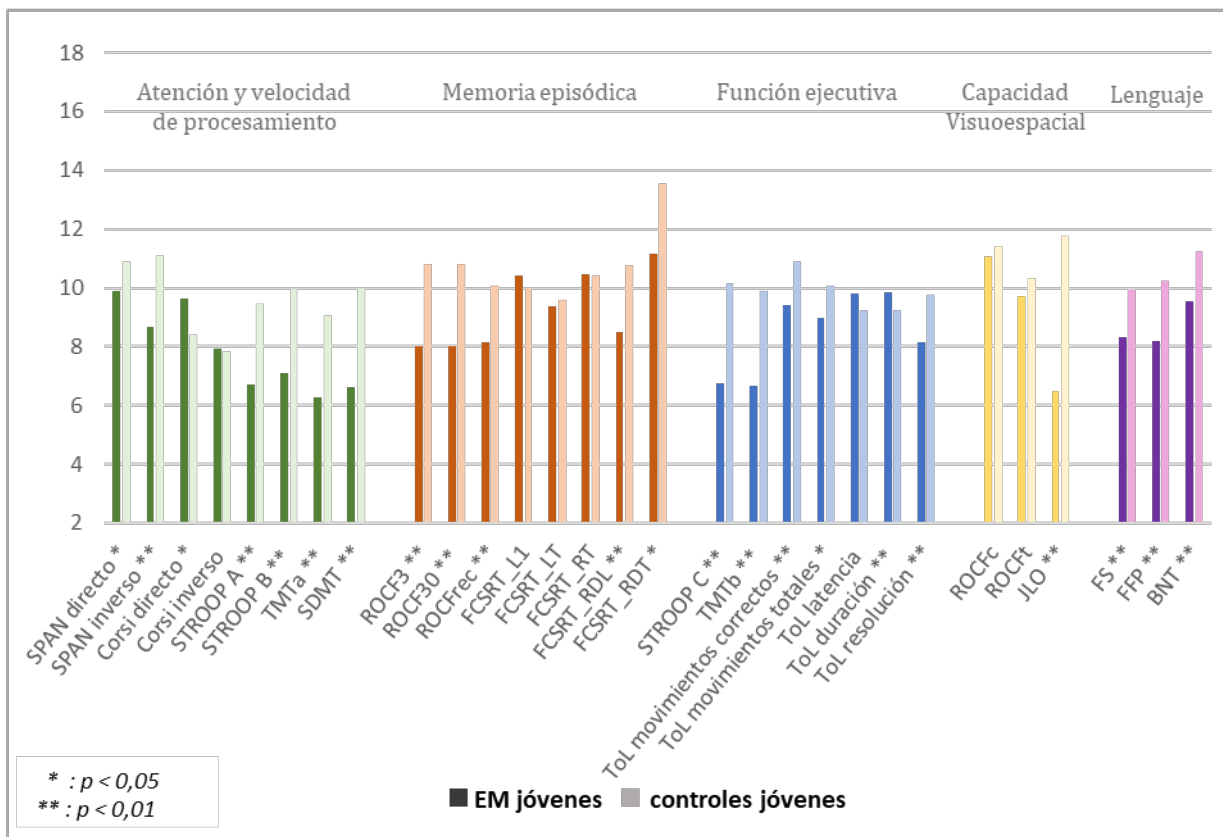


## 4.2 Comparación del Perfil Cognitivo entre EM y Controles sanos

### 4.2.1 EM Jóvenes y Controles Jóvenes

En comparación con los controles sanos, los EM jóvenes mostraron un rendimiento más bajo en la gran mayoría de las pruebas: SPAN directo, SPAN inverso, CORSI directo, TMTa, TMTb, SDMT, ROCFrec, ROCF3, ROCF30, FCSRT\_RDL, FCSRT\_RDT, STROOP A, STROOP B, STROOP C, ToL movimientos correctos, ToL movimientos totales, ToL duración, ToL resolución, FS, FFP, BNT y JLO. Los tamaños del efecto fueron pequeños para SPAN directo, Corsi directo, FCSRT\_RDT, ToL movimientos totales, FS, moderados para ROCFrec, FCSRT\_RDL, ToL movimientos correctos, ToL resolución, FFP y BNT grandes para SPAN inverso, STROOP A, STROOP B, STROOP C, TMTa, TMTb, SDMT, ROCF30, ROCF3, ToL duración y JLO (Figuras 13 y 17; Tabla 13 en Anexos).

Figura 13. Valores escalares medios EM jóvenes frente a controles jóvenes

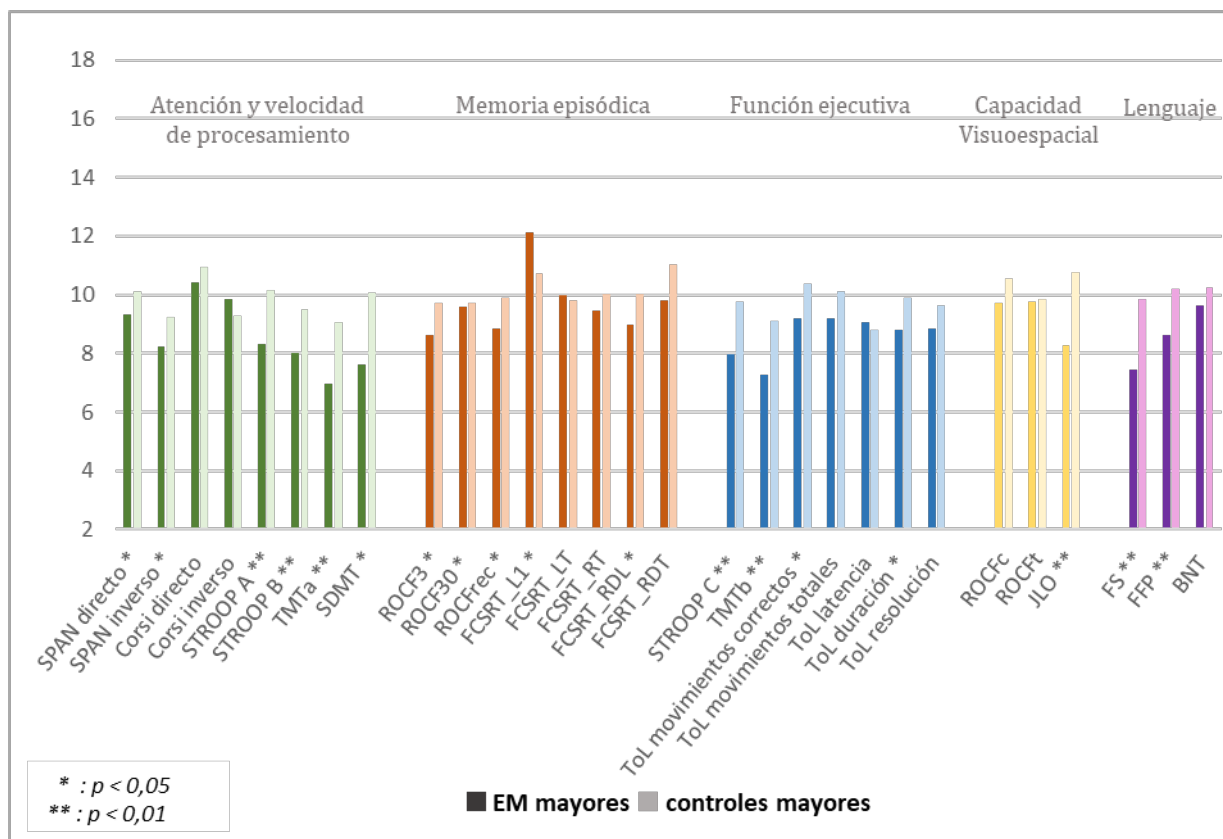


En todos los casos se mostrarán los resultados escalares, adjuntando los datos brutos en el material suplementario.

### 4.2.2 EM Mayores y Controles Mayores

Con respecto a los EM mayores, este grupo mostró un rendimiento más bajo en comparación con controles sanos en las siguientes pruebas: SPAN directo e inverso, STROOP A, STROOP B, STROOP C, TMTa, TMTb, SDMT, ROCF3, ROCF30, ROCFrec, FCSRT\_L1, FCSRT\_RDL, ToL movimientos correctos, ToL ejecución, FS, FFP, JLO. Los tamaños del efecto fueron pequeños para SPAN directo, SPAN inverso, ROCF3, ROCF30, ROCFrec, FCSRT\_FL1, FCSRT\_RDL, FCSRT\_RDT, ToL movimientos correctos. ToL duración; moderados para TMTa, TMTb, STROOP A, STROOP B, STROOP C, FS, FFP, JLO y grande para SDMT (Figuras 14 y 17; Tabla 14 en Anexos).

**Figura 14. Valores escalares medios de EM mayores frente a controles mayores**

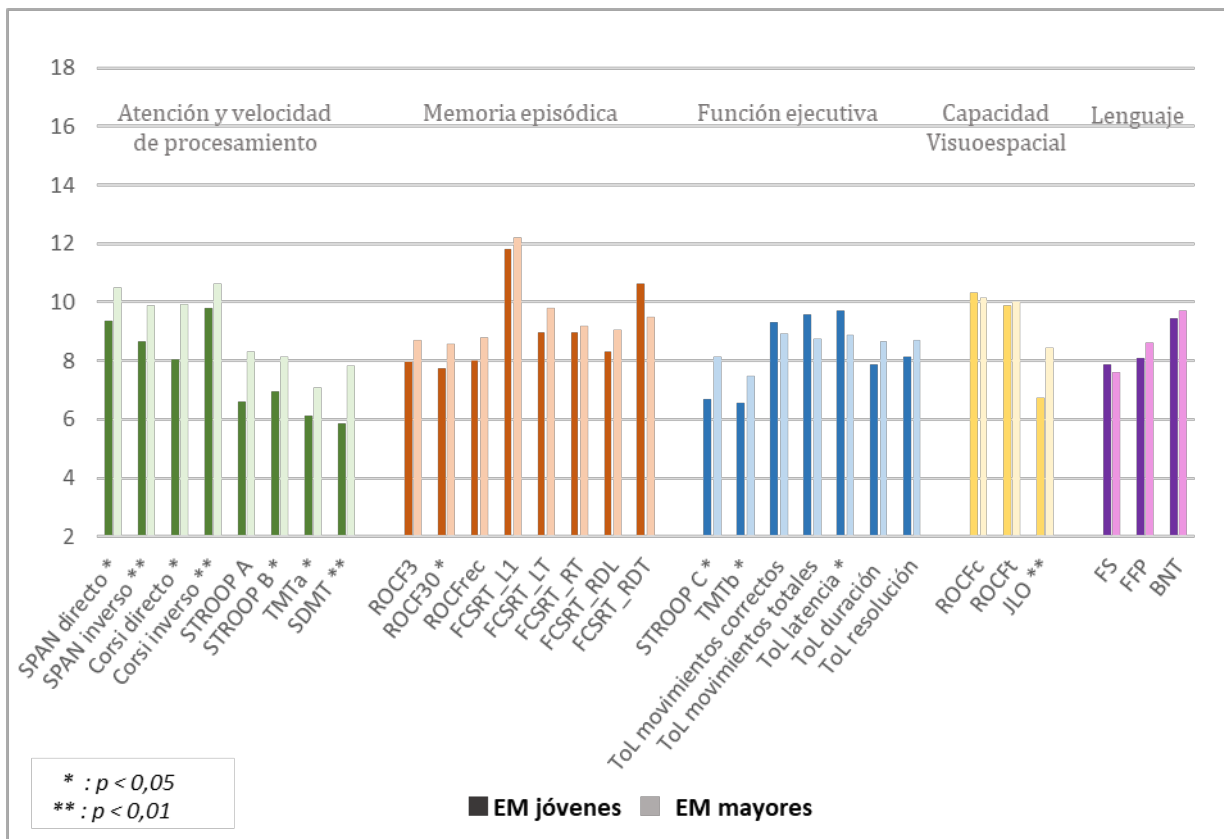


### 4.3 Comparación del Perfil Cognitivo entre EM jóvenes y EM mayores

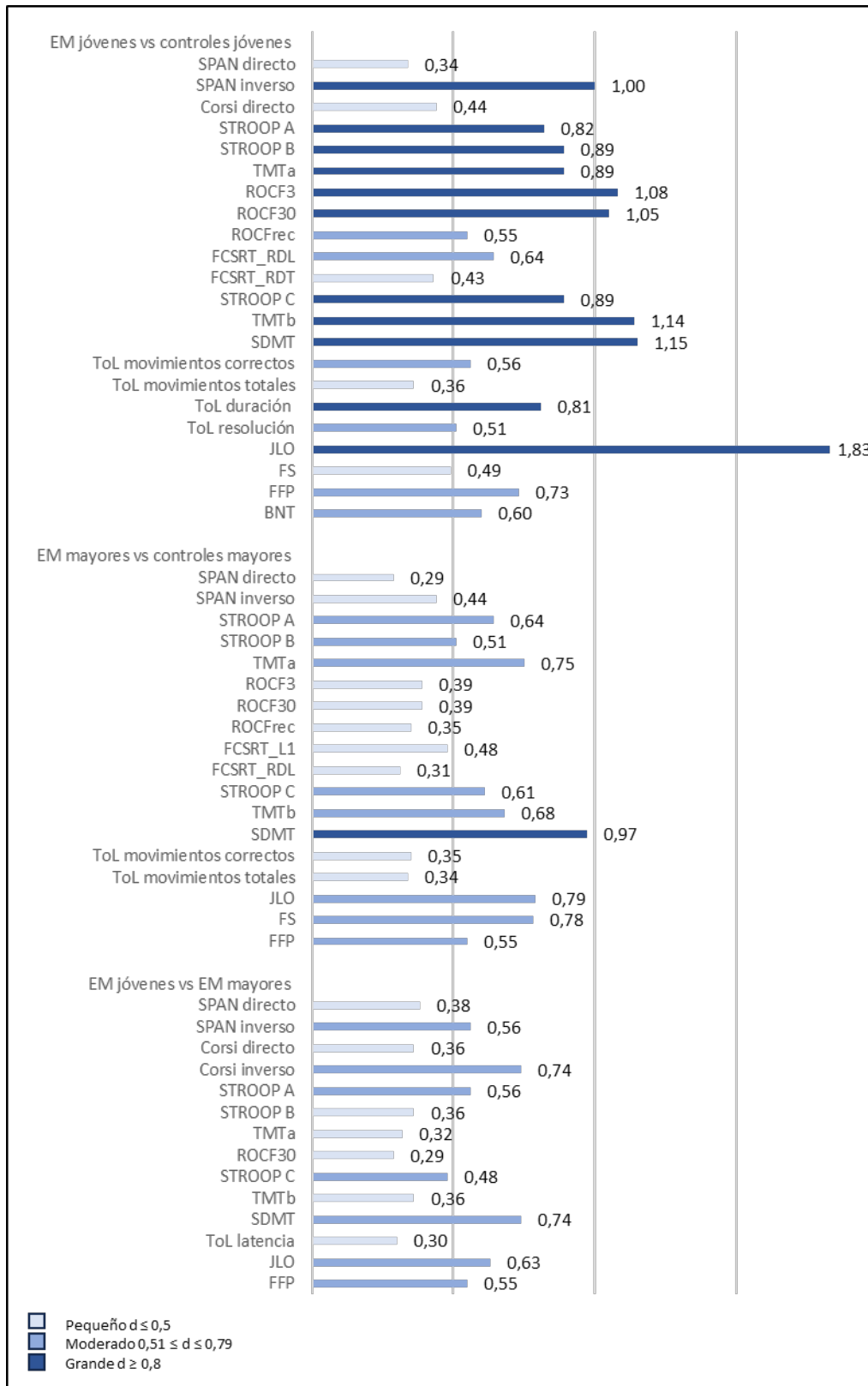
Los pacientes jóvenes con EM mostraron un rendimiento más bajo en las siguientes pruebas en comparación con los EM adultos: SPAN directo e inverso, Corsi directo e inverso, STROOP A, STROOP B, STROOP C, TMTa, TMTb, SDMT, ROCF30, ToL latencia y JLO.

Los tamaños del efecto fueron pequeños para SPAN directo, Corsi directo, STROOP B, STROOP C, TMTa, TMTb, ROCF30, ToL latencia y moderados para SPAN inverso, Corsi inverso, STROOP A, SDMT y JLO (Figuras 15 y 17; Tabla 15 en Anexos).

Figura 15. Valores escalares medios para EM jóvenes frente a EM mayores



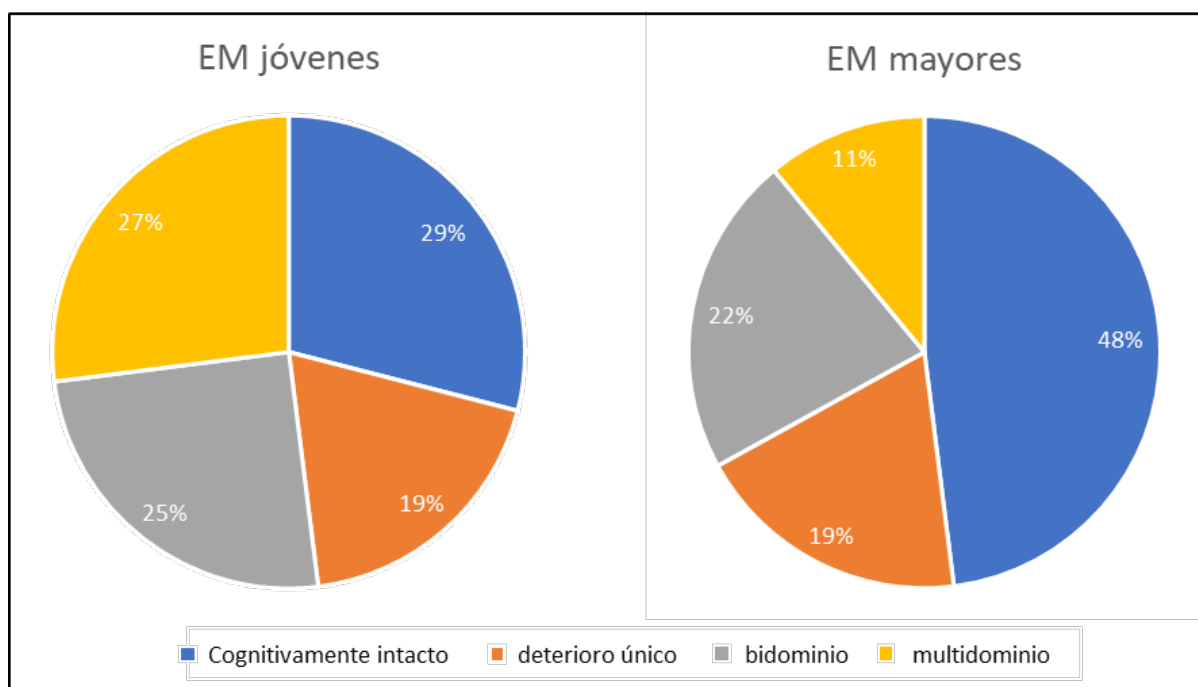
**Figura 16. Representación de los tamaños del efecto (d de Cohen) para las comparaciones de medias entre EM jóvenes vs. controles jóvenes, EM mayores vs. controles mayores, y EM jóvenes versus EM mayores**



#### 4.4 Fenotipos cognitivos en los grupos de EM jóvenes y EM mayores

En el grupo de jóvenes con EM, 33 (29,2%) se consideraron cognitivamente intactos, 21 (18,6%) mostraron deterioro de un único dominio, 28 (24,8%) deterioro de dos dominios y 31 (27,4%) deterioro de múltiples dominios. En el grupo de EM de edad avanzada, 54 (47,8%) se consideraron cognitivamente intactos, 21 (18,6%) con deterioro de un único dominio, 25 (22,1%) con deterioro de dos dominios y 13 (11,5%) con deterioro de múltiples dominios. La distribución observada fue estadísticamente significativa entre los grupos de EM jóvenes y mayores ( $X^2 = 12,60$ ,  $p=0,006$ ) (Figura 17).

Figura 17. Fenotipos cognitivos según el sistema IC-CoDiMS en EM jóvenes (izquierda) y EM mayores (derecha)



La frecuencia de deterioro de la atención/velocidad de procesamiento (54,9% vs 32,7%,  $X^2 = 11,23$ ,  $p=0,001$ ) y deterioro de la memoria episódica (27,9% vs 14,3%,  $X^2 = 5,73$ ,  $p=0,017$ ) fue mayor en el grupo de jóvenes que en el grupo de mayores. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la función ejecutiva (46,0% vs 35,3%,  $X^2 = 2,55$ ,  $p=0,110$ ), visuoespacial (17,9% vs 9,5%,  $X^2 = 2,99$ ,  $p=0,083$ ) y lenguaje (12,4% vs 17,7%,  $X^2 = 1,24$ ,  $p=0,264$ ).

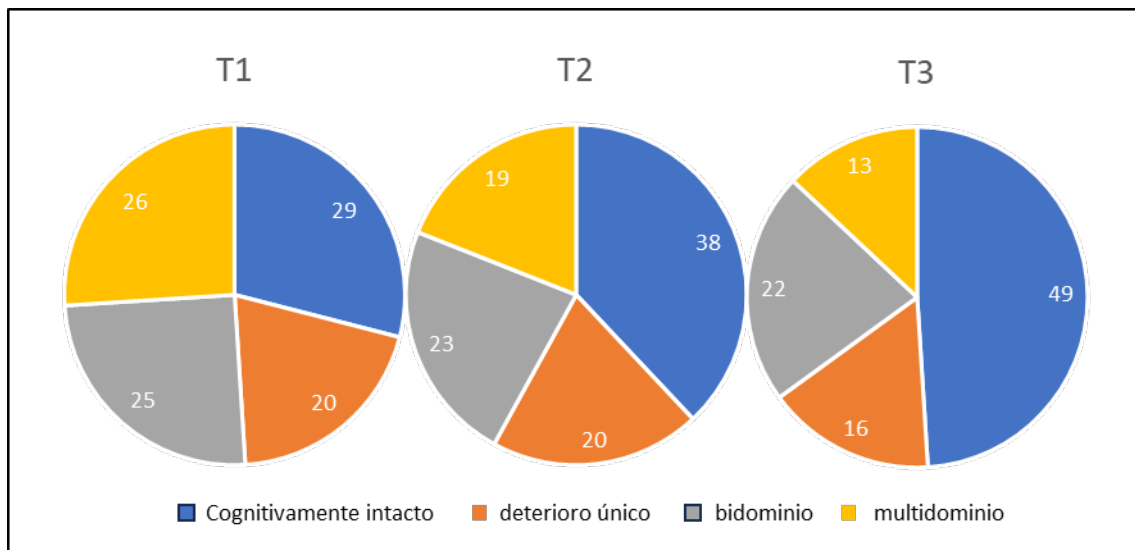
#### 4.5 Fenotipos cognitivos en todos los rangos de edad en la EM

También dividimos la muestra de EM en tres terciles según la edad de la evaluación. Los terciles fueron los siguientes:

**Tabla 11. División de la muestra en terciles según la edad de evaluación**

	Primer tercil T1	Segundo tercil T2	Tercer tercil T3
Media (años) ± desviación estándar	43,24 ± 4,02	54,18 ± 2,93	63,32 ± 4,33
Rango de edad (años)	[31-48]	[49-58]	[59-77]

En T1, el 28,8% se consideró cognitivamente intacto, el 20,5% mostró deterioro de un único dominio, el 24,7% de dos dominios y el 26,0% de múltiples dominios. En T2, el 37,7% se clasificó como deterioro cognitivo, el 19,5% como deterioro de un único dominio, el 23,4% como deterioro de dos dominios y el 19,5% como deterioro de múltiples dominios. En T3, el 48,7% se consideró cognitivamente intacto, el 15,8% mostró deterioro único, el 22,4% bidominio y el 13,2% deterioro multidominio ( $X^2=7,61$ ,  $p=0,268$ ) (Figura 18).

**Figura 18. Fenotipos cognitivos según sistema IC-CoDiMS en los tres terciles de edad**

La frecuencia de deterioro de la atención/velocidad de procesamiento fue más frecuente en los grupos más jóvenes (54,8%, 44,2% y 32,9% en T1, T2 y T3, respectivamente) ( $X^2=7,26$ ,  $p=0,027$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de deterioro de la función ejecutiva (47,9%, 39,2% y 35,3% en T1, T2 y T3, respectivamente), función visuoespacial (13,9%, 17,6% y 9,8%) y memoria episódica (26,8%, 21,9% y 15,4%).

#### 4.6 Rendimiento cognitivo en pacientes con EM que cumplen criterios de deterioro cognitivo

También comparamos el rendimiento cognitivo de aquellos pacientes con EM jóvenes y EM mayores que cumplían los criterios (al menos un dominio cognitivo afectado) para deterioro cognitivo según los criterios IC-CodiMS. Los pacientes jóvenes con EM mostraron un rendimiento más bajo en SPAN directo, Corsi directo y Stroop A. Por el contrario, los pacientes mayores con EM mostraron un rendimiento más bajo en FS, FCSRT (recuerdo total y recuerdo diferido total) y ToL (movimientos correctos y movimientos totales) (Tabla 12). Sólo ToL movimientos totales y Corsi inverso alcanzaron significación estadística en  $p<0,01$ .

Se realizó una regresión logística binaria para confirmar la influencia de la edad en presencia de deterioro cognitivo. Se introdujo el deterioro cognitivo (según criterios IC-CoDiMS) como variable dependiente y la edad y la EDSS como predictores. El modelo fue estadísticamente significativo ( $X^2=21,4$ ,  $p<0,001$ ) y la precisión fue de 0,663. Tanto la edad (OR 0,95, intervalo de confianza del 95% 0,918-0,985,  $p=0,005$ ) como la EDSS (OR 1,38, intervalo de confianza del 95% 1,18-1,62) se asociaron con el deterioro cognitivo.

**Tabla 12. Resultados de los test neuropsicológicos (puntuaciones escalares) en EM jóvenes y mayores que cumplen con los criterios de deterioro cognitivo (al menos un dominio cognitivo deteriorado)**

Test	EM jóvenes (n=80)	EM mayores (n=59)	Prueba t de student	Valor P (Sig bilateral)	d Cohen
Edad	46,21 ± 5,29	61,37±4,98	17,09	<b>&lt;0,001</b>	-
EDSS	3,42±1,93	4,54±2,30	3,02	0,003	-
Escolarización (años)	13,87±3,65	14,40±3,89	0,82	0,411	-
SPAN directo	8,90±3,37	9,33±2,52	0,84	0,402	0,1
SPAN inverso	8,28±1,89	9,11±2,09	2,44	0,016	0,4
Corsi directo	9,38±2,77	9,67±2,22	0,66	0,505	0,1
Corsi inverso	7,52±2,80	8,96±1,91	3,38	<b>0,001</b>	0,6
STROOP A	5,13±2,52	6,08±2,90	2,04	0,043	0,3
STROOP B	5,77±2,61	6,36±2,62	1,23	0,22	0,2
TMTa	5,06±2,39	5,46±2,62	0,88	0,377	0,2
SDMT	4,87±2,29	5,52±2,46	1,6	0,112	0,3
ROCF3	7,20±2,51	7,55±2,45	0,75	0,452	0,1
ROCF30	7,03±2,71	7,44±2,44	0,84	0,4	0,2
ROCFrec	7,64±2,80	7,77±2,52	0,26	0,794	0,1
FCSRT_L1	11,11±3,82	11,26±3,00	0,26	0,794	0,0
FCSRT_LT	8,06±3,87	8,10±3,62	0,06	0,947	0,0
FCSRT_RT	8,46±4,15	7,19±3,08	-2,04	0,043	0,3
FCSRT_RDL	7,35±3,55	7,15±3,21	-0,33	0,741	0,1
FCSRT_RDT	9,34±5,89	7,51±4,32	-2,07	0,04	0,4

Test	EM jóvenes (n=80)	EM mayores (n=59)	Prueba t de student	Valor P (Sig bilateral)	d Cohen
STROOP C	5,47±2,52	5,52±2,89	0,1	0,913	0,0
TMTb	5,57±2,70	5,48±2,13	-0,18	0,852	0,0
ToL movimientos correctos	8,84±3,41	7,83±2,91	-1,7	0,09	0,3
ToL movimientos totales	9,35±3,00	7,52±3,47	-3,02	<b>0,003</b>	0,6
ToL latencia	9,70±2,53	9,06±3,47	-1,08	0,281	0,2
ToL duración	7,39±2,39	7,46±3,76	0,11	0,905	0,0
ToL resolución	7,63±2,45	7,61±3,72	-0,03	0,976	0,0
ROCFc	9,57±3,96	8,64±2,90	-1,51	0,133	0,3
ROCFt	9,35±2,64	8,66±2,61	-1,43	0,155	0,3
JLO	6,58±2,02	7,05±2,98	0,99	0,322	0,2
FS	8,90±2,81	8,57±2,79	-0,67	0,502	0,1
FFP	6,90±2,75	5,93±2,85	-2,01	0,046	0,3
BNT	7,18±2,58	6,98±2,70	-0,45	0,652	0,1

#### 4.7 Predicción de SDMT mediante otras pruebas cognitivas

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) para evaluar las correlaciones entre SDMT y otras pruebas neuropsicológicas. Los coeficientes se calcularon para el grupo de EM jóvenes y mayores por separado. Las correlaciones se consideraron bajas ( $r < 0,30$ ), moderadas ( $r 0,30-0,49$ ) o altas ( $r > 0,49$ ) (Cohen et al., 2013).

En el grupo de EM jóvenes, el SDMT mostró correlaciones altas con TMTa, TMTb, Stroop A, B y C, y correlaciones moderadas con SPAN directo, Corsi directo, BNT, ROCFc, FCSRT\_L1, FCSRT\_LT, FCSRT\_RT, FCSRT\_RDT, ROCF3, ROCF30, ToL duración, ToL resolución, FS y FFP. En el grupo de EM mayores, el SDMT mostró altas correlaciones con TMTa, TMTb, Stroop A, B y C, Corsi inverso, ROCFt, FCSRT\_RDL y FFP. Las correlaciones en este grupo fueron moderadas con SPAN directo, SPAN inverso, Corsi directo, Corsi inverso, FCSRT\_L1, FCSRT\_RT, FCSRT\_RDT, ROCF3, ROCF30, ToL ejecución, FS y JLO.

Todas las correlaciones entre SDMT y otras pruebas neuropsicológicas se muestran en la Figura 19. Ninguna de las comparaciones de correlación por pares fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

Para el grupo de jóvenes, el modelo de regresión explicó el 55,4% de la varianza. Las mejores pruebas seleccionadas incluyeron Stroop B, TMTb, FCSRT\_LT, Corsi directo, Corsi inverso, TMTa, FCSRT\_RT, y BNT. Para el grupo de edad avanzada, el modelo de regresión explicó el 66 % de la varianza e incluyó TMTa, FCSRT\_RDL, FCSRT\_RT, FFP, JLO, Stroop C, ROCF30, Stroop A y BNT.

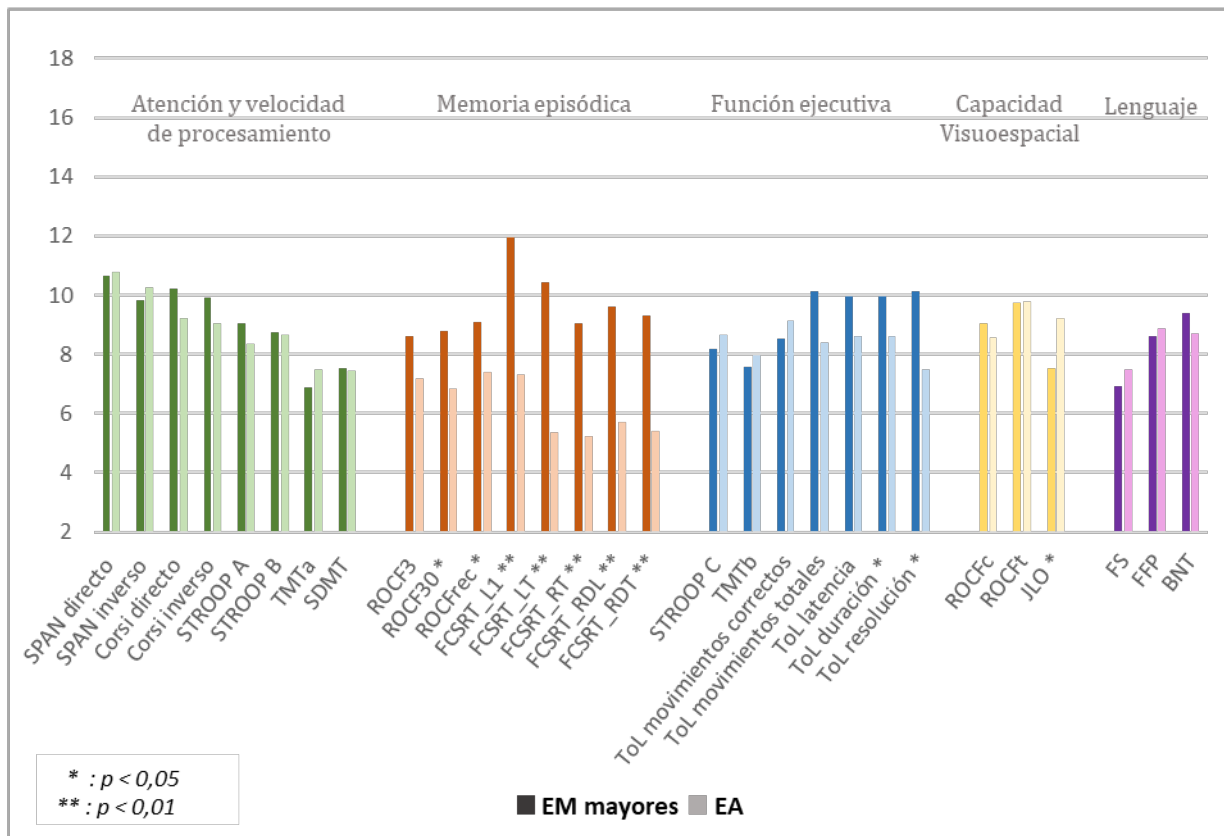
**Figura 19. Mapa de calor que muestra las correlaciones (coeficiente de correlación de Pearson r) entre las pruebas neuropsicológicas y el SDMT en EM jóvenes (EM-J) y EM mayores (EM-M)**

	SPAN directo	SPAN inverso	Corsi directo	Corsi inverso	TMTa	TMTb	BNT	ROCFc	ROCFt	FCSRT_L1	FCSRT_LT	FCSRT_RT	FCSRT_RDL	FCSRT_RDT	ROCF3	ROCF30	ROCFrec	STROOP A	STROOP B	STROOP C	ToL_mc	ToL_mt	ToL latencia	ToL duración	ToL resolución	FS	FFP	JLO
EM-J	0,186	0,334	0,248	0,387	0,575	0,575	0,38	0,347	0,455	0,39	0,478	0,191	0,425	0,323	0,417	0,42	0,228	0,562	0,567	0,593	0,105	0,033	0,043	0,311	0,336	0,382	0,38	0,207
EM-M	0,413	0,347	0,432	0,514	0,704	0,696	0,26	0,272	0,606	0,4	0,52	0,421	0,592	0,319	0,43	0,405	0,27	0,639	0,666	0,616	0,261	0,244	0,125	0,398	0,403	0,463	0,543	0,372

#### 4.8 Comparación del Perfil Cognitivo entre EM Mayores y Enfermedad de Alzheimer

En comparación con EA, los pacientes EM mayores mostraron un rendimiento más alto en ROCF30, ROCFrec, FCSRT\_L1, FCSRT\_LT, FCSRT\_RT, FCSRT\_RDL, FCSRT\_RDT, ToL duración y ToL resolución, JLO. Los tamaños del efecto fueron leve para ROCF30, moderados para ROCFrec, JLO y TOL duración, ToL resolución y alto para todo el test FCSRT. En términos generales, el resto de las pruebas estudiadas muestran diferencias sutiles que bordean la significación estadística siendo mejores para los EM mayores (Figuras 20 y 22; Tabla 16 en Anexos).

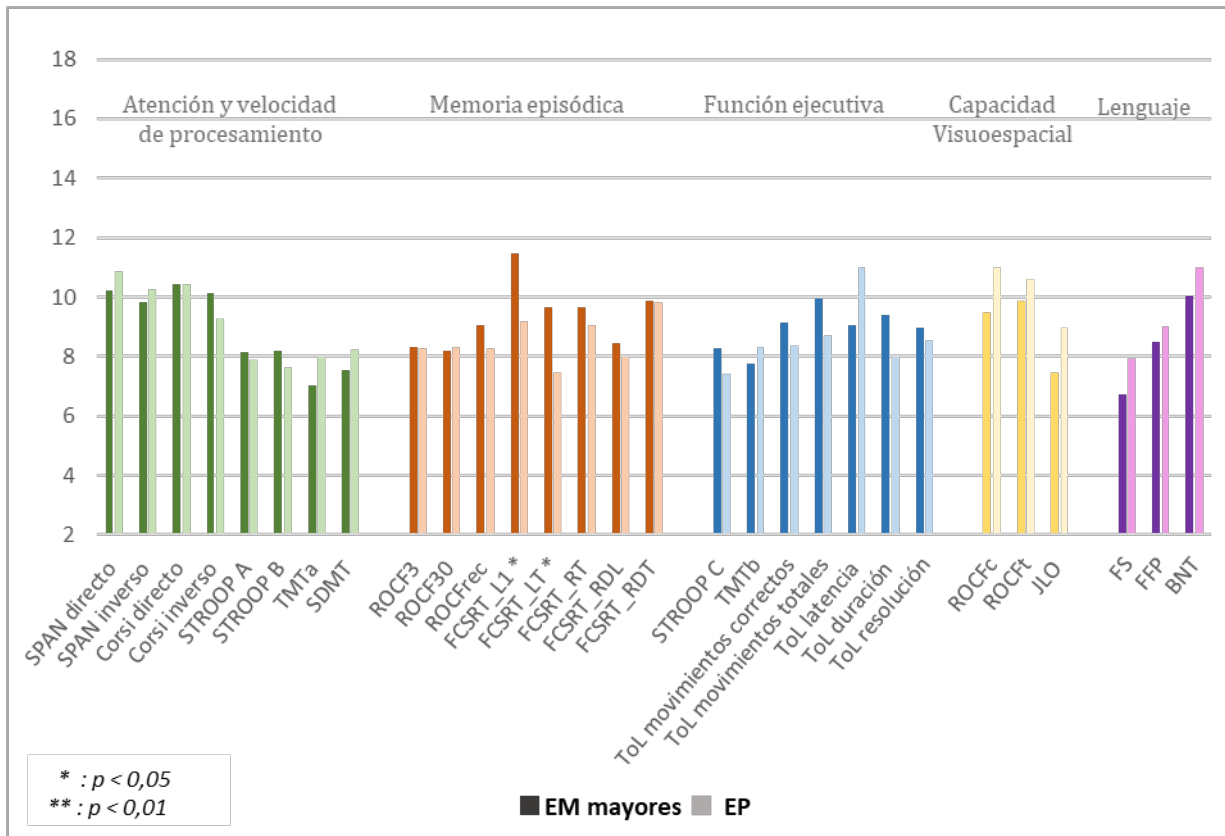
**Figura 20. Valores escalares medios para EM mayores frente a EA**



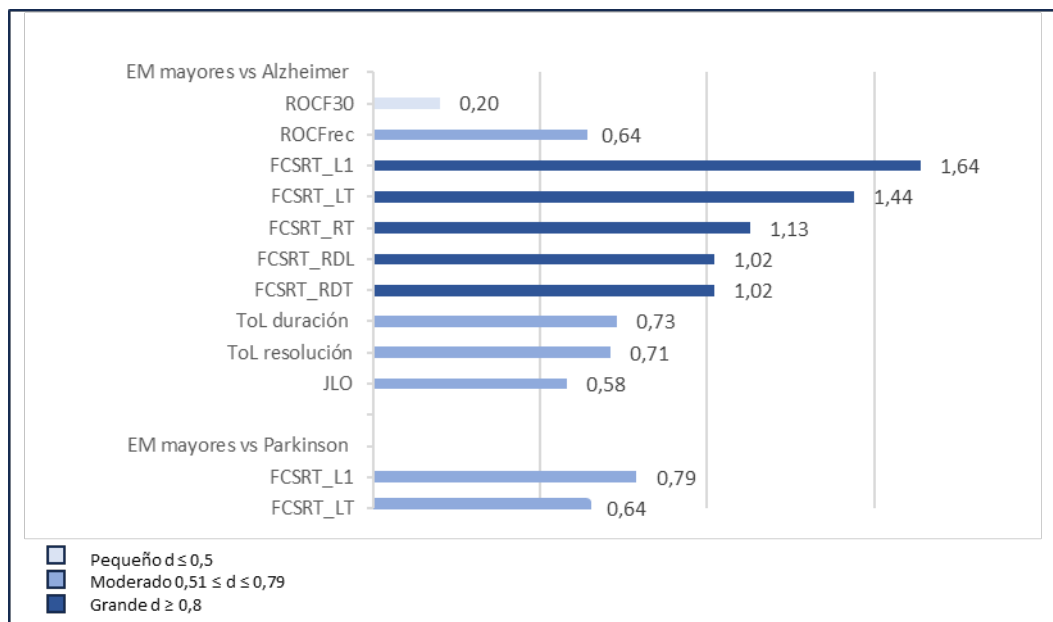
#### 4.9 Comparación del Perfil Cognitivo entre EM y Enfermedad de Parkinson

En comparación con la EP, los resultados son casi superponibles a los de los EM mayores. Sin embargo, los EM mayores mostraron un desempeño más bajo en las siguientes pruebas: FCSRT\_L1 y FCSRT\_LT con un tamaño del efecto moderado en ambos casos (Figuras 21 y 22; Tabla 17 en Anexos).

**Figura 21. Valores escalares medios para EM mayores frente a EP**



**Figura 22. Representación de los tamaños del efecto (d de Cohen) para las comparaciones de medias entre EM mayores vs. EA y EM mayores vs. EP**



## 5 Discusión

La EM constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, con repercusión tanto a nivel físico como cognitivo (Kalb et al., 2018). El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con EM requiere un mejor conocimiento de las características de la enfermedad en el grupo de pacientes de mayor edad, y entender los efectos del envejecimiento en los pacientes con esta patología o la potencial aparición de otras enfermedades neurodegenerativas. Con el presente proyecto de tesis doctoral se analizó en detalle el nivel de afectación cognitiva en una cohorte de pacientes con EM de más de 55 años (adultos mayores), su perfil cognitivo y las diferencias respecto a controles sanos. Además, se compararon los déficit con los observados en las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en dicho grupo de edad (EA y EP).

Para ello se llevó a cabo un estudio transversal en el que se incluyeron pacientes con EM, pacientes con EA, EP y controles sanos. A todos ellos se les administró un protocolo de evaluación neuropsicológica común: la batería Neuronorma, que se usó como referencia en este proyecto de tesis doctoral. Esta batería ha sido validada tanto en pacientes con EM como en diferentes demencias incluyendo EA (Peña-Casanova et al., 2009; Sánchez-Benavides et al., 2014; Matias-Guiu et al., 2020b; García-Gutiérrez et al., 2021).

Se incluyeron 4 grupos: controles sanos (n = 300), EM (n = 542), EA (n = 142), EP (n = 88). Estos tamaños muestrales fueron superiores a lo que está descrito en las series publicadas (Filley et al., 1989: 42 EM y 42 EA; Bodling et al., 2009: 245 EM y 188 controles sanos; Smestead et al., 2013: 123 EM; Roy et al., 2018: 40 EM, 20 controles sanos, 20 EA, 20 aDCL; Jakimovsky et al., 2019: 104 EM, 56 controles sanos; Branco et al., 2019: 111 EM jóvenes y 929 EM mayores), lo que aumenta las posibilidades de representatividad de la muestra.

A continuación, se tratarán los principales resultados obtenidos, en relación con las hipótesis y objetivos planteados, y se llevará a cabo un análisis comparativo con lo que está descrito previamente en la literatura.

### **Características clínicas y demográficas de la muestra**

La edad media en nuestra serie fue de 47,54 años en el grupo EM (SD 10,76), 72,86 años en el grupo EA (SD 6,96), 67,27 años en el grupo EP (SD 9,35) y de 49,69 años en el grupo de controles sanos

(SD 12,29). El primer valor es muy similar a lo ya descrito en los estudios que incluían a EM tanto jóvenes como mayores y que situaban la edad media alrededor de los 50 años (Bodling et al., 2009; Branco et al., 2019; Tremblay et al., 2020; Pagnotti et al., 2022). La edad media fue inferior en el estudio de Filley y colaboradores, (41,31 años), quizás debido a la fecha en que se realizó (1989), donde aún no disponían de los avances terapéuticos y la mejora en la esperanza de vida de los pacientes en la actualidad.

Ocurre lo mismo en el caso de la edad media de los controles sanos, que ronda los 50 años en las series que incluyeron a sujetos jóvenes y mayores (Bodling et al., 2009). No hay series que hayan incluido a la EP en la comparación con el perfil cognitivo respecto a EM. Sin embargo, en aquellas publicaciones que contemplaron EA y aDCL la edad media se mantenía similar a la de este trabajo, alrededor de 65,5 años (Filley et al., 1989; Roy et al., 2018).

En el presente trabajo el sexo fue predominantemente femenino en el grupo EM (67,3%), al unísono con las series publicadas con pacientes EM en todos los rangos de edad que cuentan con una proporción de mujeres que oscila entre 65-70% (Filley et al., 1989; Smestad et al., 2010; Branco et al., 2019; Jakimovsky et al., 2019; Tremblay et al., 2020). En el caso de los controles sanos, también existía cierto predominio femenino tanto en el presente trabajo (61,7%) como en los publicados previamente (Roy et al., 2018; Jakimovsky et al., 2019). En la cohorte de EA, la distribución por sexos fue muy similar con un 49,1% de los sujetos mujeres y en el grupo de EP existía un predominio masculino (31,8% mujeres). De nuevo, los valores se mantuvieron acorde con las series publicadas con sujetos EA (Filley et al., 1989; Roy et al., 2018).

La distribución por sexos podría explicarse por la simple naturaleza de cada entidad. En el caso de la EM las mujeres presentan un riesgo hasta 2,5 veces superior al de los hombres (García López et al., 2022). La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Parkinson suele ser entre 1,5 y 2 veces mayor en hombres que en mujeres (Santos et al., 2021).

Los años de escolarización fueron similares para los controles sanos ( $13,56 \pm 3,72$ ) y los pacientes con EM ( $15,04 \pm 3,66$ ), y en ambos casos en concordancia con las series publicadas (Bodling et al., 2009; Jakimovsky et al., 2019; Tremblay et al., 2020; Pagnotti et al., 2022).

Sin embargo, fueron inferiores tanto para la cohorte de EA ( $10,80 \pm 4,91$ ) como de EP ( $11,09 \pm 4,69$ ). Resulta curioso cómo los años de escolarización también descendieron en los estudios publicados hace más de 30 años, con valores medios en torno a 13,5 años para EM y EA (Filley et al., 1989), así como en los que incluyeron a sujetos EM de mayor edad (media de 10,8 años en EM mayores (Branco et al., 2019)). A la luz de estos resultados podemos considerar que los años de escolarización están muy influidos por la época y la sociedad en la que vivían los pacientes. Sujetos de mayor edad, nacidos

en épocas pasadas, tienden a presentar menor formación académica, lo que podría influir en su rendimiento cognitivo. En cualquier caso, en el presente trabajo, todos los participantes presentaron por lo menos, los niveles básicos de las enseñanzas primaria y secundaria.

Por último y centrándonos con más detalle en la cohorte de sujetos con EM, el grupo de pacientes jóvenes presentó formas más activas de la enfermedad con un claro predominio de EMRR (86,8%), respecto a las formas progresivas (EMSP 8,9%; EMPP 4,3%). Por el contrario, los pacientes mayores mostraron formas de EM menos activas, y con un notable aumento de las formas progresivas (EMSP 31,1%; EMPP 16,3%). La distribución de nuestra muestra no se correspondió exactamente con las muestras de las series publicadas con pacientes EM jóvenes y mayores. Únicamente predominaron de forma más llamativa los tipos de EMRR en EM jóvenes en la serie de Branco y colaboradores (74,6% EMRR en EM jóvenes). Sin embargo, es curioso cómo el resto de estudios mostraron una clara mayoría de las formas EMRR tanto en EM jóvenes como en mayores. En todos los casos la proporción de sujetos EMRR tendía a superar el 70% (Bodling et al., 2009; Roy et al., 2018; Jakimovsky et al., 2019; Tremblay et al., 2019; Pagnotti et al., 2022). Estos hallazgos podrían explicarse por un posible sesgo de selección en nuestra muestra. Haber incluido formas muy activas en el grupo de EM jóvenes y formas más progresivas en el de EM mayores, cuando en el resto de series la diferencia entre ambos grupos de edad tendía a ser muy sutil.

Por otro lado, si analizamos el grado de afectación de los pacientes de nuestra muestra basándonos en la escala EDSS y presentando la mediana y el rango intercuartílico (Q1-Q3) para cada caso, observamos cómo la cohorte de EM jóvenes, a pesar del predominio de formas más activas de la enfermedad, tendía a presentar menor afectación que la de EM mayores. Los valores en el primer caso fluctuaron entre EDSS 0 y EDSS 8 (mediana 2,5 (1-4)), mientras que en los EM mayores lo hicieron entre EDSS 1 y 8,5 (mediana 4 (2-6)). La mediana de la puntuación EDSS para EM incluyendo todos los grupos de edad coincidió bastante con la de nuestro estudio, oscilando en torno a 4 para todas las series (Bodling et al., 2009; Smestead et al., 2010; Branco et al., 2019; Pagnotti et al., 2022;). Estos hallazgos podrían explicarse porque los pacientes más jóvenes tienden a presentar formas más activas, con predominio de EMRR pero con un menor tiempo de evolución de la enfermedad. Por el contrario, en los EM mayores prevalecen cada vez más las formas progresivas, con menor actividad pero sobre una mayor duración de la enfermedad, obteniendo así valores más elevados en la escala EDSS.

### Características cognitivas de la EM >55 años

En el estudio de valoración neuropsicológica, se analizó en primer lugar, el rol de la edad en la afectación cognitiva de la EM comparando los pacientes jóvenes con los mayores. En segundo lugar, se caracterizó el perfil cognitivo de la EM así como la posible interacción con el envejecimiento fisiológico, tras comparar EM jóvenes y mayores con controles sanos ajustados por edad. Por último, se analizó el grado de afectación cognitiva de los casos EM mayores respecto a las principales enfermedades neurodegenerativas (EA y EP), así como la posible aparición de estas entidades en la población EM de mayor edad.

En un primer análisis, se compararon los casos de EM jóvenes con EM mayores de 55 años. Se observó que los casos EM jóvenes mostraban un rendimiento más bajo en la mayoría de las pruebas en comparación con los EM adultos (SPAN directo e inverso, Corsi directo e inverso, STROOP A, STROOP B, STROOP C, TMTa, TMTb, SDMT, ROCF30, ToL latencia y JLO). Los resultados fueron analizados tanto con datos brutos como con escalares tras ajustar por edad, haciéndose más notorias las diferencias en este último caso. Asimismo, se consideraron dos puntos de corte considerando como patológicos resultados inferiores a escalar p5 y escalar p6 respectivamente sin apenas variación en los hallazgos. En todos los casos, los pacientes con EM fallan principalmente en test que valoran atención y velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva, siendo peor el rendimiento en los pacientes jóvenes. Esto podría deberse a que la enfermedad se encuentra más activa en los jóvenes con un claro predominio de formas EMRR en nuestra serie. No obstante, la edad no parece influir en el tipo de afectación cognitiva, ya que los déficits se mantienen e incluso se atenúan en edades más avanzadas. De nuevo, podría explicarse por la enfermedad per se y el grado de afectación y de actividad en cada grupo. El principal hallazgo de nuestro estudio es la consistencia del perfil cognitivo de la EM a lo largo de la edad, ya descrito anteriormente. En este sentido, nuestro estudio confirma que el deterioro de la atención y la velocidad de procesamiento es el sello cognitivo de la enfermedad, independientemente de la edad, según estudios previos que abordan las características cognitivas de pacientes ancianos con EM (Tremblay et al., 2019; Branco et al., 2019; Jakimovski et al., 2019).

Sin embargo, vale la pena señalar que los pacientes jóvenes con EM mostraron mayores déficits cognitivos que los pacientes de mayor edad, considerando el desempeño esperado utilizando datos normativos y comparándolos con sus respectivos controles sanos. Estas diferencias en el rendimiento cognitivo fueron más prominentes en aquellas pruebas más relacionadas con la atención y la velocidad de procesamiento, que mostraron tamaños de efecto moderados y grandes al comparar directamente los grupos de mayores y jóvenes. Este hallazgo aparentemente contrario a la intuición es, sin embargo,

consistente con la observación de tasas heterogéneas de atrofia cerebral en diferentes edades: a edades tempranas, la atrofia total del cerebro y el tálamo de los pacientes con EM supera claramente el envejecimiento normal, mientras que a los 60 años, la tasa de atrofia cerebral normal del envejecimiento se acelera y hay poco exceso de atrofia en pacientes con EM en comparación con los controles, especialmente en aquellas regiones más estrechamente asociadas con el deterioro cognitivo en la EM (Azevedo et al., 2019). Esto puede aclarar por qué el porcentaje de deterioro de la velocidad de procesamiento, estrechamente relacionado con la atrofia talámica, disminuye en los grupos de mayor edad. De manera similar, el porcentaje de pacientes que mostraban deterioro cognitivo también fue mayor en el grupo joven, y más pacientes mostraron déficits de velocidad de procesamiento y memoria episódica. Estos resultados se confirman en el análisis de regresión logística controlando por EDSS. A tal efecto, se analizaron los resultados de cada test mediante una correlación bivariada (test x edad). En la mayoría de los casos, ni las pruebas paramétricas (correlación de Pearson) ni las no paramétricas (Tau de Kendall, Rho de Spearman) fueron significativas. La probabilidad de deterioro cognitivo es mayor a edades más jóvenes y con mayor EDSS.

Nuestros hallazgos son congruentes con la literatura existente, donde la afectación cognitiva se mantiene similar en todos los rangos de edad sugiriendo que el deterioro cognitivo está relacionado con la EM per se y no con la edad (Branco et al., 2019; Tremblay et al., 2020). No obstante, resulta interesante destacar que en las series descritas, el deterioro cognitivo era mayor en los EM mayores (Branco et al., 2019). Quizás esto podría deberse al posible sesgo de selección de nuestra serie, con EM jóvenes con formas más agresivas y EM mayores menos afectados a nivel cognitivo a pesar de EDSS algo más elevadas. Sobre esta premisa cabe preguntarse si la afectación cognitiva se ve más influenciada por el grado de actividad de la enfermedad y no tanto por el tiempo de evolución de la misma.

A su vez, estudios anteriores han sugerido que el deterioro cognitivo en pacientes mayores con EM se debe principalmente a una mayor atrofia cortical. Por el contrario, la atrofia subcortical se asocia más con el deterioro cognitivo en las primeras etapas de la enfermedad (Eijlers et al., 2019). Esto sugiere que, en pacientes mayores, la magnitud de los déficits en la velocidad de procesamiento mejoraría, en términos relativos, cuando se los compara con controles sanos debido al impacto negativo del envejecimiento normal en la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria de trabajo (Cohen et al., 2019). Estos hallazgos no implican que el rendimiento cognitivo sea mejor en pacientes de edad avanzada, ya que el rendimiento bruto en este grupo es menor. Esto significa que, en comparación con el rendimiento esperado para su edad, el grado de deterioro cognitivo es mayor en los individuos jóvenes y, con la edad, esta discrepancia se reduce gradualmente. En general, esto sugiere un envejecimiento cognitivo acelerado (pero no acentuado) en pacientes con EM, como se ha observado

en otras entidades relacionadas con la activación inmune crónica, como el VIH (Smail et al., 2018; Breen et al., 2022).

### **Asociación con el SDMT en función del grupo de edad**

Sobre estas líneas y debido a que la SDMT es probablemente la prueba cognitiva más utilizada en el campo de la EM y uno de los estándares en evaluación neuropsicológica, comparamos la magnitud de las correlaciones con otras pruebas neuropsicológicas y estimamos modelos de regresión para predecir el desempeño de la SDMT en función de las otras pruebas. Esta prueba se propone para evaluar la velocidad de procesamiento, considerada la característica cognitiva de la EM. Sin embargo, la prueba también evalúa la atención dividida, el escaneo visual, el seguimiento visual, la velocidad motora y la memoria. Nuestros resultados confirman la influencia de estos procesos según las pruebas neuropsicológicas más correlacionadas. Curiosamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los coeficientes de correlación entre los grupos de personas mayores y jóvenes, lo que sugiere que no hay diferencias en la influencia de otras funciones cognitivas (por ejemplo, la memoria) en el desempeño de la prueba. Además, los modelos de análisis de regresión explicaron un porcentaje similar de la varianza y los predictores más importantes fueron similares. Esto sugiere que los mecanismos cognitivos que conducen a déficits de SDMT (como medida general de la velocidad de procesamiento) son similares en ambos grupos.

Otro hallazgo interesante de nuestro estudio es que al restringir el análisis a aquellos pacientes que cumplían los criterios de deterioro cognitivo, los pacientes mayores con EM mostraron más deterioro en la fluidez verbal, la memoria episódica y la planificación. Este hallazgo es consistente con un estudio que comparó 104 pacientes mayores con EM y 56 controles sanos y encontró que las principales diferencias entre los grupos estaban en SDMT, CVLT-II (una prueba de memoria episódica) y fluidez verbal (Jakimovski et al., 2019). Además, en un estudio reciente (Jakimovsky et al., 2023), los autores examinaron a 101 pacientes mayores con EM que se sometieron a RM y pruebas cognitivas. Después de ajustar por varias variables de confusión, los pacientes con deterioro cognitivo mostraron un espesor cortical reducido en las circunvoluciones temporales fusiforme izquierda, inferior, transversal y bilateral superior. Estos hallazgos sugieren la relevancia de varias regiones corticales en la fisiopatología de la disfunción cognitiva en pacientes mayores con EM, y esto también podría explicar el deterioro de la fluidez verbal. En este sentido, ToL se correlaciona con los volúmenes prefrontales en la EM (Matias-Guiu et al., 2018), apoyando la hipótesis planteada por Jakimovsky y colaboradores

(Jakimovski et al., 2023) de que los pacientes mayores con EM pueden pasar de una neurodegeneración subcortical a una neurodegeneración corticocéntrica. Sin embargo, vale la pena mencionar que la base neuronal de la función cognitiva es más compleja que los modelos tradicionales (cortical versus subcortical, hemisferio izquierdo versus hemisferio derecho), y que la función cognitiva también está organizada verticalmente, con la interacción de la corteza, el tálamo, ganglios basales y cerebelo (Koziol y Budding, 2009).

### **Comparación con EA y EP**

También comparamos el grupo de EM mayores con dos cohortes de pacientes con EA y EP. Como era de esperar, los pacientes con EA mostraron déficits más prominentes en la memoria episódica, especialmente en el FCSRT, que es una de las pruebas más útiles en las etapas prodrómicas de la enfermedad (De Stefano et al., 2016; Matias-Guiu et al., 2018). El FCSRT permite evaluar la memoria verbal sin interferencias de la atención ni de la función ejecutiva (Sánchez-Benavides et al., 2014). Por el contrario, estaban más deterioradas en los sujetos EM mayores las capacidades visuoespaciales y el tiempo para completar el ToL, que es un marcador sensible de disfunción ejecutiva. Al igual que lo descrito en la literatura (Filley et al., 1989), los casos EM mayores son mejores en memoria y técnicas de aprendizaje, pero fallan más en atención y velocidad de procesamiento. En nuestra muestra, a pesar de que se incluyeron tanto pacientes con DCL como con EA en fase prodrómica, las diferencias respecto al grupo EM fueron marcadas con tamaños del efecto intensos ( $d$  Cohen  $> 1,1$ ). De hecho, las series publicadas ya resaltan que aunque pudiera haber un leve solapamiento entre el perfil cognitivo de EM y DCL, los casos EM mayores son claramente diferentes de los EA (Roy et al., 2018).

En términos generales, el resto de las pruebas estudiadas, tales como el SDMT, no mostraron diferencias significativas. Este hallazgo resalta así la necesidad de evaluar varias funciones cognitivas. Se trata de buscar disociaciones entre funciones cognitivas y pruebas para realizar un diagnóstico cognitivo debido al valor inespecífico de las pruebas neuropsicológicas administradas de forma aislada.

En cuanto a la comparación con la enfermedad de Parkinson, la mayoría de las pruebas no tuvieron diferencias estadísticamente significativas, lo que confirma las similitudes cognitivas entre EP y EM debido a la afectación de regiones subcorticales y sistemas cortico-subcorticales. Ambas entidades se caracterizan por el déficit atencional/ejecutivo, y aunque por mecanismos distintos, también existe un enlentecimiento psicomotor junto con afectación frontoestriatal y subcortical, entre otros. Otra explicación posible sería que los sujetos EP de nuestra muestra fueran casos seleccionados con muy

poca afectación para el estudio (DCL). Por ello, no sería muy llamativo su propio perfil de afectación cognitiva.

En conjunto, nuestro estudio encontró que el perfil cognitivo se define por un deterioro característico en la atención y la velocidad de procesamiento, que está presente durante toda la vida. Sin embargo, el grado de deterioro de la velocidad de procesamiento es menos prominente en la vejez y la disfunción de otras funciones cognitivas (fluidez verbal, memoria episódica, planificación) se vuelve más notoria en términos relativos. Estos hallazgos respaldan la relevancia de la edad en la vulnerabilidad cerebral y los procesos fisiopatológicos involucrados en la EM, así como la necesidad de estudiar más a fondo los procesos de envejecimiento en el contexto de la EM, que pueden seguir trayectorias diferentes a las de las personas sin EM.

### **Limitaciones-Consideraciones metodológicas**

Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. Primero, realizamos una evaluación neuropsicológica integral de una gran cohorte de pacientes con EM y otros trastornos. Este protocolo cognitivo fue validado previamente en EM y trastornos neurodegenerativos relacionados con el envejecimiento, cubre las principales funciones cognitivas y está respaldado por un gran estudio de co-normalización (Peña-Casanova et al., 2009; 2012). En segundo lugar, utilizamos el enfoque IC-CoDIMS, un procedimiento novedoso para clasificar sistemáticamente a los pacientes en fenotipos cognitivos, una taxonomía estandarizada y armonizada que podría ser más generalizable a otras cohortes de EM y baterías neuropsicológicas (De Stefano et al., 2016; Hancock et al., 2022; De Meo, Portaccio et al., 2023; Matias-Guiu et al., 2023). En tercer lugar, utilizamos un procedimiento de emparejamiento por años de educación y sexo, para reducir la influencia de estas variables. Nuestros hallazgos también tienen implicaciones para el diseño y la interpretación de ensayos clínicos. Aunque con las limitaciones de un diseño transversal, nuestro estudio sugiere que la progresión cognitiva podría mostrar características diferentes en pacientes jóvenes y mayores en pacientes con EM. Esto puede ser importante en la elección de las pruebas cognitivas más sensibles a la progresión clínica en las diferentes etapas de la enfermedad. Además, estas diferencias pueden deberse a diferentes procesos y mecanismos fisiopatológicos, que deberían examinarse en futuros estudios. Una comprensión adecuada de estos procesos en la EM es relevante para la implementación de estrategias farmacológicas o no farmacológicas, y para un adecuado diagnóstico diferencial de otros trastornos caracterizados por síntomas cognitivos y asociados al envejecimiento. En este sentido, los diferentes patrones observados en el PET de amiloide (reducción de la captación en la sustancia blanca en la EM y aumento de la captación en la materia gris en la EA) y otros marcadores en el LCR o el PET sugieren

la utilidad de estas técnicas para el diagnóstico in vivo de trastornos neurodegenerativos comórbidos (Kolanko et al., 2020; Pytel et al., 2020; Jakimovski et al., 2020; Londoño et al., 2022).

Sin embargo, deben tenerse en cuenta varias limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, tiene un diseño transversal retrospectivo, con las limitaciones de esta metodología. En este sentido, no podemos excluir un posible sesgo de selección en pacientes con EM mayores, en los que los pacientes con formas más agresivas de la enfermedad no fueron evaluados cognitivamente debido a la gravedad de la discapacidad física o las complicaciones fatales durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, la EDSS fue mayor en el grupo de EM de edad avanzada, lo que sugiere que el posible sesgo de selección debería ser limitado. En segundo lugar, a pesar del elevado tamaño muestral y muy superior a las series publicadas, el grupo de EP con una  $n < 100$  limita la obtención de resultados más notorios y estadísticamente significativos. El menor número de sujetos en este grupo podría explicarse por un sesgo de selección. Aunque pueden ocurrir en fases iniciales, tanto el DCL como la demencia en EP suelen ocurrir en fases tardías y en sujetos más afectados. Sin embargo, estos se han excluido del estudio intentando buscar casos con DCL y escasos síntomas motores, que podrían interferir en la realización de la prueba. Así mismo, el tamaño de la muestra de EA fue relativamente reducido porque este trastorno generalmente afecta a pacientes de mayor edad. Sin embargo, solo se incluyeron casos con presentación amnésica de EA para evitar las limitaciones de la heterogeneidad de la enfermedad (afasia logopélica, atrofia cortical posterior), especialmente en pacientes jóvenes.

En tercer lugar, incluimos todas las formas de EM en el análisis y no controlamos la forma de EM, que se distribuye de manera diferente según la edad y también podría explicar algunos de los hallazgos (Planche et al., 2016). De manera similar, no controlamos la aparición temprana o tardía de la enfermedad. La mayor frecuencia de inicio tardío en pacientes de edad avanzada podría sugerir una menor agresividad desde una perspectiva cognitiva en pacientes con inicio tardío, aunque investigaciones recientes indican que estos pacientes muestran una mayor carga de deterioro cognitivo a pesar de una duración más corta de la enfermedad (Pagnotti et al., 2022). Por lo tanto, no podemos excluir que algunas diferencias encontradas en las comparaciones grupales puedan estar influenciadas por la representación heterogénea de cada variante en cada grupo de edad.

Sin embargo, optamos por incluir todas las formas de EM en lugar de restringir el análisis a las formas recurrentes o progresivas para evitar un potencial sesgo de selección de formas más benignas o más agresivas de la enfermedad, y debido a la evolución común a la forma progresiva secundaria en pacientes con recurrente-remite. Se necesitan futuros estudios con tamaños muestrales mayores para analizar específicamente el impacto del envejecimiento en cada variante de EM, debido a la existencia de algunas diferencias en los perfiles cognitivos y las trayectorias de los pacientes con las formas remite-recurrente y progresiva (Planche et al., 2016; Ruet et al., 2019). En cuarto lugar, no

se puede excluir la posibilidad de un trastorno neurodegenerativo comórbido (p. ej., EA, EP) en pacientes con EM, ya que las técnicas centradas en evaluar estos trastornos (p. ej., PET con amiloide) no se incluyeron en el protocolo de investigación.

Por último, la batería NEURONORMA supone una valoración neuropsicológica exhaustiva, completa y multidominio, que ha sido validada en varias enfermedades neurodegenerativas y traducida y adaptada a población española (Peña-Casanova et al., 2009; Matías-Guiu et al., 2020). Sin embargo, quizás resulte difícil incluirla de forma rutinaria en la práctica clínica habitual debido al tiempo elevado y al personal entrenado que precisa para su realización.

### **Perspectivas futuras**

Hasta la fecha, la gran mayoría de estudios se habían centrado en caracterizar el grado de afectación cognitiva del conjunto de pacientes con EM. Comparaban los déficits según la forma clínica de EM, destacando más afectación en formas progresivas que en EMRR (Rao et al., 1991; Achiron et al., 2005; 2013). No obstante, los estudios variaban al comparar la EMPP y EMSP. Así, se han postulado diversas hipótesis. Para algunos existe una mayor afectación de las formas EMSP respecto a EMPP (Comi et al., 1995; Huijbregts et al., 2004), estudios poblacionales a mayor escala concluyen lo contrario (Camp et al., 1999; Cáceres et al., 2011), mientras que en otras series el grado de afectación cognitiva es similar en ambos casos (Foong et al., 2000; Drew et al., 2008).

Gracias a estas series ha sido posible conocer y definir el perfil cognitivo característicamente asociado a la EM con especial afectación en atención-velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, así como cierta dificultad en la fluidez verbal (Rao et al., 1991; Benedict et al., 2006). Siguiendo esta línea de investigación, son varios los grupos que han querido establecer la correlación de los hallazgos clínicos con la afectación cerebral. El estudio mediante RM de los cambios volumétricos en EM, comparados con controles sanos, DCL, EA y EP concluye que, en términos generales, los EM mayores exhiben un volumen cerebral global similar al resto de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, en EM mayores el volumen de la sustancia blanca y del tálamo es claramente inferior en comparación con el resto (Jakimovski et al., 2020).

De igual modo, se ha intentado establecer una relación entre el grado de disfunción cognitiva y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Con pocas excepciones, la duración de la enfermedad no se ha considerado un factor contribuyente. Sin embargo, la mayoría de los estudios en deterioro cognitivo en EM son transversales, y los escasos longitudinales prospectivos incluyen tiempos de seguimiento cortos que no superan los 4 años. En su trabajo, Achiron y su equipo concluyen que la

afectación cognitiva puede estar presente en las fases más iniciales de la enfermedad y sin apenas repercusión física (Achiron et al., 2013). Por su lado, Amato y colaboradores realizaron un estudio longitudinal, prospectivo, con evaluaciones al inicio y tras 10 años de seguimiento. Los autores concluyen que EDSS elevados junto con un curso progresivo de la EM, se correlacionan con un mayor número de dominios cognitivos afectados (Amato et al., 2010). Estos hallazgos sugieren que a medida que la enfermedad avanza, los déficits neurológicos y cognitivos tienden a converger. Sobre estas líneas, el trabajo de Comi y colaboradores resalta que la aparición de formas EMSP tras una EMRR se ha reconocido como un evento crucial para la aparición y desarrollo de la disfunción cognitiva.

Por contra, el papel de la edad *per se*, ajustando por otras comorbilidades edad dependientes, en la disfunción cognitiva de EM mayores no queda del todo esclarecido (Bodling et al., 2009; Branco et al., 2019; Tremblay et al., 2020; Pagnotti et al., 2022). Se había prestado una menor atención al envejecimiento en la EM. El papel de la edad, su rol en la afectación cognitiva así como la posible asociación con otras enfermedades neurodegenerativas. El presente trabajo pretende dar respuesta a esta cuestión proporcionando un mayor conocimiento del deterioro cognitivo en el grupo de EM mayores. Asimismo, se abren nuevas perspectivas futuras que podrán centrarse en analizar en mayor profundidad los posibles determinantes de dicha afectación. Serán interesantes análisis de los principales cambios radiológicos o histopatológicos asociados, así como determinar el posible rol de biomarcadores que permitan dilucidar los factores protectores o de riesgo para dicha afectación, o para el desarrollo de otras enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la mejor manera de interpretar estos biomarcadores sigue siendo incierta por lo que se requiere de más investigación.

De igual modo, se podrán valorar las respuestas a nivel cognitivo tras intervenciones terapéuticas.

Faltan estudios longitudinales prospectivos, y deben realizarse para replicar y ampliar los hallazgos de los estudios transversales. Esto también podría ayudar a la atención clínica mediante el establecimiento de datos normativos ajustados por edad para el rendimiento cognitivo en EM como punto de referencia y para identificar el envejecimiento cognitivo anormal en población EM de mayor edad. La investigación futura deberá estudiar cómo la EM y otras patologías coexistentes relacionadas con la edad (como EA, EP y patología cerebrovascular) pueden contribuir a diferentes patrones o progresión del deterioro cognitivo. Esta investigación permitirá a su vez dilucidar mejor la fisiopatología a nivel celular, sistémico y conductual del envejecimiento cognitivo y de la neurodegeneración en la EM. Dado que cada vez la población con EM vive más tiempo, es importante que se dirijan más esfuerzos de investigación para mejorar y comprender cómo estos procesos contribuyen al deterioro cognitivo en pacientes EM de mayor edad.

## 6 Conclusiones

1. Los cambios cognitivos en EM mayores de 55 años son similares a los que se observan en edades más jóvenes. El perfil cognitivo de EM se define por un deterioro característico en la atención y la velocidad de procesamiento, que está presente durante la vida.
2. El grado de deterioro de la velocidad de procesamiento es menos prominente en la vejez y la disfunción de otras funciones cognitivas (fluidez verbal, memoria episódica, planificación) se vuelve más notoria en términos relativos.
3. El perfil cognitivo de la EM en pacientes mayores es diferente del perfil cognitivo de la EA, con diferencias especialmente en la memoria episódica. Por el contrario, no muestra diferencias significativas con la EP.

### CONCLUSIONES SECUNDARIAS:

4. Atención dividida, rastreo visual, velocidad psicomotora y memoria episódica son las principales bases cognitivas del SDMT, siendo similares en EM jóvenes y mayores.
5. En los pacientes con criterios de deterioro cognitivo, los pacientes con EM mayores muestran mayores déficit en fluencia verbal, memoria episódica y capacidad de planificación.
6. Una menor edad y una mayor EDSS se asociaron con la presencia de deterioro cognitivo
7. Los hallazgos apoyan el hecho de que la edad juegue un papel relevante en la vulnerabilidad cerebral regional y el predominio de determinados procesos fisiopatológicos en la EM.

## 7 Resumen

### Introducción

Hasta un 70% de los pacientes con EM pueden desarrollar deterioro cognitivo. Los déficits cognitivos más prominentes incluyen la atención, la velocidad de procesamiento, el funcionamiento ejecutivo y la memoria episódica. En algunos casos, también se ven afectados otros dominios cognitivos, tales como la función visuoespacial, el lenguaje o la cognición social. Pocos estudios han abordado las características cognitivas de los pacientes con EM que envejecen. Tampoco se ha comparado la alteración cognitiva en la EM de edad avanzada (>55 años) con otras patologías neurodegenerativas y el impacto potencial de estas comorbilidades de la EM relacionadas con la edad sobre el envejecimiento cognitivo en la EM.

### Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo fue definir y analizar los cambios en el ámbito cognitivo en pacientes con EM de más de 55 años. Como objetivos específicos, se buscó definir cuál era el perfil del deterioro cognitivo presente en pacientes con EM de más de 55 años y evaluar los cambios cognitivos en la EM durante el proceso de envejecimiento. Por último, definir las diferencias cognitivas entre los pacientes con EM mayores de 55 años y los pacientes con EA y EP.

### Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal retrospectivo incluyendo pacientes con EM (n = 542), controles sanos (n = 300), EA (n = 142) y EP (n = 88) de nuestro centro. De 542 pacientes con EM, el 78,2 % eran EMRR, el 14,4 % EMSP; 7,4% EMPP. A todos ellos se les administró un protocolo de evaluación neuropsicológica común: la batería Neuronorma, que se usó como referencia en este proyecto de tesis doctoral. Se analizó en primer lugar, el rol de la edad en la afectación cognitiva de la EM comparando los pacientes jóvenes con los mayores. En segundo lugar, se caracterizó el perfil

cognitivo de la EM, así como la posible interacción con el envejecimiento fisiológico, tras comparar EM jóvenes y mayores con controles sanos ajustados por edad. Por último, se analizó el grado de afectación cognitiva de los casos EM mayores respecto a las principales enfermedades neurodegenerativas (EA y EP), así como la posible aparición de estas entidades en la población EM de mayor edad.

Los datos fueron almacenados en una base de datos para su análisis estadístico posterior. Se emplearon varios test y programas estadísticos para el análisis e interpretación de los datos. Entre ellos, SPSS statistics y MEDCALC para emparejar muestras. Se realizaron test para comprobar la normalidad de los datos mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para estudiar la distribución de las variables.

Para evaluar las diferencias en parámetros demográficos y en los resultados de los test: ANOVA o la *t* de student para variables continuas, y con una distribución normal. Se utilizaron test de correlación como el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman según correspondía.

## **Resultados**

En primer lugar, en la comparación del rendimiento cognitivo de jóvenes con EM y mayores con EM con controles sanos, ambos grupos de EM se asociaron con un perfil cognitivo similar caracterizado por déficits de atención y velocidad de procesamiento (SDMT, Stroop, TMT). Los resultados fueron peores para los EM jóvenes que los EM mayores, siendo las diferencias más acusadas al cotejarlas con los controles jóvenes y volviéndose más sutiles al hacerlo con los controles mayores, respectivamente. Estos hallazgos podrían justificarse por el predominio de formas más activas en los casos jóvenes de nuestra cohorte (86,8% EMRR), así como por la observación de tasas heterogéneas de atrofia cerebral en diferentes edades: siendo mayor en EM jóvenes donde excede claramente el envejecimiento normal, especialmente en aquellas regiones más estrechamente asociadas con el deterioro cognitivo en la EM. Estos resultados se confirmaron en el análisis de regresión logística controlando por EDSS, en el que la probabilidad de deterioro cognitivo era mayor a edades más jóvenes y con mayor EDSS. Esto significa que, en comparación con el rendimiento esperado para su edad, el grado de deterioro cognitivo es mayor en los individuos jóvenes y, con la edad, esta discrepancia se reduce gradualmente. En general, esto sugiere un envejecimiento cognitivo acelerado (pero no acentuado) en pacientes con EM.

Por otro lado, para mitigar el impacto de posibles variaciones en la frecuencia del deterioro cognitivo entre personas mayores y más jóvenes con EM, y evaluar distinciones en sus perfiles cognitivos, se restringió el análisis a aquellos pacientes que cumplían los criterios de deterioro cognitivo según IC-CODiMS. Los pacientes mayores con EM mostraron más deterioro en la fluidez verbal, la memoria episódica y la planificación.

No hubo diferencias en las correlaciones entre SDMT y otras pruebas neuropsicológicas en pacientes jóvenes y mayores, lo que sugiere procesos cognitivos similares que subyacen al rendimiento de SDMT en ambos grupos.

Por último, se observaron diferencias entre los EM mayores y la EA prodrómica, especialmente en la memoria episódica, mientras que el perfil cognitivo de los EM mayores se compartía en gran medida con la EP.

### **Conclusiones**

En conclusión, nuestro estudio encontró que el perfil cognitivo en la EM se define por un deterioro característico en la atención y la velocidad de procesamiento, que está presente durante toda la vida. Sin embargo, el grado de deterioro de la velocidad de procesamiento es menos prominente en la vejez, y la disfunción de otras funciones cognitivas (fluidez verbal, memoria episódica, planificación) se vuelve más notoria en términos relativos. Estos hallazgos respaldan la relevancia de la edad en la vulnerabilidad cerebral y los procesos fisiopatológicos involucrados en la EM, así como la necesidad de estudiar más a fondo los procesos de envejecimiento en el contexto de la EM, que podrían acelerarse y seguir trayectorias diferentes a las de las personas sin EM.

### **Palabras clave**

Esclerosis Múltiple, deterioro cognitivo, EM mayores (>55 años), fisiopatología del envejecimiento cognitivo; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson.

## 8 Summary

### Introduction

Up to 70% of MS patients may develop cognitive impairment. The most prominent cognitive deficits include attention, processing speed, executive functioning, and episodic memory. In some cases, other cognitive domains, such as visuospatial function, language, or social cognition, are also affected. Few studies have addressed the cognitive characteristics of aging MS patients. Neither has cognitive impairment in older age (>55 years) MS been compared with other neurodegenerative pathologies and the potential impact of these age-related MS comorbidities on cognitive aging in MS.

### Objectives

The main objective of this study was to define and analyze changes in the cognitive field in patients with MS over 55 years of age. As specific objectives, we sought to define the profile of cognitive impairment present in patients with MS over 55 years of age and to assess cognitive changes in MS during the aging process. Finally, to define the cognitive differences between patients with MS older than 55 years and patients with AD and PD.

### Material and methods

A retrospective cross-sectional study including MS patients (n=542), healthy controls (n=300), AD (n=142), and PD (n=88) from our center was conducted. Of 542 MS patients, 78.2% were RRMS, 14.4% SPMS; 7.4% PPMS. A common neuropsychological evaluation protocol was administered to all of them: the Neuronorma battery, which was used as a reference in this doctoral thesis project. Firstly, the role of age in the cognitive affectation of MS was analyzed, comparing young patients with older ones. Secondly, the cognitive profile of MS was characterized as well as the possible interaction with physiological aging, after comparing young and older MS with age-adjusted healthy controls. Lastly, the degree of cognitive involvement of older MS cases with respect to the main neurodegenerative

diseases (AD and PD) was analyzed, as well as the possible presence of these entities in the older MS population.

The data was stored in a database for subsequent statistical analysis. Several tests and statistical programs were used for the analysis and interpretation of the data. Among them, SPSS statistics and MEDCALC to match samples. Tests were performed to verify the normality of the data using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests to study the distribution of the variables. To assess differences in demographic parameters and test results: ANOVA or Student's t test for continuous variables, and with a normal distribution. Correlation tests such as the Pearson or Spearman correlation coefficient were used as appropriate.

## Results

When comparing the cognitive performance of young people with MS and older people with MS with healthy controls, several tests were similar showing moderate and large effect sizes and both MS groups were associated with a similar cognitive profile characterized by deficits in attention and processing speed (SDMT, Stroop, TMT). The results were worse for young controls and becoming more subtle when compared to older controls, respectively. The findings could be justified by the predominance of more active forms in the young cases of our cohort (86.8% RRMS), as well as by the observation of heterogeneous rates of brain atrophy at different ages: being higher in young MS where it clearly exceeds normal aging, especially in those regions most closely associated with cognitive impairment in MS. The results were confirmed in the logistic regression analysis controlling for EDSS, in which the probability of cognitive impairment was greater at younger ages and with higher EDSS. This means that, compared to the performance expected for their age, the degree of cognitive impairment is greater in young individuals and, with age, this discrepancy gradually reduces. Overall, this suggests accelerated (but not accentuated) cognitive aging in patients with MS.

On the other hand, to mitigate the impact of possible variations of the frequency of cognitive impairment between older and younger people with MS, and to evaluate distinctions in their cognitive profiles, the analysis was restricted to those patients who met the criteria for cognitive impairment according to IC-CODiMS. Older MS patients showed more impairment in verbal fluency, episodic memory and planning.

There were no differences in correlations between SDMT and other neuropsychological tests in younger and older patients, suggesting similar cognitive processes underlying SDMT performance in both groups.

Finally, differences were observed between old MS and prodromal AD, especially in episodic memory while the cognitive profile of old MS was largely shared with PD.

### **Conclusions**

In conclusion, our study found that the cognitive profile in MS is defined by a characteristic impairment in attention and processing speed, which is present during the lifespan. However, the degree of impairment in processing speed is less prominent in old age, and the dysfunction of other cognitive functions (verbal fluency, episodic memory, planning) becomes more noticeable in relative terms. These findings support the relevance of age in brain vulnerability and the pathophysiological processes involved in MS, as well as the need to further study the ageing processes in the context of MS, which could be accelerated, and may follow different trajectories than in people without MS.

### **Key words**

Multiple Sclerosis, cognitive impairment, old MS (>55 years old), pathophysiology of cognitive aging; Alzheimer disease; Parkinson's disease.

## 9 Bibliografía

1. Aarsland, D., y K. Karlsen. 1999. «Neuropsychiatric Aspects of Parkinson's Disease». *Current Psychiatry Reports* 1 (1): 61-68. <https://doi.org/10.1007/s11920-999-0011-3>.
2. Achiron, A., M. Polliack, S. M. Rao, Y. Barak, M. Lavie, N. Appelboim, y Y. Harel. 2005. «Cognitive Patterns and Progression in Multiple Sclerosis: Construction and Validation of Percentile Curves». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (5): 744-49. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045518>.
3. Achiron, Anat, Joab Chapman, David Magalashvili, Mark Dolev, Mor Lavie, Eran Bercovich, Michael Polliack, et al. 2013. «Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study». *PLOS ONE* 8 (8): e71058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071058>.
4. Albert, Marilyn S., Steven T. DeKosky, Dennis Dickson, Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Nick C. Fox, Anthony Gamst, et al. 2011. «The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease». *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7 (3): 270-79. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
5. Amato, Maria Pia, Valentina Zipoli, y Emilio Portaccio. 2006. «Multiple Sclerosis-Related Cognitive Changes: A Review of Cross-Sectional and Longitudinal Studies». *Journal of the Neurological Sciences* 245 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.019>.
6. Amato, Maria P., Emilio Portaccio, Benedetta Goretti, Valentina Zipoli, Alfonso Iudice, Dario Della Pina, Gianmichele Malentacchi, et al. 2010. «Relevance of Cognitive Deterioration in Early Relapsing-Remitting MS: A 3-Year Follow-up Study». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (12): 1474-82. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>.
7. Amit Lampit, Josephine Heine, Carsten Finke, Michael H. Barnett, Michael Valenzuela, Anna Wolf, Isabella H. K. Leung, Nicole T. M. Hill, 2019. «Computerized Cognitive Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis».
8. Anderson, J. M., D. W. Hampton, R. Patani, G. Pryce, R. A. Crowther, R. Reynolds, R. J. M. Franklin, et al. 2008. «Abnormally Phosphorylated Tau Is Associated with Neuronal and Axonal Loss in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis». *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 7): 1736-48. <https://doi.org/10.1093/brain/awn119>.
9. Apostolova, Liana, Guido Alves, Kristy S. Hwang, Sona Babakchian, Kolbjorn S. Bronnick, Jan Petter Larsen, Paul M. Thompson, et al. 2012. «Hippocampal and Ventricular Changes in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment». *Neurobiology of Aging* 33 (9): 2113-24. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.014>.
10. Arnon R, Aharoni R. 2004. «Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications». *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5;101 Suppl 2(Suppl 2):14593-8. doi: 10.1073/pnas.0404887101. Epub 2004 Sep 15. PMID: 15371592; PMCID: PMC521994.

11. Ascherio, Alberto, Kassandra L. Munger, y K. Claire Simon. 2010. «Vitamin D and Multiple Sclerosis». *The Lancet. Neurology* 9 (6): 599-612. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70086-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70086-7).
12. Ascherio, Alberto, Kassandra L. Munger, Rick White, Karl Köchert, Kelly Claire Simon, Chris H. Polman, Mark S. Freedman, et al. 2014. «Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression». *JAMA Neurology* 71 (3): 306-14. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>.
13. Azevedo, C. J.; Cen, S. Y.; Jaberzadeh, A.; Zheng, L.; Hauser, S. L.; Pelletier, D. 2019. «Contribution of Normal Aging to Brain Atrophy in MS». *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 6 (6). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000616>.
14. Baecher-Allan, Clare, Belinda J. Kaskow, y Howard L. Weiner. 2018. «Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy». *Neuron* 97 (4): 742-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>.
15. Bakshi, Rohit, Alireza Minagar, Zeenat Jaisani, y Jerry S. Wolinsky. 2005. «Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics». *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2 (2): 277-303. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.2.277>.
16. Bakshi, Rohit, Alan J. Thompson, Maria A. Rocca, Daniel Pelletier, Vincent Dousset, Frederik Barkhof, Matilde Inglese, Charles R. G. Guttmann, Mark A. Horsfield, y Massimo Filippi. 2008. «MRI in Multiple Sclerosis: Current Status and Future Prospects». *The Lancet. Neurology* 7 (7): 615-25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70137-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70137-6).
17. Ballegooijen, Hanne van, Karin van der Hiele, Christian Enzinger, Gert de Voer, Leo H. Visser, y CONFIDENCE Study Group. 2022. «The Longitudinal Relationship between Fatigue, Depression, Anxiety, Disability, and Adherence with Cognitive Status in Patients with Early Multiple Sclerosis Treated with Interferon Beta-1a». *ENeurologicalSci* 28: 100409. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100409>.
18. Baptista, Rui, Marta Rebelo, Joana Decq-Mota, Patrícia Dias, Pedro Monteiro, Luís A Providência, y José M Silva. 2011. «Apolipoprotein E epsilon-4 polymorphism is associated with younger age at referral to a lipidology clinic and a poorer response to lipid-lowering therapy». *Lipids in Health and Disease* 10 : 48. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-48>.
19. Barcellos, Lisa F., Stephen Sawcer, Patricia P. Ramsay, Sergio E. Baranzini, Glenys Thomson, Farren Briggs, Bruce C. A. Cree, et al. 2006. «Heterogeneity at the HLA-DRB1 Locus and Risk for Multiple Sclerosis». *Human Molecular Genetics* 15 (18): 2813-24. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl223>.
20. Barragán Martínez, M.A. García Soldevilla, A. Parra Santiago, J. Tejeiro Martínez. 2019. «Enfermedad de Alzheimer». *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, ISSN 0304-5412, <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>.
21. Baron-Cohen, Simon. 2000. «Theory of Mind and Autism: A Review». En *International Review of Research in Mental Retardation*, 23:169-84. Autism. Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0074-7750\(00\)80010-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7750(00)80010-5).
22. Bartosik-Psujek, H., y Z. Stelmasiak. 2006. «The CSF Levels of Total-Tau and Phosphotau in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis». *Journal of Neural Transmission* 113 (3): 339-45. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0327-z>.
23. Bellinvia, Angelo, Emilio Portaccio, y Maria Pia Amato. 2022. «Current advances in the pharmacological prevention and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis».

- Expert Opinion on Pharmacotherapy* 0 (ja): null.  
<https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2161882>.
24. Bello-Haas, Vanina Dal, et al. «Neuromuscular and Movement Function: Muscle, Bone, and Joints». *Functional Performance in Older Adults*, 4e Eds. Bette Bonder, and Vanina Dal Bello-Haas. McGraw Hill, 2018,  
<https://fadavispt.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2302&sectionid=179707206>.
  25. Benedict, Ralph H. B., Diane Cookfair, Rebecca Gavett, Mark Gunther, Frederick Munschauer, Neeta Garg, y Bianca Weinstock-Guttman. 2006. «Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 12 (4): 549-58. <https://doi.org/10.1017/s1355617706060723>.
  26. Benedict, Ralph H. B., y Robert Zivadinov. 2006. «Predicting Neuropsychological Abnormalities in Multiple Sclerosis». *Journal of the Neurological Sciences* 245 (1-2): 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.05.020>.
  27. Benedict, Ralph H. B., Sarah A. Morrow, Bianca Weinstock Guttman, Diane Cookfair, y David J. Schretlen. 2010. «Cognitive Reserve Moderates Decline in Information Processing Speed in Multiple Sclerosis Patients». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 16 (5): 829-35. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000688>.
  28. Benedict, Ralph H.B., y Kathleen Fuchs. 2012. «Introduction: Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: New Frontiers in Assessment and Treatment». *International Journal of MS Care* 14 (2): 55-57. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14.2.55>.
  29. Benedict, Ralph H. B., John DeLuca, Christian Enzinger, Jeroen J. G. Geurts, Lauren B. Krupp, y Stephen M. Rao. 2017. «Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward». *Journal of the International Neuropsychological Society* 23 (9-10): 832-42. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>.
  30. Benedict, Ralph H B, Maria Pia Amato, John DeLuca, y Jeroen J G Geurts. 2020. «Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Management, MRI, and Therapeutic Avenues». *The Lancet Neurology* 19 (10): 860-71. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5).
  31. Berer, Kerstin, Lisa Ann Gerdes, Egle Cekanaviciute, Xiaoming Jia, Liang Xiao, Zhongkui Xia, Chuan Liu, et al. 2017. «Gut Microbiota from Multiple Sclerosis Patients Enables Spontaneous Autoimmune Encephalomyelitis in Mice». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114 (40): 10719-24. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>.
  32. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, Rudick RA. 2013. «Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon  $\beta$ ». *Ann Neurol* 73(1):95-103. doi: 10.1002/ana.23758. PMID: 23378325.
  33. Biernacki, Tamás, Zsófia Kokas, Dániel Sandi, Judit Füvesi, Zsanett Fricska-Nagy, Péter Faragó, Tamás Zsigmond Kincses, Péter Klivényi, Krisztina Bencsik, y László Vécsei. 2022. «Emerging Biomarkers of Multiple Sclerosis in the Blood and the CSF: A Focus on Neurofilaments and Therapeutic Considerations». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (6): 3383. <https://doi.org/10.3390/ijms23063383>.
  34. Bland, Amy R., Jonathan P. Roiser, Mitul A. Mehta, Thea Schei, Heather Boland, Daniel K. Campbell-Meiklejohn, Richard A. Emsley, et al. 2016. «EMOTICOM: A Neuropsychological Test Battery to Evaluate Emotion, Motivation, Impulsivity, and Social Cognition». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10: 25. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00025>.
  35. Blecher, Tal, Shmuel Miron, Galit Grimberg Schneider, Anat Achiron, y Michal Ben-Shachar. 2019. «Association Between White Matter Microstructure and Verbal Fluency in Patients

- With Multiple Sclerosis». *Frontiers in Psychology* 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.01607>.
36. Bodling, Angela M., Douglas R. Denney, y Sharon G. Lynch. 2009. «Cognitive Aging in Patients with Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis of Speeded Processing». *Archives of Clinical Neuropsychology* 24 (8): 761-67. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp076>.
  37. Bonavita, S., R. Sacco, M. Della Corte, S. Esposito, M. Sparaco, A. d'Ambrosio, R. Docimo, et al. 2015. «Computer-Aided Cognitive Rehabilitation Improves Cognitive Performances and Induces Brain Functional Connectivity Changes in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients: An Exploratory Study». *Journal of Neurology* 262 (1): 91-100. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7528-z>.
  38. Bónitto, Juan Raúl García, Oscar Daniel Ayala, y Laura Catalina Botero. 2022. «Real-Life Evidence of Treatment with Alemtuzumab in Patients Diagnosed with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Colombia». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 61: 103780. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103780>.
  39. Bonnier, Guillaume, Alexis Roche, David Romascano, Samanta Simioni, Djalel Meskaldji, David Rotzinger, Ying-Chia Lin, et al. 2014. «Advanced MRI Unravels the Nature of Tissue Alterations in Early Multiple Sclerosis». *Annals of Clinical and Translational Neurology* 1 (6): 423-32. <https://doi.org/10.1002/acn3.68>.
  40. Borkowski, John G., Arthur L. Benton, y Otfried Spreen. 1967. «Word fluency and brain damage». *Neuropsychologia*. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(67\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(67)90015-2).
  41. Branco, Mariana, Luis Ruano, Emilio Portaccio, Benedetta Goretti, Claudia Nicolai, Francesco Patti, Clara Chisari, et al. 2019. «Aging with Multiple Sclerosis: Prevalence and Profile of Cognitive Impairment». *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40 (8): 1651-57. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03875-7>.
  42. Breen EC, Sehl ME, Shih R, Langfelder P, Wang R, Horvath S, Bream JH, Duggal P, Martinson J, Wolinsky SM, Martínez-Maza O, et al. 2022. «Accelerated aging with HIV begins at the time of initial HIV infection». *iScience*. 30;25(7):104488. doi: 10.1016/j.isci.2023.107381. PMID: 35880029; PMCID: PMC9308149.
  43. Bressler, Steven L., y Vinod Menon. 2010. «Large-Scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles». *Trends in Cognitive Sciences* 14 (6): 277-90. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>.
  44. Brochet, Bruno, y Aurélie Ruet. 2019. «Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes ». *Frontiers in Neurology* 10: 261. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>.
  45. Brookmeyer, Ron, y Nada Abdalla. 2018. «Estimation of Lifetime Risks of Alzheimer's Disease Dementia Using Biomarkers for Preclinical Disease». *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 14 (8): 981-88. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.005>.
  46. Brown et al. 2016. «Cognitive activity mediates the association between social activity and cognitive performance: A longitudinal study». | *Integrative Analysis of Longitudinal Studies of Aging (IALSA)*.
  47. Brownlee, Wallace J., Todd A. Hardy, Franz Fazekas, y David H. Miller. 2017. «Diagnosis of Multiple Sclerosis: Progress and Challenges». *Lancet (London, England)* 389 (10076): 1336-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X).

48. Brück, Wolfgang, Andreas Bitsch, Herbert Kolenda, Yvonne Brück, Michael Stiefel, y Hans Lassmann. 1997. «Inflammatory Central Nervous System Demyelination: Correlation of Magnetic Resonance Imaging Findings with Lesion Pathology». *Annals of Neurology* 42 (5): 783-93. <https://doi.org/10.1002/ana.410420515>.
49. Brück, Wolfgang, Tanja Kuhlmann, y Christine Stadelmann. 2003. «Remyelination in Multiple Sclerosis». *Journal of the Neurological Sciences* 206 (2): 181-85. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00191-0](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00191-0).
50. Cáceres, Fernando, Sandra Vanotti, Stephen Rao, y RECONEM Workgroup. 2011. «Epidemiological Characteristics of Cognitive Impairment of Multiple Sclerosis Patients in a Latin American Country». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 33 (10): 1094-98. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.603690>.
51. Calabrese, Massimiliano, Federica Agosta, Francesca Rinaldi, Irene Mattisi, Paola Grossi, Alice Favaretto, Matteo Atzori, et al. 2009. «Cortical Lesions and Atrophy Associated with Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis». *Archives of Neurology* 66 (9): 1144-50. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.174>.
52. Calabrese, Massimiliano, Valentina Poretto, Alice Favaretto, Sara Alessio, Valentina Bernardi, Chiara Romualdi, Francesca Rinaldi, Paola Perini, y Paolo Gallo. 2012. «Cortical Lesion Load Associates with Progression of Disability in Multiple Sclerosis». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 10): 2952-61. <https://doi.org/10.1093/brain/aws246>.
53. Calabrese, Massimiliano, Roberta Magliozzi, Olga Ciccarelli, Jeroen J. G. Geurts, Richard Reynolds, y Roland Martin. 2015. «Exploring the Origins of Grey Matter Damage in Multiple Sclerosis». *Nature Reviews. Neuroscience* 16 (3): 147-58. <https://doi.org/10.1038/nrn3900>.
54. Calabresi, Peter A., Ernst-Wilhelm Radue, Douglas Goodin, Douglas Jeffery, Kottil W. Rammohan, Anthony T. Reder, Timothy Vollmer, et al. 2014. «Safety and Efficacy of Fingolimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial». *The Lancet. Neurology* 13 (6): 545-56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3).
55. Camp, S. J., V. L. Stevenson, A. J. Thompson, D. H. Miller, C. Borrás, S. Auriacombe, B. Brochet, et al. 1999. «Cognitive Function in Primary Progressive and Transitional Progressive Multiple Sclerosis: A Controlled Study with MRI Correlates». *Brain: A Journal of Neurology* 122 (Pt 7): 1341-48. <https://doi.org/10.1093/brain/122.7.1341>.
56. Campbell, J., D. Langdon, M. Cercignani, y W. Rashid. 2016. «A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study». *Neural Plasticity* 2016: e4292585. <https://doi.org/10.1155/2016/4292585>.
57. Capasso N, Virgilio E, Covelli A, Giovannini B, Foschi M, Montini F, Nasello M, Nilo A, Prestipino E, Schirò G, Sperandei S, Clerico M, Lanzillo R. «Aging in multiple sclerosis: from childhood to old age, etiopathogenesis, and unmet needs: a narrative review». *Front Neurol.* 2023 Jun 2;14:1207617. doi: 10.3389/fneur.2023.1207617. PMID: 37332984; PMCID: PMC10272733.
58. Castillo-Trivino, Tamara, Dejana Braithwaite, Peter Bacchetti, y Emmanuelle Waubant. 2013. «Rituximab in Relapsing and Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Systematic Review». *PLoS One* 8 (7): e66308. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066308>.
59. Cayuela, N., y M. Simo. 2019. «Radiation-induced cognitive toxicity in adults». *Revista De Neurologia* 68 (4): 160-68.

60. Ceccarelli, Antonia, Maria A. Rocca, Andrea Falini, Paola Tortorella, Elisabetta Pagani, Mariemma Rodegher, Giancarlo Comi, Giuseppe Scotti, y Massimo Filippi. 2007. «Normal-Appearing White and Grey Matter Damage in MS. A Volumetric and Diffusion Tensor MRI Study at 3.0 Tesla». *Journal of Neurology* 254 (4): 513-18. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0408-4>.
61. Chacon, Daniel, y Brian Fiani. 2020. «A Review of Mechanisms on the Beneficial Effect of Exercise on Atherosclerosis». *Cureus* 12 (11): e11641. <https://doi.org/10.7759/cureus.11641>.
62. Chancellor, K. Blake, Sarah E. Chancellor, Joseph E. Duke-Cohan, Bertrand R. Huber, Thor D. Stein, Victor E. Alvarez, Benjamin W. Okaty, Susan M. Dymecki, y Ann C. McKee. 2021. «Altered Oligodendroglia and Astroglia in Chronic Traumatic Encephalopathy». *Acta Neuropathologica* 142 (2): 295-321. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02322-2>.
63. Chen, Jacqueline T., D. Louis Collins, Harold L. Atkins, Mark S. Freedman, Douglas L. Arnold, y Canadian MS/BMT Study Group. 2008. «Magnetization Transfer Ratio Evolution with Demyelination and Remyelination in Multiple Sclerosis Lesions». *Annals of Neurology* 63 (2): 254-62. <https://doi.org/10.1002/ana.21302>.
64. Chen, Michelle H., Yael Goverover, Helen M. Genova, y John DeLuca. 2020. «Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review». *CNS Drugs* 34 (6): 599-628. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00734-4>.
65. Chiang, Hsueh-Sheng, Alka Khera, Barbara E. Stopschinski, Olaf Stuve, John Hart, Brendan Kelley, y Trung Nguyen. 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>.
66. Chiaravalloti, Nancy D., y John DeLuca. 2008. «Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis». *The Lancet. Neurology* 7 (12): 1139-51. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X).
67. Cohan, Stanley L., Barry A. Hendin, Anthony T. Reder, Kyle Smoot, Robin Avila, Jason P. Mendoza, y Bianca Weinstock-Guttman. 2021. «Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex)». *CNS Drugs* 35 (7): 743-67. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00822-z>.
68. Cohen, Ronald A. «The Neuropsychology of attention». *Critical issues in neuropsychology*. Springer. 1993.
69. Cohen, Jeffrey A., Alasdair J. Coles, Douglas L. Arnold, Christian Confavreux, Edward J. Fox, Hans-Peter Hartung, Eva Havrdova, et al. 2012. «Alemtuzumab versus Interferon Beta 1a as First-Line Treatment for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial». *Lancet (London, England)* 380 (9856): 1819-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3).
70. Cohen, Jeffrey A., Stephen C. Reingold, Chris H. Polman, Jerry S. Wolinsky, y International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. 2012. «Disability Outcome Measures in Multiple Sclerosis Clinical Trials: Current Status and Future Prospects». *The Lancet. Neurology* 11 (5): 467-76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70059-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70059-5).
71. Cohen, J. «Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences». *Routledge*, 2013.
72. Cohen, R. A.; Marsiske, M. M.; Smith, G. E. Chapter 10 - Neuropsychology of Aging. In *Handbook of Clinical Neurology*; Dekosky, S. T., Asthana, S., Eds.; Geriatric Neurology; Elsevier, 2019; Vol. 167, pp 149-180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>.
73. Coles, Alasdair J., Cary L. Twyman, Douglas L. Arnold, Jeffrey A. Cohen, Christian Confavreux, Edward J. Fox, Hans-Peter Hartung, et al. 2012. «Alemtuzumab for Patients with

- Relapsing Multiple Sclerosis after Disease-Modifying Therapy: A Randomised Controlled Phase 3 Trial». *The Lancet* 380 (9856): 1829-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1).
74. Comi, G., M. Filippi, V. Martinelli, A. Campi, M. Rodegher, M. Alboni, G. Sirabian, y N. Canal. 1995. «Brain MRI Correlates of Cognitive Impairment in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis». *Journal of the Neurological Sciences* 132 (2): 222-27. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(95\)00168-2](https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00168-2).
  75. Comi, Giancarlo, Yuval Dadon, Nissim Sasson, Joshua R. Steinerman, Volker Knappertz, Timothy L. Vollmer, Alexey Boyko, et al. 2022. «CONCERTO: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Oral Laquinimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 28 (4): 608-19. <https://doi.org/10.1177/13524585211032803>.
  76. Curti, Graziuso, Tsantes, Crisis, Granella et al. «Correlation between cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. 2018. *Brain and Behavior - Wiley Online Library*. <https://doi.org/10.1002/brb3.955>.
  77. Cosentino, Stephanie, Laura B. Zahodne, Jason Brandt, Deborah Blacker, Marilyn Albert, Bruno Dubois, y Yaakov Stern. 2014. «Social Cognition in Alzheimer's Disease: A Separate Construct Contributing to Dependence». *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 10 (6): 818-26. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.021>.
  78. Cotter, Jack, Joseph Firth, Christian Enzinger, Evangelos Kontopantelis, Alison R. Yung, Rebecca Elliott, y Richard J. Drake. 2016. «Social cognition in multiple sclerosis». *Neurology* 87 (16): 1727-36. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003236>.
  79. Cree, Bruce A. C., Collin M. Spencer, Michel Varrin-Doyer, Sergio E. Baranzini, y Scott S. Zamvil. 2016. «Gut Microbiome Analysis in Neuromyelitis Optica Reveals Overabundance of Clostridium Perfringens». *Annals of Neurology* 80 (3): 443-47. <https://doi.org/10.1002/ana.24718>.
  80. Cree, Bruce Ac, Krzysztof W. Selmaj, Lawrence Steinman, Giancarlo Comi, Amit Bar-Or, Douglas L. Arnold, Hans-Peter Hartung, et al. 2022. «Long-Term Safety and Efficacy of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis: Up to 5 Years of Follow-up in the DAYBREAK Open-Label Extension Trial.» *Mult Scler*, 1944-62.
  81. Cruz-Gómez, Álvaro J., Lucía Forero, Elena Lozano-Soto, Fátima Cano-Cano, Florencia Sanmartino, Raúl Rashid-López, José Paz-Expósito, Jaime D. Gómez Ramirez, Raúl Espinosa-Rosso, y Javier J. González-Rosa. 2021. «Cortical Thickness and Serum NfL Explain Cognitive Dysfunction in Newly Diagnosed Patients With Multiple Sclerosis». *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation* 8 (6): e1074. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001074>.
  82. Cummings, J. L. 1986. «Subcortical Dementia. Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Pathophysiology». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 149: 682-97. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.682>.
  83. Custodio, Nilton, Eder Herrera, David Lira, Rosa Montesinos, Julio Linares, y Liliana Bendezú. 2012. «Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?» *Anales de la Facultad de Medicina* 73 (4): 321-30.
  84. Czepiel, Marcin, Veerakumar Balasubramanian, Wandert Schaafsma, Mirjana Stancic, Harald Mikkers, Christian Huisman, Erik Boddeke, y Sjef Copray. 2011. «Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells into Functional Oligodendrocytes». *Glia* 59 (6): 882-92. <https://doi.org/10.1002/glia.21159>.

85. Dal Buono, Arianna, Roberto Gabbiadini, Ludovico Alfarone, Virginia Solitano, Alessandro Repici, Stefania Vetrano, Antonino Spinelli, y Alessandro Armuzzi. 2022. «Sphingosine 1-Phosphate Modulation in Inflammatory Bowel Diseases: Keeping Lymphocytes Out of the Intestine». *Biomedicines* 10 (7): 1735. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071735>.
86. Damasceno, Alfredo, Juliana Machado Santiago dos Santos Amaral, Amilton Antunes Barreira, Jefferson Becker, Dagoberto Callegaro, Kenia Repiso Campanholo, Luciana Azevedo Damasceno, et al. 2018. «Normative Values of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in a Brazilian Population Sample: Discrete and Regression-Based Norms». *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 76: 163-69. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180006>.
87. Darvesh, S., y M. Freedman. 1996. «Subcortical Dementia: A Neurobehavioral Approach». *Brain and Cognition* 31 (2): 230-49. <https://doi.org/10.1006/brcg.1996.0043>.
88. David, Monique Antoinette, y Mourad Tayebi. 2014. «Detection of Protein Aggregates in Brain and Cerebrospinal Fluid Derived from Multiple Sclerosis Patients». *Frontiers in Neurology* 5. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00251>.
89. De Stefano, Nicola, Maria Laura Stromillo, Antonio Giorgio, Maria Letizia Bartolozzi, Marco Battaglini, Mariella Baldini, Emilio Portaccio, Maria Pia Amato, y Maria Pia Sormani. 2016. «Establishing Pathological Cut-Offs of Brain Atrophy Rates in Multiple Sclerosis». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 87 (1): 93-99. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309903>.
90. Delgado-Álvarez, Alfonso, Vanesa Pytel, Cristina Delgado-Alonso, Carmen María Olbrich-Guzmán, Ana Cortés-Martínez, Teresa Moreno-Ramos, Paloma Montero-Escribano, Jorge Matías-Guiu, y Jordi A. Matias-Guiu. 2021. «Development, Spanish Normative Data, and Validation of a Social Cognition Battery in Prodromal Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis». *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 36 (5): 711-22. <https://doi.org/10.1093/arclin/aca114>.
91. Deloire, M. S. A., M. C. Bonnet, E. Salort, Y. Arimone, M. Boudineau, K. G. Petry, y B. Brochet. 2006. «How to Detect Cognitive Dysfunction at Early Stages of Multiple Sclerosis? » *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 12 (4): 445-52. <https://doi.org/10.1191/1352458506ms1289oa>.
92. Delouche, Aurélie, Arnaud Attyé, Olivier Heck, Sylvie Grand, Adrian Kastler, Laurent Lamalle, Felix Renard, y Alexandre Krainik. 2016. «Diffusion MRI: Pitfalls, Literature Review and Future Directions of Research in Mild Traumatic Brain Injury». *European Journal of Radiology* 85 (1): 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.004>.
93. DeLuca, John, Nancy D. Chiaravalloti, y Brian M. Sandroff. 2020. «Treatment and Management of Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis». *Nature Reviews Neurology* 16 (6): 319-32. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1>.
94. DeLuca, John, Sven Schippling, Xavier Montalban, Ludwig Kappos, Bruce A. C. Cree, Giancarlo Comi, Douglas L. Arnold, et al. 2021. «Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 48: 102673. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102673>.
95. Denissen S, Engemann DA, De Cock A, et al. Brain age as a surrogate marker for cognitive performance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2022;29(10):3039-3049. doi:10.1111/ene.15473.
96. Dhuria, Shyeilla V., Leah R. Hanson, y William H. Frey. 2010. «Intranasal Delivery to the Central Nervous System: Mechanisms and Experimental Considerations». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (4): 1654-73. <https://doi.org/10.1002/jps.21924>.

97. Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44(1), 113-126. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.44.1.113>
98. Dodich, Alessandra, Chiara Cerami, Nicola Canessa, Chiara Crespi, Sandro Iannaccone, Alessandra Marcone, Sabrina Realmuto, Giada Lettieri, Daniela Perani, y Stefano F. Cappa. 2015. «A Novel Task Assessing Intention and Emotion Attribution: Italian Standardization and Normative Data of the Story-Based Empathy Task». *Neurological Sciences* 36 (10): 1907-12. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2281-3>.
99. Doskas, Triantafyllos, George D. Vavougiou, Panagiota Karampetsou, Constantinos Kormas, Emmanouil Synadinakis, Konstantina Stavrogianni, Pinelopi Sionidou, et al. 2022. «Neurocognitive Impairment and Social Cognition in Multiple Sclerosis». *The International Journal of Neuroscience* 132 (12): 1229-44. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1879066>.
100. Drake, A. S., B. Weinstock-Guttman, S. A. Morrow, D. Hojnacki, F. E. Munschauer, y R. H. B. Benedict. 2010. «Psychometrics and Normative Data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: Replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (2): 228-37. <https://doi.org/10.1177/1352458509354552>.
101. Drew, Margaret, Lynette J. Tippett, Nicola J. Starkey, y Robert B. Isler. 2008. «Executive Dysfunction and Cognitive Impairment in a Large Community-Based Sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A Descriptive Study». *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 23 (1): 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.09.005>.
102. Dubois, Bruno, David Burn, Christopher Goetz, Dag Aarsland, Richard G. Brown, Gerald A. Broe, Dennis Dickson, et al. 2007. «Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (16): 2314-24. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>.
103. Duque San Juan, Pablo, Joaquín Ibáñez Alfonso, Alberto Del Barco Gavala, Jorge Sepulcre Bernard, Enrique de Ramón Garrido, Óscar Fernández Fernández, y Aa.Vv. y el grupo de estudio de la Baterí. 2012. «Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple». *Revista de Neurología* 54 (05): 263. <https://doi.org/10.33588/rn.5405.2011452>.
104. Duyckaerts, Charles, Benoît Delatour, y Marie-Claude Potier. 2009. «Classification and Basic Pathology of Alzheimer Disease». *Acta Neuropathologica* 118 (1): 5-36. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0532-1>.
105. Ebner, Natalie C., Michaela Riediger, y Ulman Lindenberger. 2010. «FACES--a Database of Facial Expressions in Young, Middle-Aged, and Older Women and Men: Development and Validation». *Behavior Research Methods* 42 (1): 351-62. <https://doi.org/10.3758/BRM.42.1.351>.
106. Edwards, J. D., V. G. Wadley, D. E. Vance, K. Wood, D. L. Roenker, y K. K. Ball. 2005. «The impact of speed of processing training on cognitive and everyday performance». *Aging & Mental Health* 9 (3): 262-71. <https://doi.org/10.1080/13607860412331336788>.
107. 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. Cortical Atrophy Accelerates as Cognitive Decline Worsens in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2019, 93 (14), e1348-e1359. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008198>.
108. Eksin, Mehmet Akif, Abdulsamet Erden, Serdar Can Güven, Berkan Armagan, Bahar Ozdemir, Ozlem Karakas, Ahmet Omma, y Orhan Kucuksahin. 2022. «Secukinumab in the Treatment of Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondyloarthritis with Multiple Sclerosis: A Case

- Series with Literature Review». *Immunotherapy* 14 (6): 401-8. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0128>.
109. Elias-Sonnenschein, Lyzel S., Seppo Helisalmi, Teemu Natunen, Anette Hall, Teemu Paajanen, Sanna-Kaisa Herukka, Marjo Laitinen, et al. 2013. «Genetic Loci Associated with Alzheimer's Disease and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in a Finnish Case-Control Cohort». *PLoS ONE* 8 (4): e59676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059676>.
  110. Eliopoulos, Nicoletta, Jing Zhao, Manaf Bouchentouf, Kathy Forner, Elena Birman, Shala Yuan, Marie-Noelle Boivin, y Daniel Martineau. 2010. «Human Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Decrease Cisplatin Renotoxicity in Vitro and in Vivo and Enhance Survival of Mice Post-Intraperitoneal Injection». *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 299 (6): F1288-98. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00671.2009>.
  111. Emre, Murat, Dag Aarsland, Richard Brown, David J. Burn, Charles Duyckaerts, Yoshikino Mizuno, Gerald Anthony Broe, et al. 2007. «Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (12): 1689-1707; quiz 1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>.
  112. Engl, C.; Tiemann, L.; Grahl, S.; Bussas, M.; Schmidt, P.; Pongratz, V.; Berthele, A.; Beer, A.; Gaser, C.; Kirschke, J. S.; Zimmer, C.; et al 2020. Cognitive Impairment in Early MS: Contribution of White Matter Lesions, Deep Grey Matter Atrophy, and Cortical Atrophy. *J Neurol* , 267 (8), 2307–2318. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09841-0>.
  113. Engelenburg, Hendrik J., Paul J. Lucassen, Joshua T. Sarafian, William Parker, y Jon D. Laman. 2022. «Multiple Sclerosis and the Microbiota: Progress in Understanding the Contribution of the Gut Microbiome to Disease». *Evolution, Medicine, and Public Health* 10 (1): 277-94. <https://doi.org/10.1093/emph/eoac009>.
  114. Erickson, B. J. 2008. «Imaging of Remyelination and Neuronal Health». *Current Topics in Microbiology and Immunology* 318: 73-92. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-73677-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-73677-6_4).
  115. Esiri, Margaret M., Catharine Joachim, Carolyn Sloan, Sharon Christie, Grzegorz Agacinski, Leslie R. Bridges, Gordon K. Wilcock, y A. David Smith. 2014. «Cerebral Subcortical Small Vessel Disease in Subjects with Pathologically Confirmed Alzheimer Disease: A Clinicopathologic Study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA)». *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 28 (1): 30-35. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31829b72f1>.
  116. Feinstein, Anthony, Maria Pia Amato, Giampaolo Brichetto, Jeremy Chataway, Nancy Chiaravalloti, Ulrik Dalgas, John DeLuca, et al. 2020. «Study Protocol: Improving Cognition in People with Progressive Multiple Sclerosis: A Multi-Arm, Randomized, Blinded, Sham-Controlled Trial of Cognitive Rehabilitation and Aerobic Exercise (COGEx)». *BMC Neurology* 20 (1): 204. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01772-7>.
  117. Feinstein, Anthony, Helen Lapshin, Paul O'Connor, y Krista L. Lanctôt. 2013. «Sub-Threshold Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: The Association with Cognitive Reserve». *Journal of Neurology* 260 (9): 2256-61. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6952-9>.
  118. Feuillet, L., F. Reuter, B. Audoin, I. Malikova, K. Barrau, A. Ali Cherif, y J. Pelletier. 2007. «Early Cognitive Impairment in Patients with Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (1): 124-27. <https://doi.org/10.1177/1352458506071196>.
  119. Filippi, M., M. A. Rocca, R. H. B. Benedict, J. DeLuca, J. J. G. Geurts, S. a. R. B. Rombouts, M. Ron, y G. Comi. 2010. «The Contribution of MRI in Assessing Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis». *Neurology* 75 (23): 2121-28. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d768>.

120. Filippi, Massimo, Maria A. Rocca, Olga Ciccarelli, Nicola De Stefano, Nikos Evangelou, Ludwig Kappos, Alex Rovira, et al. 2016. «MRI Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: MAGNIMS Consensus Guidelines». *The Lancet. Neurology* 15 (3): 292-303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2).
121. Filippi, Massimo, Paolo Preziosa, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, Olga Ciccarelli, Nicola De Stefano, Jeroen J G Geurts, et al. 2019. «Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines». *Brain* 142 (7): 1858-75. <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>.
122. Filippi Massimo, Paolo Preziosa, Frederik Barkhof, Olga Ciccarelli, Andrea Cossarizza, Nicola De Stefano, Claudio Gasperini, Ruth Gheraldes, Cristina Granziera, Lukas Haider, Hans Lassmann, Monica Margoni, Giuseppe Pontillo, Stefan Ropele, Àlex Rovira, Jaume Sastre-Garriga, Tarek A Yousry, Maria A Rocca, on behalf of the MAGNIMS Study Group, «The ageing central nervous system in multiple sclerosis: the imaging perspective». *Brain*, 2024;, awae251, <https://doi.org/10.1093/brain/awae251>
123. Filley, C. M., R. K. Heaton, L. M. Nelson, J. S. Burks, y G. M. Franklin. 1989. «A Comparison of Dementia in Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis». *Archives of Neurology* 46 (2): 157-61. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520380061013>.
124. Fischer, J. S., R. A. Rudick, G. R. Cutter, y S. C. Reingold. 1999. «The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): An Integrated Approach to MS Clinical Outcome Assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 5 (4): 244-50. <https://doi.org/10.1177/135245859900500409>.
125. Flanagan, Eoin P., David S. Knopman, y B. Mark Keegan. 2014. «Dementia in MS Complicated by Coexistent Alzheimer Disease: Diagnosis Premortem and Postmortem». *Neurology: Clinical Practice* 4 (3): 226-30. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000030>.
126. Foley, John, Regina Berkovich, Mark Gudesblatt, Elizabeth Luce, Beth Schneider, Carl de Moor, Shirley Liao, Lily Lee, Karthik Bodhinathan, y Robin Avila. 2022. «Characterizing the “feel-Good Experience” in Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab or Other Therapies». *Neurodegenerative Disease Management*. <https://doi.org/10.2217/nmt-2022-0003>.
127. Foong, J., L. Rozewicz, W. K. Chong, A. J. Thompson, D. H. Miller, y M. A. Ron. 2000. «A Comparison of Neuropsychological Deficits in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis». *Journal of Neurology* 247 (2): 97-101. <https://doi.org/10.1007/pl00007804>.
128. Fox, R. J., T. Cronin, J. Lin, X. Wang, K. Sakaie, D. Ontaneda, S. Y. Mahmoud, M. J. Lowe, y M. D. Phillips. 2011. «Measuring Myelin Repair and Axonal Loss with Diffusion Tensor Imaging». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 32 (1): 85-91. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2238>.
129. Franklin, Robin J. M. 2002. «Why Does Remyelination Fail in Multiple Sclerosis? » *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (9): 705-14. <https://doi.org/10.1038/nrn917>.
130. Fuchs, Tom A., Ralph H. B. Benedict, Alexander Bartnik, Sanjeevani Choudhery, Xian Li, Matthew Mallory, Devon Oship, et al. 2019. «Preserved Network Functional Connectivity Underlies Cognitive Reserve in Multiple Sclerosis». *Human Brain Mapping* 40 (18): 5231-41. <https://doi.org/10.1002/hbm.24768>.
131. Fuh-Ngwa, Valery, Yuan Zhou, Phillip E. Melton, Ingrid van der Mei, Jac C. Charlesworth, Xin Lin, Amin Zarghami, et al. 2022. «Ensemble Machine Learning Identifies Genetic Loci Associated with Future Worsening of Disability in People with Multiple Sclerosis». *Scientific Reports* 12 (1): 19291. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23685>.

132. Gaetani L, Salvadori N, Chipi E, et al. «Cognitive impairment in multiple sclerosis: lessons from cerebrospinal fluid biomarkers». *Neural Regen Res.* 2021;16(1):36-42. doi:10.4103/1673-5374.286949.
133. Gale, C. R., y C. N. Martyn. 1995. «Migrant Studies in Multiple Sclerosis». *Progress in Neurobiology* 47 (4-5): 425-48.
134. Gandhi, Fenil, Sharan Jhaveri, Chaithanya Avanthika, Abhishek Singh, Nidhi Jain, Azouba Gulraiz, Pratiksha Shah, y Fareeha Nasir. «Impact of Vitamin D Supplementation on Multiple Sclerosis». *Cureus* 13 (10): e18487. <https://doi.org/10.7759/cureus.18487>.
135. García-Gutierrez, F.; Delgado-Alvarez, A.; Delgado-Alonso, C.; Díaz-Álvarez, J.; Pytel, V.; Valles-Salgado, M.; Gil, M. J.; Hernández-Lorenzo, L.; Matías-Guiu, J.; Ayala, J. L.; Matias-Guiu, J. 2021. A. «Diagnosis of Alzheimer's Disease and Behavioural Variant Frontotemporal Dementia with Machine Learning-Aided Neuropsychological Assessment Using Feature Engineering and Genetic Algorithms». *Int J Geriatr Psychiatry*, 37 (2). <https://doi.org/10.1002/gps.5667>.
136. García-Escobar, G.; Puig-Pijoan, A.; Puente-Periz, V.; Fernández-Lebrero, A.; María Manero, R.; Navalpotro-Gómez, I.; Suárez-Calvet, M.; Grau-Rivera, O.; Contador-Muñana, J.; Cascales-Lahoz, D.; Duran-Jordà, X.; Boltos, N.; Pont-Sunyer, M. C.; Ortiz-Gil, J.; Carrillo-Molina, S.; López-Villegas, M. D.; Abellán-Vidal, M. T.; Martínez-Casamitjana, M. I.; Hernández-Sánchez, J. J.; Padrós-Fluvià, A.; Peña-Casanova, J.; Sánchez-Benavides, G. 2023. «NEURONORMA Cognitive Battery Associations with Cerebrospinal Fluid Amyloid- $\beta$  and Tau Levels in the Continuum of Alzheimer's Disease». *J Alzheimers Dis*, 92 (4), 1303–1321. <https://doi.org/10.3233/JAD-220930>.
137. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. 2022. «Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática». *Neurología* 39(8):639-650. doi: 10.1016/j.nrleng.2022.02.004.
138. Gass, A., M. Filippi, M. E. Rodegher, A. Schwartz, G. Comi, y M. G. Hennerici. 1998. «Characteristics of Chronic MS Lesions in the Cerebrum, Brainstem, Spinal Cord, and Optic Nerve on T1-Weighted MRI». *Neurology* 50 (2): 548-50. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.2.548>.
139. Geurts, Jeroen J. G., Petra J. W. Pouwels, Bernard M. J. Uitdehaag, Chris H. Polman, Frederik Barkhof, y Jonas A. Castelijns. 2005. «Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis: Improved Detection with 3D Double Inversion-Recovery MR Imaging». *Radiology* 236 (1): 254-60. <https://doi.org/10.1148/radiol.2361040450>.
140. Giacomini, Paul S., Ives R. Levesque, Luciana Ribeiro, Sridar Narayanan, Simon J. Francis, G. Bruce Pike, y Douglas L. Arnold. 2009. «Measuring Demyelination and Remyelination in Acute Multiple Sclerosis Lesion Voxels». *Archives of Neurology* 66 (3): 375-81. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.578>.
141. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, McNeill M, Amaravadi L, Sweetser M, Elkins J, O'Neill G. 2014. «SELECTION Study Investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial». *Lancet Neurol* 13(5):472-81. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70039-0. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24656609.
142. Giovannoni, Gavin, Christopher H. Hawkes, Jeannette Lechner-Scott, Michael Levy, E. Ann Yeh, y Julian Gold. 2022. «Is EBV the Cause of Multiple Sclerosis?» *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 58: 103636. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103636>.
143. Glanz, B. I., C. M. Holland, S. A. Gauthier, E. L. Amunwa, Z. Liptak, M. K. Houtchens, R. A. Sperling, S. J. Khoury, C. R. G. Guttmann, y H. L. Weiner. 2007. «Cognitive Dysfunction in Patients with Clinically Isolated Syndromes or Newly Diagnosed Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (8): 1004-10. <https://doi.org/10.1177/1352458507077943>.

144. Goldschmidt, T., J. Antel, F. B. König, W. Brück, y T. Kuhlmann. 2009. «Remyelination Capacity of the MS Brain Decreases with Disease Chronicity». *Neurology* 72 (22): 1914-21. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a8260a>.
145. Gómez-Gastiasoro, Ainara, Javier Peña, Naroa Ibarretxe-Bilbao, Olaia Lucas-Jiménez, María Díez-Cirarda, Oiane Rilo, Genoveva Montoya-Murillo, Leire Zubiaurre-Elorza, y Natalia Ojeda. 2019. «A Neuropsychological Rehabilitation Program for Cognitive Impairment in Psychiatric and Neurological Conditions: A Review That Supports Its Efficacy». *Behavioural Neurology* 2019: 4647134. <https://doi.org/10.1155/2019/4647134>.
146. Gómez-Pinedo, Ulises, Yolanda García-Ávila, Lucía Gallego-Villarejo, Jordi A. Matías-Guiu, María Soledad Benito-Martín, Noelia Esteban-García, Inmaculada Sanclemente-Alamán, et al. 2021. «Sera from Patients with NMOSD Reduce the Differentiation Capacity of Precursor Cells in the Central Nervous System». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (10): 5192. <https://doi.org/10.3390/ijms22105192>.
147. Goodin, Douglas S. 2014. «The Epidemiology of Multiple Sclerosis: Insights to Disease Pathogenesis». *Handbook of Clinical Neurology* 122: 231-66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>.
148. Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neilley LK, Griffin C, Stiebling B. 1996. «Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: relationship to adherence to treatment». *Mult Scler* 2(5):222-6. doi: 10.1177/135245859600200502. PMID: 9050360.
149. Goverover, Yael, Nancy Chiaravalloti, y John DeLuca. 2013. «The Influence of Executive Functions and Memory on Self-Generation Benefit in Persons with Multiple Sclerosis». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 35 (7): 775-83. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.824553>.
150. Gracien RM, van Wijnen A, Maiwrom M, et al. «Improved synthetic T1-weighted images for cerebral tissue segmentation in neurological diseases». *Magn Reson Imaging*. 2019;61:158-166.
151. Gronwall, D. M. 1977. «Paced Auditory Serial-Addition Task: A Measure of Recovery from Concussion». *Perceptual and Motor Skills* 44 (2): 367-73. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>.
152. Grossman, P., L. Kappos, H. Gensicke, M. D'Souza, D. C. Mohr, I. K. Penner, y C. Steiner. 2010. «MS Quality of Life, Depression, and Fatigue Improve after Mindfulness Training: A Randomized Trial». *Neurology* 75 (13): 1141-49. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d80d>.
153. Hafler David A, Alastair Compston, Stephen Sawcer, Eric S. Lander, Mark J. Daly, Philip L. De Jager, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2007. «Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study». *The New England Journal of Medicine* 357 (9): 851-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073493>.
154. Haider, Lukas, Marie T. Fischer, Josa M. Frischer, Jan Bauer, Romana Höftberger, Gergö Botond, Harald Esterbauer, Christoph J. Binder, Joseph L. Witzum, y Hans Lassmann. 2011. «Oxidative Damage in Multiple Sclerosis Lesions». *Brain: A Journal of Neurology* 134 (Pt 7): 1914-24. <https://doi.org/10.1093/brain/awr128>.
155. Hancock, Laura M., Rachel Galioto, Alexey Samsonov, Robyn M. Busch, Bruce Hermann, y Jordi A. Matias-Guiu. 2022. «A Proposed New Taxonomy of Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis: The International Classification of Cognitive Disorders in MS (IC-CoDiMS) ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* <https://doi.org/10.1177/13524585221127941>.

156. Hasan, Khader M., Indika S. Walimuni, Humaira Abid, Richard E. Frye, Linda Ewing-Cobbs, Jerry S. Wolinsky, y Ponnada A. Narayana. 2011. «Multimodal Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Thalamic Development and Aging across the Human Lifespan: Implications to Neurodegeneration in Multiple Sclerosis». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (46): 16826-32. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4184-11.2011>.
157. Hauser, Stephen L. 2017. «Multiple Sclerosis: From Bench to Bedside and Back Again».
158. Havrdová, Eva, Anna Belova, Alla Goloborodko, Anne Tisserant, Andrew Wright, Erik Wallstroem, Hideki Garren, Ralph Paul Maguire, y Donald R. Johns. 2016. «Activity of Secukinumab, an Anti-IL-17A Antibody, on Brain Lesions in RRMS: Results from a Randomized, Proof-of-Concept Study». *Journal of Neurology* 263 (7): 1287-95. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8128-x>.
159. Hayflick, L. 1965. «The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains». *Experimental Cell Research* 37 (3): 614-36. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(65\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0014-4827(65)90211-9).
160. Hedström, Anna Karin, Jan Hillert, Tomas Olsson, y Lars Alfredsson. 2021. «Factors Affecting the Risk of Relapsing-Onset and Progressive-Onset Multiple Sclerosis». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 92 (10): 1096-1102. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325688>.
161. Hempel, Susanne, Glenn D. Graham, Ning Fu, Elena Estrada, Annie Y. Chen, Isomi Miakel-Lye, Jeremy N. V. Miles, et al. 2017. «A Systematic Review of the Effects of Modifiable Risk Factor Interventions on the Progression of Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (4): 513-24. <https://doi.org/10.1177/1352458517690271>.
162. Horsfield. «Magnetization Transfer Imaging in Multiple Sclerosis». 2005 - *Journal of Neuroimaging Wiley Online Library*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/1051228405282242>,
163. Huang et al. 2023. «Parkinson's Disease: Causes, Symptoms and Treatmnts». *NIH. BioRender*.
164. Huijbregts, S. C. J., N. F. Kalkers, L. M. J. de Sonnevile, V. de Groot, I. E. W. Reuling, y C. H. Polman. 2004. «Differences in Cognitive Impairment of Relapsing Remitting, Secondary, and Primary Progressive MS». *Neurology* 63 (2): 335-39. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129828.03714.90>.
165. Ivanov, Ivaylo I., Koji Atarashi, Nicolas Manel, Eoin L. Brodie, Tatsuichiro Shima, Ulas Karaoz, Dongguang Wei, et al. 2009. «Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria». *Cell* 139 (3): 485-98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>.
166. Jackson, Kayla C., Katherine Sun, Christopher Barbour, Dena Hernandez, Peter Kosa, Makoto Tanigawa, Ann Marie Weideman, y Bibiana Bielekova. 2020. «Genetic Model of MS Severity Predicts Future Accumulation of Disability». *Annals of Human Genetics* 84 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1111/ahg.12342>.
167. Jacobs, L., J. O'Malley, A. Freeman, y R. Ekes. 1981. «Intrathecal Interferon Reduces Exacerbations of Multiple Sclerosis». *Science (New York, N.Y.)* 214 (4524): 1026-28. <https://doi.org/10.1126/science.6171035>.
168. Jacobs, L. D., D. L. Cookfair, R. A. Rudick, R. M. Herndon, J. R. Richert, A. M. Salazar, J. S. Fischer, et al. 1996. «Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)». *Annals of Neurology* 39 (3): 285-94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>.
169. Jacobs, L. D., R. W. Beck, J. H. Simon, R. P. Kinkel, C. M. Brownschidle, T. J. Murray, N. A. Simonian, P. J. Slasor, y A. W. Sandrock. 2000. «Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy Initiated

- during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. CHAMPS Study Group». *The New England Journal of Medicine* 343 (13): 898-904. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301>.
170. Jakimovski, Dejan, Bianca Weinstock-Guttman, Shumita Roy, Michael Jaworski, Laura Hancock, Alissa Nizinski, Pavitra Srinivasan, et al. 2019. «Cognitive Profiles of Aging in Multiple Sclerosis». *Frontiers in Aging Neuroscience* 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00105>.
  171. Jakimovski D, Bergsland N, Dwyer MG, et al. «Long-standing multiple sclerosis neurodegeneration: volumetric magnetic resonance imaging comparison to Parkinson's disease, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and elderly healthy controls». *Neurobiol Aging*. 2020;90:84-92. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.002.
  172. Jakimovski D, Zivadnov R, Weinstock Z, Fuchs TA, Bartnik A, Dwyer MG, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. 2023. «Cortical thickness and cognition in older people with multiple sclerosis». *J Neurol*. 270(11):5223-5234. doi: 10.1007/s00415-023-11945-2.
  173. Jayasinghe, Maleesha, Omesh Prathiraja, Abdul Mueez Alam Kayani, Rahul Jena, Dilushini Caldera, Minollie Suzanne Silva, Malay Singhal, y Jimmy Pierre. s. f. «The Role of Diet and Gut Microbiome in Multiple Sclerosis». *Cureus* 14 (9): e28975. <https://doi.org/10.7759/cureus.28975>.
  174. Kakalacheva, Kristina, y Jan D. Lünemann. 2011. «Environmental Triggers of Multiple Sclerosis». *FEBS Letters* 585 (23): 3724-29. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.04.006>.
  175. Kalaria, Raj N. 2018. «The Pathology and Pathophysiology of Vascular Dementia». *Neuropharmacology* 134 (Pt B): 226-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>.
  176. Kalb, Rosalind, Meghan Beier, Ralph Hb Benedict, Leigh Charvet, Kathleen Costello, Anthony Feinstein, Jeffrey Gingold, et al. 2018. «Recommendations for Cognitive Screening and Management in Multiple Sclerosis Care». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24 (13): 1665-80. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>.
  177. Kamma, Emily, Wendy Lasisi, Cole Libner, Huah Shin Ng, y Jason R. Plemel. 2022. «Central Nervous System Macrophages in Progressive Multiple Sclerosis: Relationship to Neurodegeneration and Therapeutics». *Journal of Neuroinflammation* 19 (1): 45. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02408-y>.
  178. Kandiah, Nagaendran, Angeline Zhang, Alvin Rae Cenina, Wing Lok Au, Nivedita Nadkarni, y Louis Cs Tan. 2014. «Montreal Cognitive Assessment for the Screening and Prediction of Cognitive Decline in Early Parkinson's Disease». *Parkinsonism & Related Disorders* 20 (11): 1145-48. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.002>.
  179. Kappos, L., C. H. Polman, M. S. Freedman, G. Edan, H. P. Hartung, D. H. Miller, X. Montalban, et al. 2006. «Treatment with Interferon Beta-1b Delays Conversion to Clinically Definite and McDonald MS in Patients with Clinically Isolated Syndromes». *Neurology* 67 (7): 1242-49. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d>.
  180. Kappos, Ludwig, Ralf Gold, David H. Miller, David G. Macmanus, Eva Havrdova, Volker Limmroth, Chris H. Polman, et al. 2008. «Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIb Study». *Lancet (London, England)* 372 (9648): 1463-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61619-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61619-0).
  181. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. 2017. «Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study». *Lancet* 392(10160):2170. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32834-4. PMID: 29576505.

182. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. 1963. «Studies of illness in the aged. The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function». *JAMA* 185:914-9. doi: 10.1001/jama.1963.03060120024016. PMID: 14044222.
183. Katz, Uriel, Irena Kishner, David Magalashvili, Yehuda Shoenfeld, y Anat Achiron. 2006. «Long Term Safety of IVIg Therapy in Multiple Sclerosis: 10 Years Experience». *Autoimmunity* 39 (6): 513-17. <https://doi.org/10.1080/08916930600825867>.
184. Kingwell, Elaine, James J. Marriott, Nathalie Jetté, Tamara Pringsheim, Naila Makhani, Sarah A. Morrow, John D. Fisk, et al. 2013. «Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Europe: A Systematic Review». *BMC Neurology* 13 : 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>.
185. Knight WD, Kim LG, Douiri A, Frost C, Rossor MN, Fox NC. 2009. «Acceleration of cortical thinning in familial Alzheimer's disease». *Neurobiol Aging*. 32(10):1765-73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.013. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20005601.
186. Koenig, Katherine A., Ken E. Sakaie, Mark J. Lowe, Jian Lin, Lael Stone, Robert A. Bermel, Erik B. Beall, Stephen M. Rao, Bruce D. Trapp, y Micheal D. Phillips. 2014. «Hippocampal Volume Is Related to Cognitive Decline and Fornical Diffusion Measures in Multiple Sclerosis». *Magnetic Resonance Imaging* 32 (4): 354-58. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.012>.
187. Kolasinski, James, Charlotte J. Stagg, Steven A. Chance, Gabriele C. Deluca, Margaret M. Esiri, Eun-Hyuk Chang, Jacqueline A. Palace, et al. 2012. «A Combined Post-Mortem Magnetic Resonance Imaging and Quantitative Histological Study of Multiple Sclerosis Pathology». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 10): 2938-51. <https://doi.org/10.1093/brain/aww242>.
188. Komada, Tomohiro, Shinji Naganawa, Hiroshi Ogawa, Masaya Matsushima, Seiji Kubota, Hisashi Kawai, Hiroshi Fukatsu, et al. 2008. «Contrast-Enhanced MR Imaging of Metastatic Brain Tumor at 3 Tesla: Utility of T (1)-Weighted SPACE Compared with 2D Spin Echo and 3D Gradient Echo Sequence». *Magnetic Resonance in Medical Sciences: MRMS: An Official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 7 (1): 13-21. <https://doi.org/10.2463/mrms.7.13>.
189. Korakas, Nikolaos, y Magda Tsolaki. 2016. «Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments». *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology* 29 (2): 55-67. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000097>.
190. Koziol, L. F.; Budding, D. E. «Subcortical Structures and Cognition». Springer: New York, NY, 2009. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84868-6>. *Prediction of Alzheimer's Disease Dementia: Data from the GuidAge Prevention Trial - IOS Press*. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150013>.
191. Kristen L. Mauk, Jean W. Lange et al. Gerontological Nursing: Competencies for Care" by. » s. f. Accedido 10 de enero de 2023. <https://digitalcommons.fairfield.edu/nursing-books/21/>
192. Kuang, Huang, Zhi-Feng Zhou, Yu-Ge Zhu, Zhi-Kai Wan, Mei-Wen Yang, Fen-Fang Hong, y Shu-Long Yang. 2021. «Pharmacological Treatment of Vascular Dementia: A Molecular Mechanism Perspective». *Aging and Disease* 12 (1): 308-26. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0427>.
193. Kuhlmann, T., V. Miron, Q. Cui, C. Wegner, J. Antel, y W. Brück. 2008. «Differentiation Block of Oligodendroglial Progenitor Cells as a Cause for Remyelination Failure in Chronic Multiple Sclerosis». *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 7): 1749-58. <https://doi.org/10.1093/brain/awn096>.

194. Kulisevsky, Jaime, Javier Pagonabarraga. 2009. «Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Tools for Diagnosis and Assessment: Cognitive Tools in PD». *Movement Disorders* 24 (8): 1103-10. <https://doi.org/10.1002/mds.22506>.
195. Kulisevsky, Pagonabarraga, Sampedro, F., Marín-Lahoz, J., Martínez-Horta, S. *et al.* «Reduced gray matter volume in cognitively preserved COMT158 Val/Val Parkinson's disease patients and its association with cognitive decline». *Brain Imaging and Behavior* 14, 321-328 (2009). <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0022>.
196. Kurtzke, J. F. 1980. «Geographic Distribution of Multiple Sclerosis: An Update with Special Reference to Europe and the Mediterranean Region». *Acta Neurologica Scandinavica* 62 (2): 65-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1980.tb03006.x>.
197. Kurtzke - 1983- «Rating neurologic impairment in multiple sclerosis». <http://edss.neurol.ru/downloads/Neurology-1983-Kurtzke-1444.pdf>.
198. Kutzelnigg, Alexandra, Claudia F. Lucchinetti, Christine Stadelmann, Wolfgang Brück, Helmut Rauschka, Markus Bergmann, Manfred Schmidbauer, Joseph E. Parisi, y Hans Lassmann. 2005. «Cortical Demyelination and Diffuse White Matter Injury in Multiple Sclerosis». *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 11): 2705-12. <https://doi.org/10.1093/brain/awh641>.
199. Labiano-Fontcuberta, Andrés, M. Luisa Martínez-Ginés, Yolanda Aladro, Lucía Ayuso, Alex J. Mitchell, Verónica Puertas-Martín, Marta Cerezo, Yolanda Higuera, y Julián Benito-León. 2016. «A Comparison Study of Cognitive Deficits in Radiologically and Clinically Isolated Syndromes». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22 (2): 250-53. <https://doi.org/10.1177/1352458515591072>.
200. Landmeyer, Nils C., Paul-Christian Bürkner, Heinz Wiendl, Tobias Ruck, Hans-Peter Hartung, Heinz Holling, Sven G. Meuth, y Andreas Johnen. 2020. «Disease-Modifying Treatments and Cognition in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis». *Neurology* 94 (22): e2373-83. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009522>.
201. Lane, C. A., J. Hardy, y J. M. Schott. 2018. «Alzheimer's Disease». *European Journal of Neurology* 25 (1): 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>.
202. Langdon, D. W., M. P. Amato, J. Boringa, B. Brochet, F. Foley, S. Fredrikson, P. Hämäläinen, et al. 2012. «Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (6): 891-98. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>.
203. Lange, Ilta, Solange Campos, Mila Urrutia, Claudia Bustamante, Claudia Alcayaga, Álvaro Tellez, J. Carola Pérez, et al. 2010. «Efecto de un modelo de apoyo telefónico en el automanejo y control metabólico de la Diabetes tipo 2, en un Centro de Atención Primaria, Santiago, Chile». *Revista médica de Chile* 138 (6): 729-37. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000600010>.
204. Larrabee, G. J., y R. L. Kane. 1986. «Reversed Digit Repetition Involves Visual and Verbal Processes». *The International Journal of Neuroscience* 30 (1-2): 11-15. <https://doi.org/10.3109/00207458608985649>.
205. Lassmann, Hans. 2012. «Cortical Lesions in Multiple Sclerosis: Inflammation versus Neurodegeneration». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 10): 2904-5. <https://doi.org/10.1093/brain/aws260>.
206. Laule, Cornelia, Irene M. Vavasour, Esther Leung, David K. B. Li, Piotr Kozłowski, Anthony L. Traboulsee, Joel Oger, Alex L. Mackay, y G. R. Wayne Moore. 2011. «Pathological Basis of Diffusely Abnormal White Matter: Insights from Magnetic Resonance Imaging and Histology». *Multiple*

- Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (2): 144-50. <https://doi.org/10.1177/1352458510384008>.
207. Laule, Cornelia, Vlady Pavlova, Esther Leung, Guojun Zhao, Alex L. MacKay, Piotr Kozlowski, Anthony L. Traboulsee, David K. B. Li, y G. R. Wayne Moore. 2013. «Diffusely Abnormal White Matter in Multiple Sclerosis: Further Histologic Studies Provide Evidence for a Primary Lipid Abnormality with Neurodegeneration». *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 72 (1): 42-52. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31827bcd3>.
208. Lazeron, R. H. C., J. B. Boringa, M. Schouten, B. M. J. Uitdehaag, E. Bergers, J. Lindeboom, M. I. Eikelenboom, P. H. Scheltens, F. Barkhof, y C. H. Polman. 2005. «Brain Atrophy and Lesion Load as Explaining Parameters for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 11 (5): 524-31. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1201oa>.
209. Lee, Jung-Hee, Ruslan Medzhitov Akiko Iwasaki et al. *Janeway's Immunology*, 8ed. Garland Science 2012.
210. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J. «Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. Evidencias actuales sobre las potenciales aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcraneal en la esclerosis múltiple: Revisión sistemática de la literatura». *Neurología (Engl Ed)*. 2022;37(3):199-215. doi:10.1016/j.nrl.2018.03.023.
211. Leibovitch, Emily C., y Steven Jacobson. 2014. «Evidence Linking HHV-6 with Multiple Sclerosis: An Update». *Current Opinion in Virology* 9 (diciembre): 127-33. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.016>.
212. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. 2014. «Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial». *Lancet Neurol* (3):257-67. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5. PMID: 24502830.
213. Li, Rui, Ayman Rezk, Yusei Miyazaki, Ellen Hilgenberg, Hanane Touil, Ping Shen, Craig S. Moore, et al. 2015. «Proinflammatory GM-CSF-Producing B Cells in Multiple Sclerosis and B Cell Depletion Therapy». *Science Translational Medicine* 7 (310): 310ra166. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab4176>.
214. Liss, J. L., S. Seleri Assunção, J. Cummings, A. Atri, D. S. Geldmacher, S. F. Candela, D. P. Devanand, et al. 2021. «Practical Recommendations for Timely, Accurate Diagnosis of Symptomatic Alzheimer's Disease (MCI and Dementia) in Primary Care: A Review and Synthesis». *Journal of Internal Medicine* 290 (2): 310-34. <https://doi.org/10.1111/joim.13244>.
215. Litvan, Irene, Dag Aarsland, Charles H. Adler, Jennifer G. Goldman, Jaime Kulisevsky, Brit Mollenhauer, Maria C. Rodriguez-Oroz, Alexander I. Tröster, y Daniel Weintraub. 2011. «MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Critical Review of PD-MCI». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (10): 1814-24. <https://doi.org/10.1002/mds.23823>.
216. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. «Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines». *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):349-56. doi: 10.1002/mds.24893.

217. Liu, Y., C. Lukas, M. D. Steenwijk, M. Daams, A. Versteeg, Y. Duan, K. Li, et al. 2016. «Multicenter Validation of Mean Upper Cervical Cord Area Measurements from Head 3D T1-Weighted MR Imaging in Patients with Multiple Sclerosis». *American Journal of Neuroradiology* 37 (4): 749-54. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4635>.
218. Livingston, Gill, Andrew Sommerlad, Vasiliki Orgeta, Sergi G. Costafreda, Jonathan Huntley, David Ames, Clive Ballard, et al. 2017. «Dementia Prevention, Intervention, and Care». *Lancet (London, England)* 390 (10113): 2673-2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
219. Llufriu, Sara, Eloy Martinez-Heras, Elisabeth Solana, Nuria Sola-Valls, Maria Sepulveda, Yolanda Blanco, Elena H. Martinez-Lapiscina, et al. 2016. «Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis». *NeuroImage: Clinical* 13: 288-96. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.026>.
220. Londoño DP, Arumathurai K, Constantopoulos E, et al. «Diagnosis of coexistent neurodegenerative dementias in multiple sclerosis». *Brain Commun.* 2022;4(4):fcac167. doi:10.1093/braincomms/fcac167.
221. Louapre C, Govindarajan ST, Gianni C, et al. «The association between intra- and juxtacortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis by quantitative T2\* mapping at 7 T MRI». *Neuroimage Clin.* 2016;12:879-886. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.001.
222. Lovera, J. F., E. Frohman, T. R. Brown, D. Bandari, L. Nguyen, V. Yadav, O. Stuve, et al. 2010. «Memantine for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (6): 715-23. <https://doi.org/10.1177/1352458510367662>.
223. Luczynski P, Laule C, Hsiung GR, Moore GRW, Tremlett H. «Coexistence of Multiple Sclerosis and Alzheimer's disease: A review». *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:232-238. doi:10.1016/j.msard.2018.10.109
224. Ludwig, Kelsey A., Amy E. Pinkham, Philip D. Harvey, Skylar Kelsven, y David L. Penn. 2017. «Social Cognition Psychometric Evaluation (SCOPE) in People with Early Psychosis: A Preliminary Study». *Schizophrenia Research* 190 (diciembre): 136-43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.001>.
225. Lund, H., A. Jønsson, J. Andresen, E. Rostrup, O. B. Paulson, y P. S. Sørensen. 2012. «Cognitive Deficits in Multiple Sclerosis: Correlations with T2 Changes in Normal Appearing Brain Tissue». *Acta Neurologica Scandinavica* 125 (5): 338-44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01574.x>.
226. Lynch, Susan V., y Oluf Pedersen. 2016. «The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease». *The New England Journal of Medicine* 375 (24): 2369-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>.
227. Macías Islas, Miguel Ángel, y Ethel Ciampi. 2019. «Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview». *Biomedicines* 7 (1): 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010022>.
228. MacKay, Alex, Cornelia Laule, Irene Vavasour, Thorarin Bjarnason, Shannon Kolind, y Burkhard Mädler. 2006. «Insights into Brain Microstructure from the T2 Distribution». *Magnetic Resonance Imaging* 24 (4): 515-25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.12.037>.
229. Magliozzi, R., R. Reynolds, y M. Calabrese. 2018. «MRI of Cortical Lesions and Its Use in Studying Their Role in MS Pathogenesis and Disease Course». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 28 (5): 735-42. <https://doi.org/10.1111/bpa.12642>.

230. Magyari, Melinda, y Per Soelberg Sorensen. 2020. «Comorbidity in Multiple Sclerosis». *Frontiers in Neurology* 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00851>.
231. Mangia, Silvia, Adam F. Carpenter, Andy E. Tyan, Lynn E. Eberly, Michael Garwood, y Shalom Michaeli. 2014. «Magnetization Transfer and Adiabatic T1ρ MRI Reveal Abnormalities in Normal-Appearing White Matter of Subjects with Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (8): 1066-73. <https://doi.org/10.1177/1352458513515084>.
232. Marras, Connie, Alexander I. Tröster, Jaime Kulisevsky, y Glenn T. Stebbins. 2014. «The Tools of the Trade: A State of the Art “How to Assess Cognition” in the Patient with Parkinson’s Disease». *Movement Disorders* 29 (5): 584-96. <https://doi.org/10.1002/mds.25874>.
233. Marrie, R. A., R. Rudick, R. Horwitz, G. Cutter, T. Tyry, D. Campagnolo, y T. Vollmer. 2010. «Vascular Comorbidity Is Associated with More Rapid Disability Progression in Multiple Sclerosis». *Neurology* 74 (13): 1041-47. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d6b125>.
234. Marsh, Aarsland D, Karlsen K. «Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease». *Curr Psychiatry Rep.* 1999 Oct;1(1):61-8. doi: 10.1007/s11920-999-0011-3. PMID: 11122906.
235. Martín de la Huerga 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». *Universidad Autónoma de Barcelona*.
236. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. 2013. «Mitoxantrone for multiple sclerosis». *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;2013(5):CD002127. doi: 10.1002/14651858.CD002127.pub3. PMID: 23728638; PMCID: PMC11745300.
237. Masdeu, J. C., C. Quinto, C. Olivera, M. Tenner, D. Leslie, y P. Visintainer. 2000. «Open-Ring Imaging Sign: Highly Specific for Atypical Brain Demyelination». *Neurology* 54 (7): 1427-33. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.7.1427>.
238. Matías-Guiu, Jorge, Ulises Gómez-Pinedo, y Jordi A. Matias-Guiu. 2017a. «News in Multiple Sclerosis: Remyelination as a Therapeutic Target». *Medicina Clínica* 148 (8): 377-80. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.021>.
239. 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». *Front Neurol*, 8, 643. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017b.00643>.
240. Matías-Guiu, J. A.; Cortés-Martínez, A.; Montero, P.; Pytel, V.; Moreno-Ramos, T.; Jorquera, M.; Yus, M.; Arrazola, J.; Matías-Guiu, J. 2018. «Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry». *Front Neurol*, 9, 920. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00920>.
241. Matías-Guiu, Jorge, Jordi A. Matías-Guiu, Paloma Montero-Escribano, Juan A. Barcia, Alejandro A. Canales-Aguirre, Juan C. Mateos-Díaz, y Ulises Gómez-Pinedo. 2020a. «Particles Containing Cells as a Strategy to Promote Remyelination in Patients With Multiple Sclerosis». *Frontiers in Neurology* 11 (julio): 638. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00638>.
242. Matías-Guiu, Jordi A., Gonzalo Sánchez-Benavides, Neus Rivera-Àvila, Ana Cortés-Martínez, Cristina Delgado-Alonso, Alfonso Delgado-Álvarez, Paloma Montero, Vanesa Pytel, Jorge Matías-Guiu, y Jordi Peña-Casanova. 2020b. «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>.

243. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Curiel RE, et al. Memory Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using a Challenging Semantic Interference Task. *Front Neurol*. 2020;11:309. Published 2020 Apr 21. doi:10.3389/fneur.2020.00309.
244. Matt E, Kaindl L, Tenk S, et al. «First evidence of long-term effects of transcranial pulse stimulation (TPS) on the human brain». *J Transl Med*. 2022;20(1):26. Published 2022 Jan 15. doi:10.1186/s12967-021-03222-5
245. McDonald, W. I., A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H. P. Hartung, F. D. Lublin, H. F. McFarland, et al. 2001. «Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis». *Annals of Neurology* 50 (1): 121-27. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>.
246. McDonald, Carrie R., Robyn M. Busch, Anny Reyes, Kayela Arrotta, William Barr, Cady Block, Erik Hessen, et al. 2022. «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*. <https://doi.org/10.1037/neu0000792>.
247. McLaughlin, Laurie, Laura Clarke, Elham Khalilidehkordi, Helmut Butzkueven, Bruce Taylor, y Simon A. Broadley. 2018. «Vitamin D for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis». *Journal of Neurology* 265 (12): 2893-2905. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6>.
248. Meca-Lallana, Virginia, Francisco Gascón-Giménez, Ricardo C. Ginestal-López, Yolanda Higuera, Nieves Téllez-Lara, Joan Carreres-Polo, Sara Eichau-Madueño, Jesús Romero-Imbroda, Ángela Vidal-Jordana, y Francisco Pérez-Miralles. 2021. «Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Diagnosis and Monitoring». *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 42 (12): 5183-93. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7>.
249. Messinis, Lambros, Grigorios Nasios, Mary H. Kosmidis, Petros Zampakis, Sonia Malefaki, Katerina Ntoskou, Anastasia Nousia, et al. 2017. «Efficacy of a Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation Intervention in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial». *Behavioural Neurology* 2017: e5919841. <https://doi.org/10.1155/2017/5919841>.
250. Meyer-Moock, Sandra, You-Shan Feng, Mathias Maeurer, Franz-Werner Dippel, y Thomas Kohlmann. 2014. «Systematic Literature Review and Validity Evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in Patients with Multiple Sclerosis». *BMC Neurology* 14 : 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>.
251. Miller, D. H., P. Rudge, G. Johnson, B. E. Kendall, D. G. Macmanus, I. F. Moseley, D. Barnes, y W. I. McDonald. 1988. «Serial Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis». *Brain: A Journal of Neurology* 111: 927-39. <https://doi.org/10.1093/brain/111.4.927>.
252. Miller, D. H., F. Barkhof, y J. J. Nauta. 1993. «Gadolinium Enhancement Increases the Sensitivity of MRI in Detecting Disease Activity in Multiple Sclerosis». *Brain: A Journal of Neurology* 116 : 1077-94. <https://doi.org/10.1093/brain/116.5.1077>.
253. Mokry, Lauren E., Stephanie Ross, Omar S. Ahmad, Vincenzo Forgetta, George Davey Smith, David Goltzman, Aaron Leong, Celia M. T. Greenwood, George Thanassoulis, y J. Brent Richards. 2015. «Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study». *PLoS Medicine* 12 (8): e1001866. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001866>.
254. Molina D., Matías. 2016. «EL ROL DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO Y EN EL SEGUIMIENTO DE LAS DEMENCIAS». *Revista Médica Clínica Las Condes*,

- Tema central: Enfermedades neurológicas degenerativas, 27 (3): 319-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.006>.
255. Momtazmanesh, Sara, Parnian Shobeiri, Amene Saghadzadeh, Charlotte E. Teunissen, Joachim Burman, Levente Szalardy, Peter Klivenyi, Ales Bartos, Adelaide Fernandes, y Nima Rezaei. 2021. «Neuronal and Glial CSF Biomarkers in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Reviews in the Neurosciences* 32 (6): 573-95. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0145>.
256. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. 2017. «Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis». *N Engl J Med.* 9;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
257. Montava, Marion, Stéphane Garcia, Julien Mancini, Yves Jammes, Joël Courageot, Jean-Pierre Lavieille, y François Feron. 2015. «Vitamin D3 Potentiates Myelination and Recovery after Facial Nerve Injury». *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 272 (10): 2815-23. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3305-y>.
258. Montero-Odasso, Manuel, Zahinoor Ismail, y Gill Livingston. 2020. «One third of dementia cases can be prevented within the next 25 years by tackling risk factors. The case “for” and “against” ». *Alzheimer's Research & Therapy* 12 : 81. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00646-x>.
259. Morrow, Sarah A., Fraser Clift, Virginia Devonshire, Emmanuelle Lapointe, Raphael Schneider, Mark Stefanelli, y Reza Vosoughi. 2022. «Use of Natalizumab in Persons with Multiple Sclerosis: 2022 Update». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 65: 103995. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103995>.
260. Müller, S., R. Saur, B. Greve, A. Melms, M. Hautzinger, A. J. Fallgatter, y T. Leyhe. 2013. «Similar Autobiographical Memory Impairment in Long-Term Secondary Progressive Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19 (2): 225-32. <https://doi.org/10.1177/1352458512450352>.
261. Müller, Stephan, Ralf Saur, Bernhard Greve, Arthur Melms, Martin Hautzinger, Andreas J Fallgatter, y Thomas Leyhe. 2013. «Recognition Performance Differentiates between Elderly Patients in the Long Term Course of Secondary Progressive Multiple Sclerosis and Amnesic Mild Cognitive Impairment». *Multiple Sclerosis Journal* 19 (6): 799-805. <https://doi.org/10.1177/1352458512461392>.
262. Muslimović, Dino, Ben Schmand, Johannes D. Speelman, y Rob J. de Haan. 2007. «Course of Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 13 (6): 920-32. <https://doi.org/10.1017/S1355617707071160>.
263. Naem, Sadaf, Rahila Najam, Nausheen Alam, y Syed Waseem Akhter. 2016. «A Brief Clinical Assessment of Cognitive Deficit with Impaired Daily Living Functioning in Parkinson's Patients with and without Dementia». *Advances in Parkinson's Disease* 05 (02): 15-23. <https://doi.org/10.4236/apd.2016.52003>.
264. Nakahara, Jin, Michiko Maeda, Sadakazu Aiso, y Norihiro Suzuki. 2012. «Current Concepts in Multiple Sclerosis: Autoimmunity versus Oligodendroglipathy». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 42 (1): 26-34. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8287-6>.

265. Nakamura, Kunio, Robert A. Brown, Sridar Narayanan, D. Louis Collins, Douglas L. Arnold, y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2015. «Diurnal Fluctuations in Brain Volume: Statistical Analyses of MRI from Large Populations». *NeuroImage* 118 : 126-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.077>.
266. Navarrete, Evelia, Oscar Prospéro, Robyn Hudson, y Rosalinda Guevara. «Enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia».
267. Nazem, Sarra, Andrew D. Siderowf, John E. Duda, Tom Ten Have, Amy Colcher, Stacy S. Horn, Paul J. Moberg, et al. 2009. «Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with "Normal" Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score». *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (2): 304-8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x>.
268. Nucci, Massimo, Daniela Mapelli, y Sara Mondini. 2012. «Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIQ): A New Instrument for Measuring Cognitive Reserve». *Aging Clinical and Experimental Research* 24 (3): 218-26. <https://doi.org/10.3275/7800>.
269. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. 2011. «Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis». *N Engl J Med* 6;365(14):1293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1014656. PMID: 21991951.
270. Ochoa-Repáraz, J., D. W. Mielcarz, Y. Wang, S. Begum-Haque, S. Dasgupta, D. L. Kasper, y L. H. Kasper. 2010. «A Polysaccharide from the Human Commensal Bacteroides Fragilis Protects against CNS Demyelinating Disease». *Mucosal Immunology* 3 (5): 487-95. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.29>.
271. Ohta, Kouichi, Kazushi Takahashi, Jun Gotoh, Keiji Yamaguchi, Morinobu Seki, Yoshihiro Nihei, Satoko Iwasawa, Norihiro Suzuki, y on behalf of the Keio Parkinson's Disease Database. 2014. «Screening for Impaired Cognitive Domains in a Large Parkinson's Disease Population and Its Application to the Diagnostic Procedure for Parkinson's Disease Dementia». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra-4* (2): 147-59. <https://doi.org/10.1159/000362124>.
272. Ojeda, Natalia, Javier Peña, Eneritz Bengoetxea, Acebo García, Pedro Sánchez, Edorta Elizagárate, Rafael Segarra, Jesús Ezcurra, Miguel Gutiérrez-Fraile, y José I. Eguíluz. 2012. «[REHACOP: a cognitive rehabilitation programme in psychosis]». *Revista De Neurologia* 54 (6): 337-42.
273. Ontaneda, D., N. LaRocca, T. Coetzee, Ra Rudick, y NMSS MSFC Task Force. 2012. «Revisiting the Multiple Sclerosis Functional Composite: Proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (8): 1074-80. <https://doi.org/10.1177/1352458512451512>.
274. Ostolaza Ibáñez, A., J. Corroza Laviñeta, y T. Ayuso Blanco. 2020. «Immunosenescence: The Role of Age in Multiple Sclerosis». *Neurologia*, S0213-4853(20)30226-7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.016>.
275. Pagnotti, Rachel, Le H Hua, y Justin B Miller. 2022. «Cognition and Disease Characteristics in Adult Onset versus Late Onset Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis Journal* 28 (6): 933-41. <https://doi.org/10.1177/13524585211039112>.
276. Palladino, Raffaele, Ruth Ann Marrie, Azeem Majeed, y Jeremy Chataway. 2020. «Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England». *JAMA Neurology* 77 (7): 820-28. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0664>.

277. Pan, Gongbu, Steve Simpson, Ingrid van der Mei, Jac C. Charlesworth, Robyn Lucas, Anne-Louise Ponsonby, Yuan Zhou, Feitong Wu, y Bruce V. Taylor. 2016. «Role of Genetic Susceptibility Variants in Predicting Clinical Course in Multiple Sclerosis: A Cohort Study». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 87 (11): 1204-11. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313722>.
278. Panitch, H., D. S. Goodin, G. Francis, P. Chang, P. K. Coyle, P. O'Connor, E. Monaghan, et al. 2002. «Randomized, Comparative Study of Interferon Beta-1a Treatment Regimens in MS: The EVIDENCE Trial». *Neurology* 59 (10): 1496-1506. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034080.43681.da>.
279. Pankratz, N., D. K. Kissell, M. W. Pauciulo, C. A. Halter, A. Rudolph, R. F. Pfeiffer, K. S. Marder, T. Foroud, y W. C. Nichols. 2009. «Parkin Dosage Mutations Have Greater Pathogenicity in Familial PD than Simple Sequence Mutations». *Neurology* 73 (4): 279-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181af7a33>.
280. Pantoni, L., y D. Inzitari. 1993. «Hachinski's Ischemic Score and the Diagnosis of Vascular Dementia: A Review». *The Italian Journal of Neurological Sciences* 14 (7): 539-46. <https://doi.org/10.1007/BF02339212>.
281. Pape, Katrin, Leoni Rolfes, Falk Steffen, Muthuraman Muthuraman, Melanie Korsen, Sven G. Meuth, Frauke Zipp, y Stefan Bittner. 2022. «Comparative Effectiveness of Natalizumab versus Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Propensity Score-Matched Study». *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 15: 17562864221142924. <https://doi.org/10.1177/17562864221142924>.
282. Papeix, Caroline, Giovanni Castelnovo, Emmanuelle Leray, Marc Coustans, Pierre Levy, Jean-Marc Visy, Gisela Kobelt, et al. 2022. «Long-Term Effectiveness, Safety and Tolerability of Fingolimod in Patients with Multiple Sclerosis in Real-World Treatment Settings in France: The VIRGILE Study». *Neurology and Therapy* 11 (2): 633-58. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00334-y>.
283. Pardeshi, Chandrakantsing Vijaysing, y Veena Shailendra Belgamwar. 2013. «Direct Nose to Brain Drug Delivery via Integrated Nerve Pathways Bypassing the Blood-Brain Barrier: An Excellent Platform for Brain Targeting». *Expert Opinion on Drug Delivery* 10 (7): 957-72. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.790887>.
284. Patrikios, Peter, Christine Stadelmann, Alexandra Kutzelnigg, Helmut Rauschka, Manfred Schmidbauer, Henning Laursen, Per Soelberg Sorensen, Wolfgang Brück, Claudia Lucchinetti, y Hans Lassmann. 2006. «Remyelination Is Extensive in a Subset of Multiple Sclerosis Patients». *Brain: A Journal of Neurology* 129 (Pt 12): 3165-72. <https://doi.org/10.1093/brain/awl217>.
285. Peña-Casanova Jordi, Rafael Blesa, Miquel Aguilar, Nina Gramunt-Fombuena, Beatriz Gómez-Ansón, Rafael Oliva, José Luis Molinuevo, et al. 2009. «Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics». *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 24 (4): 307-19. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp027>.
286. Peña-Casanova, J, Casals-Coll M. Sánchez-Benavides, T. et al. 2012 «Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra». *Neurología*, Volume 27, Issue 5, Pages 253-260. ISSN 0213-4853. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.019>.
287. Pérez-Carmona, E. Fernández-Jover, A. Pérez-Sempere. 2019. «Epidemiology of multiple sclerosis in Spain». *Rev. Neurol* 69(1), 32–38. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>

288. Petersen, R. C. 2004. «Mild Cognitive Impairment as a Diagnostic Entity». *Journal of Internal Medicine* 256 (3): 183-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>.
289. Petersen, Ronald C., Rosebud O. Roberts, David S. Knopman, Bradley F. Boeve, Yonas E. Geda, Robert J. Ivnik, Glenn E. Smith, y Clifford R. Jack. 2009. «Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later». *Archives of Neurology* 66 (12): 1447-55. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>.
290. Pietroboni, Anna M., Annalisa Colombi, Tiziana Carandini, Elio Scarpini, Daniela Galimberti, y Marco Bozzali. 2020. «The Role of Amyloid- $\beta$  in White Matter Damage: Possible Common Pathogenetic Mechanisms in Neurodegenerative and Demyelinating Diseases». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 78 (1): 13-22. <https://doi.org/10.3233/JAD-200868>.
291. Pinter Daniela, Khalil Michael, Pirpamer Lukas, Damulina Anna, Pichler Alexander, Fruhwirth Viktoria, Ropele Stefan, Reinhold Schmidt, Siegrid Fuchs, Enzinger Christian. 2021. «Long-term course and morphological MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis». <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520941474>.
292. Pitteri, Marco, Roberta Magliozzi, Richard Nicholas, Stefano Ziccardi, Anna Isabella Pisani, Francesco Pezzini, Damiano Marastoni, y Massimiliano Calabrese. 2022. «Cerebrospinal Fluid Inflammatory Profile of Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis Patients». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 28 (5): 768-77. <https://doi.org/10.1177/13524585211032510>.
293. Planche, Vincent, Aurélie Ruet, Pierrick Coupé, Delphine Lamargue-Hamel, Mathilde Deloire, Bruno Pereira, José V. Manjon, et al. 2017. «Hippocampal Microstructural Damage Correlates with Memory Impairment in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (9): 1214-24. <https://doi.org/10.1177/1352458516675750>.
294. Plavina, Tatiana, Meena Subramanyam, Gary Bloomgren, Sandra Richman, Amy Pace, Sophia Lee, Brian Schlain, Denise Campagnolo, Shibeshih Belachew, y Barry Ticho. 2014. «Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy». *Annals of Neurology* 76 (6): 802-12. <https://doi.org/10.1002/ana.24286>.
295. Polman, Chris H., Paul W. O'Connor, Eva Havrdova, Michael Hutchinson, Ludwig Kappos, David H. Miller, J. Theodore Phillips, et al. 2006. «A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis». *The New England Journal of Medicine* 354 (9): 899-910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>.
296. Poon MM, Lorrain KI, Stebbins KJ, Edu GC, Broadhead AR, Lorenzana AJ, Roppe JR, Baccei JM, Baccei CS, Chen AC, Green AJ, Lorrain DS, Chan JR. 2024. «Targeting the muscarinic M1 receptor with a selective, brain-penetrant antagonist to promote remyelination in multiple sclerosis». *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Aug 6;121(32). doi: 10.1073/pnas.2407974121.
297. Portaccio, Emilio, y Maria Pia Amato. 2022. «Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Update on Assessment and Management». *NeuroSci* 3 (4): 667-76. <https://doi.org/10.3390/neurosci3040048>.
298. Preiningerova, Jana Lizrova, Zuzana Jiraskova Zakostelska, Adhish Srinivasan, Veronika Ticha, Ivana Kovarova, Pavlina Kleinova, Helena Tlaskalova-Hogenova, y Eva Kubala Havrdova. 2022. «Multiple Sclerosis and Microbiome». *Biomolecules* 12 (3): 433. <https://doi.org/10.3390/biom12030433>.
299. Querfurth, Henry W., y Frank M. LaFerla. 2010. «Alzheimer's Disease». *The New England Journal of Medicine* 362 (4): 329-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>.

300. Quintana, María, Jordi Peña-Casanova, Gonzalo Sánchez-Benavides, Klaus Langohr, Rosa M. Manero, Miguel Aguilar, Dolors Badenes, et al. 2011. «Spanish Multicenter Normative Studies (Neuronorma Project): Norms for the Abbreviated Barcelona Test». *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 26 (2): 144-57. <https://doi.org/10.1093/arclin/acq098>.
301. Rao, S. M., G. J. Leo, L. Bernardin, y F. Unverzagt. 1991. «Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. I. Frequency, Patterns, and Prediction». *Neurology* 41 (5): 685-91. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.685>.
302. Rhead, Brooke, Maria Bäärnhielm, Milena Gianfrancesco, Amanda Mok, Xiaorong Shao, Hong Quach, Ling Shen, et al. 2016. «Mendelian Randomization Shows a Causal Effect of Low Vitamin D on Multiple Sclerosis Risk». *Neurology. Genetics* 2 (5): e97. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000097>.
303. Riepl, Ester, Steffen Pfeuffer, Tobias Ruck, Hubertus Lohmann, Heinz Wiendl, Sven G. Meuth, y Andreas Johnen. 2018. «Alemtuzumab Improves Cognitive Processing Speed in Active Multiple Sclerosis—A Longitudinal Observational Study». *Frontiers in Neurology* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00730>.
304. Rimkus, Carolina de Medeiros, Martijn D. Steenwijk, y Frederik Barkhof. 2016. «Causes, effects and connectivity changes in MS-related cognitive decline». *Dementia & Neuropsychologia* 10 (1): 2-11. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642016DN10100002>.
305. Ritter, Aaron, y Jagan A. Pillai. 2015. «Treatment of Vascular Cognitive Impairment». *Current Treatment Options in Neurology* 17 (8): 35. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0367-0>.
306. Rivera D, Ramos Usuga D, Fuentes Mendoza EM, Aguayo Arelis A, Rabago Barajas BV, Macías Islas MÁ, Krch D, Lequerica AH, Arango-Lasprilla JC. "Validation of the Norma Latina neuropsychological assessment battery in individuals with multiple sclerosis in Mexico". *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Mar; 59:103685. doi: 10.1016/j.msard.2022.103685. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35196609
307. Rocca, Maria A., Maria P. Amato, Nicola De Stefano, Christian Enzinger, Jeroen J. Geurts, Iris-K. Penner, Alex Rovira, James F. Sumowski, Paola Valsasina, y Massimo Filippi. 2015. «Clinical and Imaging Assessment of Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis». *The Lancet Neurology* 14 (3): 302-17. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9).
308. Rodas Ocampo, A., Asenjo García, B., Nagib Raya, F., Vidal Denis, M., Rebollo García, N., & Leal Oliveira, P. 2018. «ESCLEROSIS MÚLTIPLE: rol de la RM en el diagnóstico». *Seram*.
309. Romme Christensen, Jeppe, Lars Börnsen, Rikke Ratzer, Fredrik Piehl, Mohsen Khademi, Tomas Olsson, Per Soelberg Sørensen, y Finn Sellebjerg. 2013. «Systemic Inflammation in Progressive Multiple Sclerosis Involves Follicular T-Helper, Th17- and Activated B-Cells and Correlates with Progression». *PloS One* 8 (3): e57820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057820>.
310. Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. «Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease». *J Parkinsons Dis*. 2018;8(2):183-193. doi:10.3233/JPD-181306.
311. Rosca EC, Simu M. «Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale for Evaluating Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review». *Brain Sci*. 2020;10(9):588. Published 2020 Aug 25. doi:10.3390/brainsci10090588.
312. Rosti-Otajärvi, Eija M., y Päivi I. Hämäläinen. 2014. «Neuropsychological Rehabilitation for Multiple Sclerosis ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 2: CD009131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>.

313. Rot, Uros, y Anton Mesec. 2006. «Clinical, MRI, CSF and Electrophysiological Findings in Different Stages of Multiple Sclerosis». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108 (3): 271-74. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.11.021>.
314. Roth, Alexandra K., Douglas R. Denney, Jeffrey M. Burns, y Sharon G. Lynch. 2018a. «Cognition in older patients with multiple sclerosis compared to patients with amnesic mild cognitive impairment and healthy older adults». *Neuropsychology* 32: 654-63. <https://doi.org/10.1037/neu0000453>.
315. Rothhammer, Veit, Ivan D. Mascalfroni, Lukas Bunse, Maisa C. Takenaka, Jessica E. Kenison, Lior Mayo, Chun-Cheih Chao, et al. 2016. «Type I Interferons and Microbial Metabolites of Tryptophan Modulate Astrocyte Activity and Central Nervous System Inflammation via the Aryl Hydrocarbon Receptor». *Nature Medicine* 22 (6): 586-97. <https://doi.org/10.1038/nm.4106>.
316. Round, June L., y Sarkis K. Mazmanian. 2010. «Inducible Foxp3+ Regulatory T-Cell Development by a Commensal Bacterium of the Intestinal Microbiota». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (27): 12204-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909122107>.
317. Roy, Shumita, Allison Drake, Stephanie Snyder, Breana Cline, Anjum Khan, Tom Fuchs, Robert Zivadinov, Bianca Weinstock-Guttman, Kinga Szigeti, y Ralph H. B. Benedict. 2018. «Preliminary Investigation of Cognitive Function in Aged Multiple Sclerosis Patients: Challenges in Detecting Comorbid Alzheimer's Disease». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 22: 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.03.008>.
318. Ruano, Luis, Emilio Portaccio, Benedetta Goretti, Claudia Niccolai, Milton Severo, Francesco Patti, Sabina Cilia, et al. 2017. «Age and Disability Drive Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis across Disease Subtypes». *Multiple Sclerosis Journal* 23 (9): 1258-67. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>.
319. Rudick, Richard A., William H. Stuart, Peter A. Calabresi, Christian Confavreux, Steven L. Galetta, Ernst-Wilhelm Radue, Fred D. Lublin, et al. 2006. «Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis». *The New England Journal of Medicine* 354 (9): 911-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>.
320. Ruth Ann Marrie, Jeffrey Cohen, Olaf Stuve, Maria Trojano, Per Soelberg Sørensen, Stephen Reingold, Gary Cutter, Nadia Reider, 2015. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview.
321. Sachdev, Perminder, Raj Kalaria, John O'Brien, Ingmar Skoog, Suvarna Alladi, Sandra E. Black, Deborah Blacker, et al. 2014. «Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement». *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 28 (3): 206. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
322. Sadovnick, A. D., G. C. Ebers, D. A. Dymont, y N. J. Risch. 1996. «Evidence for Genetic Basis of Multiple Sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group». *Lancet (London, England)* 347 (9017): 1728-30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90807-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90807-7).
323. Sánchez-Benavides, G.; Peña-Casanova, J.; Casals-Coll, M.; Gramunt, N.; Molinuevo, J. L.; Gómez-Ansón, B.; Aguilar, M.; Robles, A.; Antúnez, C.; Martínez-Parra, C.; Frank-García, A.; Fernández-Martínez, M.; Blesa, R. 2014. «NEURONORMA Study Team. Cognitive and Neuroimaging Profiles in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project) ». *J Alzheimers Dis*, 41 (3), 887-901. <https://doi.org/10.3233/JAD-132186>.
324. Sandroff, Brian M., Glenn R. Wylie, Brad P. Sutton, Curtis L. Johnson, John DeLuca, y Robert W. Motl. 2018. «Treadmill Walking Exercise Training and Brain Function in Multiple Sclerosis:

- Preliminary Evidence Setting the Stage for a Network-Based Approach to Rehabilitation». *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 4 (1): 2055217318760641. <https://doi.org/10.1177/2055217318760641>.
325. Sapko, Klaudia, Anna Jamroz-Wiśniewska, Michał Marciniak, Marcin Kulczyński, Anna Szczepańska-Szerej, y Konrad Rejdak. 2020. «Biomarkers in Multiple Sclerosis: A Review of Diagnostic and Prognostic Factors». *Neurologia I Neurochirurgia Polska* 54 (3): 252-58. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0037>.
326. Schubert RD, Hu Y, Kumar G, Szeto S, Abraham P, Winderl J, Guthridge JM, Pardo G, Dunn J, Steinman L, Axtell RC. 2015. «IFN- $\beta$  treatment requires B cells for efficacy in neuroautoimmunity». *J Immunol* 194(5):2110-6. doi: 10.4049/jimmunol.1402029. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25646307; PMCID: PMC4340715.
327. Serrano-Dueñas, Marcos, Belén Calero, Soledad Serrano, Maite Serrano, y Paulina Coronel. 2010. «Metric Properties of the Mini-Mental Parkinson and SCOPA-COG Scales for Rating Cognitive Deterioration in Parkinson's Disease: Cognitive Evaluation in Parkinson's Diseases». *Movement Disorders* 25 (15): 2555-62. <https://doi.org/10.1002/mds.23322>.
328. Shen, Siming, Aixiao Liu, Jiadong Li, Candy Wolubah, y Patrizia Casaccia-Bonnel. 2008. «Epigenetic Memory Loss in Aging Oligodendrocytes in the Corpus Callosum». *Neurobiology of Aging* 29 (3): 452-63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.026>.
329. Shepherd, Timothy M., Ivan I. Kirov, Erik Charlson, Mary Bruno, James Babb, Daniel K. Sodickson, y Noam Ben-Eliezer. 2017. «New Rapid, Accurate T2 Quantification Detects Pathology in Normal-Appearing Brain Regions of Relapsing-Remitting MS Patients». *NeuroImage: Clinical* 14 (enero): 363-70. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.029>.
330. Shringarpure, R., et al. «Free radicals and oxidative stress in aging». *Handbook of theories of aging* (2009): 229-243.
331. Sim, Fraser J., Chao Zhao, Jacques Penderis, y Robin J. M. Franklin. 2002. «The Age-Related Decrease in CNS Remyelination Efficiency Is Attributable to an Impairment of Both Oligodendrocyte Progenitor Recruitment and Differentiation». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (7): 2451-59. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02451.2002>.
332. Smail RC, Brew BJ. 2018. «HIV-associated neurocognitive disorder». *Handb Clin Neurol*. 152:75-97. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00007-4. PMID: 29604986.
333. Smestad. «Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis». 2010. *European Journal of Neurology - Wiley Online Library*.
334. Smolders, Joost, Øivind Torkildsen, William Camu, y Trygve Holmøy. 2019. «An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis». *CNS Drugs* 33 (12): 1187-99. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00674-8>.
335. Sollid, Ludvig M. 2022. «Epstein-Barr Virus as a Driver of Multiple Sclerosis». *Science Immunology* 7 (70): eabo7799. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abo7799>.
336. Sperling, Reisa A., Paul S. Aisen, Laurel A. Beckett, David A. Bennett, Suzanne Craft, Anne M. Fagan, Takeshi Iwatsubo, et al. 2011. «Toward Defining the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease». *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7 (3): 280-92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
337. Staugaitis, S. M., A. Chang, y B. D. Trapp. 2012. «Cortical Pathology in Multiple Sclerosis: Experimental Approaches to Studies on the Mechanisms of Demyelination and Remyelination».

- Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, n.º 195: 97-102.  
<https://doi.org/10.1111/ane.12041>.
338. Stern, Yaakov. 2002. «What Is Cognitive Reserve? Theory and Research Application of the Reserve Concept». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 8 (3): 448-60.
339. Stienne, Caroline, Michaël F. Michieletto, Mehdi Benamar, Nadège Carrié, Isabelle Bernard, Xuan-Hung Nguyen, Yannick Lippi, et al. 2016. «Foxo3 Transcription Factor Drives Pathogenic T Helper 1 Differentiation by Inducing the Expression of Eomes». *Immunity* 45 (4): 774-87.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.010>.
340. Stone, V. E., S. Baron-Cohen, y R. T. Knight. 1998. «Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind». *Journal of Cognitive Neuroscience* 10 (5): 640-56.  
<https://doi.org/10.1162/089892998562942>.
341. Sumowski, James F., Ralph Benedict, Christian Enzinger, Massimo Filippi, Jeroen J. Geurts, Paivi Hamalainen, Hanneke Hulst, et al. 2018. «Cognition in Multiple Sclerosis: State of the Field and Priorities for the Future». *Neurology* 90 (6): 278-88.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>.
342. Syc, Stephanie B., Daniel M. Harrison, Shiv Saidha, Michaela Seigo, Peter A. Calabresi, y Daniel S. Reich. 2013. «Quantitative MRI Demonstrates Abnormality of the Fornix and Cingulum in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis International* 2013: 838719.  
<https://doi.org/10.1155/2013/838719>.
343. Tan, I. L., P. J. W. Pouwels, R. A. van Schijndel, H. J. Adèr, R. A. Manoliu, y F. Barkhof. 2002. «Isotropic 3D Fast FLAIR Imaging of the Brain in Multiple Sclerosis Patients: Initial Experience». *European Radiology* 12 (3): 559-67. <https://doi.org/10.1007/s00330-001-1170-8>.
344. Thompson, Alan J., Brenda L. Banwell, Frederik Barkhof, William M. Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, et al. 2018. «Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria». *The Lancet. Neurology* 17 (2): 162-73.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
345. Tombaugh, Tom N., Lindsay I. Berrigan, Lisa A. S. Walker, y Mark S. Freedman. 2010. «The Computerized Test of Information Processing (CTIP) Offers an Alternative to the PASAT for Assessing Cognitive Processing Speed in Individuals With Multiple Sclerosis». *Cognitive and Behavioral Neurology* 23 (3): 192. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181cc8bd4>.
346. Travers, Brett S., Benjamin K-T. Tsang, y Joshua L. Barton. 2022. «Multiple Sclerosis: Diagnosis, Disease-Modifying Therapy and Prognosis». *Australian Journal of General Practice* 51 (4): 199-206. <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-21-6103>.
347. Tremblay, A., K. Charest, E. Brando, E. Roger, P. Duquette, y I. Rouleau. 2020. «The Effects of Aging and Disease Duration on Cognition in Multiple Sclerosis». *Brain and Cognition* 146 (diciembre): 105650. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105650>.
348. Van Schependom, J., M. B. D'hooghe, K. Cleynhens, M. D'hooghe, M. C. Haelewyck, J. De Keyser, y G. Nagels. 2014. «The Symbol Digit Modalities Test as Sentinel Test for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis». *European Journal of Neurology* 21 (9): 1219-25, e71-72.  
<https://doi.org/10.1111/ene.12463>.
349. Vandebergh, Marijne, Till F. M. Andlauer, Yuan Zhou, Klara Mallants, Friederike Held, Lilian Aly, Bruce V. Taylor, Bernhard Hemmer, Bénédicte Dubois, y An Goris. 2021. «Genetic Variation in WNT9B Increases Relapse Hazard in Multiple Sclerosis». *Annals of Neurology* 89 (5): 884-94. <https://doi.org/10.1002/ana.26061>.

350. Vanotti, Sandra, Audrey Smerbeck, Ralph H. B. Benedict, y Fernando Caceres. 2016. «A New Assessment Tool for Patients with Multiple Sclerosis from Spanish-Speaking Countries: Validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina». *The Clinical Neuropsychologist* 30 (7): 1023-31. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1184317>.
351. Vasunilashorn, Sarinnapha, Antonia K. Coppin, Kushang V. Patel, Fulvio Lauretani, Luigi Ferrucci, Stefania Bandinelli, y Jack M. Guralnik. 2009. «Use of the Short Physical Performance Battery Score to Predict Loss of Ability to Walk 400 Meters: Analysis From the InCHIANTI Study». *The Journals of Gerontology: Series A* 64A (2): 223-29. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln022>.
352. Venkat, Poornima, Michael Chopp, y Jieli Chen. 2015. «Models and Mechanisms of Vascular Dementia». *Experimental Neurology* 272:97-108. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.006>.
353. Vilou, Irini, Christos Bakirtzis, Artemios Artemiadis, Panagiotis Ioannidis, Malamati Papadimitriou, Eleni Konstantinopoulou, Eleni Aretouli, et al. 2020. «Computerized Cognitive Rehabilitation for Treatment of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Explorative Study». *Journal of Integrative Neuroscience* 19 (2): 341-47. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.02.35>.
354. Virgilio, Eleonora, Domizia Vecchio, Ilaria Crespi, Chiara Puricelli, Paolo Barbero, Giulia Galli, Roberto Cantello, Umberto Dianzani, y Cristoforo Comi. 2022. «Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Cognitive Functions at Multiple Sclerosis Diagnosis». *Journal of Neurology* 269 (6): 3249-57. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10945-4>.
355. Virgilio, Eleonora, Domizia Vecchio, Ilaria Crespi, Roberto Serino, Roberto Cantello, Umberto Dianzani, y Cristoforo Comi. 2021. «Cerebrospinal Tau Levels as a Predictor of Early Disability in Multiple Sclerosis». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 56: 103231. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103231>.
356. Voumvourakis, K. I., P. C. Fragkou, D. K. Kitsos, K. Foska, M. Chondrogianni, y S. Tsiodras. 2022. «Human Herpesvirus 6 Infection as a Trigger of Multiple Sclerosis: An Update of Recent Literature». *BMC Neurology* 22 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02568-7>.
357. Walch, Mary. «FLORIDA AFFECT BATTERY» 2019. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0234>.
358. Wallin, M. T.; Culpepper, W. J.; Campbell, J. D.; Nelson, L. M.; Langer-Gould, A.; Marrie, R. A.; Cutter, G. R.; Kaye, W. E.; Wagner, L.; Tremlett, H.; Buka, S. L.; Dilokthornsakul, P.; Topol, B.; Chen, L. H.; LaRocca, N. G. 2019; US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup. «The Prevalence of MS in the United States: A Population-Based Estimate Using Health Claims Data». *Neurology* 92 (10), e1029–e1040. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007035>.
359. Ward, Melanie, y Myla D. Goldman. 2022. «Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis». *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 28 (4): 988-1005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136>.
360. Weinshenker, B. G. 2001. «Plasma Exchange for Severe Attacks of Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System». *Journal of Clinical Apheresis* 16 (1): 39-42. <https://doi.org/10.1002/jca.1010>.
361. Wexler, Bruce E. 2022. «Returning to Basic Principles to Develop More Effective Treatments for Central Nervous System Disorders». *Experimental Biology and Medicine* 247 (10): 856-67. <https://doi.org/10.1177/15353702221078291>.
362. Wheeler, Heather E., y Stuart K. Kim. 2011. «Genetics and genomics of human ageing». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366 (1561): 43-50. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0259>.

363. Wiendl, Heinz, y Sven G. Meuth. 2015. «Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis». *Drugs* 75 (9): 947-77. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0411-0>.
364. Willis MA, Cohen JA. 2013. «Fingolimod therapy for multiple sclerosis». *Semin Neurol* 33(1):37-44. doi: 10.1055/s-0033-1343794. Epub 2013 May 25. PMID: 23709211.
365. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. ».Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment». *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6.
366. Wingerchuk, Dean M. 2012. «Smoking: Effects on Multiple Sclerosis Susceptibility and Disease Progression». *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 5 (1): 13-22. <https://doi.org/10.1177/1756285611425694>.
367. Winn, H. Richard. 2022. *Youmans and Winn Neurological Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences.
368. WO Tobin, BF Popescu, V Lowe, I Pirko, JE Parisi, K Kantarci, JA Fields, MB Bruns, BF Boeve, CF Lucchinetti, «Multiple sclerosis masquerading as Alzheimer-type dementia: Clinical, radiological and pathological findings». 2016. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458515604382>.
369. Wojcik CM, Beier M, Costello K, et al. «Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: A systematic review». *Mult Scler*. 2019;25(14):1848-1869. doi:10.1177/1352458519879094.
370. Wojcik C, Fuchs TA, Tran H, et al. Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022;28(3):463-471. doi:10.1177/13524585211011390.
371. Wolswijk, Guus. 2002. «Oligodendrocyte Precursor Cells in the Demyelinated Multiple Sclerosis Spinal Cord». *Brain: A Journal of Neurology* 125 (Pt 2): 338-49. <https://doi.org/10.1093/brain/awf031>.
372. Zafra, Enrique Rodríguez, Dra Cristina Auger Acosta, Dra Mar Castillo Fortuño, Dra Carla Miró Ballesté, Dra Annalaura Salerno, y Dr Àlex Rovira Cañellas. 2022. «Hallazgos emergentes de RM en la esclerosis Múltiple». *Seram* 1 (1). <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/9373>.
373. Zanni, Guido R., y Jeannette Y. Wick. 2011. «Telomeres: Unlocking the Mystery of Cell Division and Aging». *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists* 26 (2): 78-90. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2011.78>.
374. Zarotti, Nicolò, Fiona Eccles, Annabel Broyd, Christine Longinotti, Amanda Mobley, y Jane Simpson. 2022. «Third Wave Cognitive Behavioural Therapies for People with Multiple Sclerosis: A Scoping Review». *Disability and Rehabilitation*, mayo, 1-16. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2069292>.
375. Zettl, Uwe Klaus, Michael Hecker, Orhan Aktas, Torsten Wagner, y Paulus S. Rommer. 2018. «Interferon  $\beta$ -1a and  $\beta$ -1b for Patients with Multiple Sclerosis: Updates to Current Knowledge». *Expert Review of Clinical Immunology* 14 (2): 137-53. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1426462>.
376. Zeydan, Val J Lowe, Christopher G Schwarz, Scott A Przybelski, Nirubol Tosakulwong, Samantha M Zuk, Matthew L Senjem, Jeffrey L Gunter, Rosebud O Roberts, Michelle M Mielke, Eduardo E Benarroch, Moses Rodriguez, Mary M Machulda, Timothy G Lesnick, David S Knopman, Ronald C Petersen, Clifford R Jack, Kejal Kantarci, Orhun H Kantarci. « Pittsburgh compound-B PET

- white matter imaging and cognitive function in late multiple sclerosis - 2018». <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517707346>.
377. Zhang, Enyao, Xin Tian, Ruoming Li, Chaoyang Chen, Min Li, Lingyun Ma, Ran Wei, Ying Zhou, y Yimin Cui. 2021. «Dalfampridine in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01694-8>.
378. Zhou, Yuan, Jennifer S. Graves, Steve Simpson, Jac C. Charlesworth, Ingrid van der Mei, Emmanuelle Waubant, Lisa F. Barcellos, et al. 2017. «Genetic Variation in the Gene LRP2 Increases Relapse Risk in Multiple Sclerosis». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 88 (10): 864-68. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315971>.
379. Ziemssen, Tjalf, Stephan Richter, Mathias Mäurer, Mathias Buttmann, Boris Kreusel, Anne-Maria Poehler, Maren Lampl, y Ralf A. Linker. 2022. «OzEAN Study to Collect Real-World Evidence of Persistent Use, Effectiveness, and Safety of Ozanimod Over 5 Years in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany». *Frontiers in Neurology* 13: 913616. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.913616>.
380. Zipoli, Valentina, Benedetta Goretti, Bahia Hakiki, Gianfranco Siracusa, Sandro Sorbi, Emilio Portaccio, y Maria Pia Amato. 2010. «Cognitive Impairment Predicts Conversion to Multiple Sclerosis in Clinically Isolated Syndromes». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (1): 62-67. <https://doi.org/10.1177/1352458509350311>.
381. Zivadinov, Robert, Milena Stosic, Jennifer L. Cox, Deepa P. Ramasamy, y Michael G. Dwyer. 2008. «The Place of Conventional MRI and Newly Emerging MRI Techniques in Monitoring Different Aspects of Treatment Outcome». *Journal of Neurology* 255 Suppl 1: 61-74. <https://doi.org/10.1007/s00415-008>

## 10 Bibliografía Publicada

1. Delgado-Álvarez A, Matías-Guiu J, Vidorreta L. et al 2021. «Cognitive processes underlying verbal fluency in Multiple Sclerosis». *Front Neurol Actions* 21;11:629183. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.629183>.
2. Gómez-Pinedo Ulises, Matías-Guiu J, Vidorreta-Ballesteros L, et al. 2021. «Intranasal Administration of Undifferentiated Oligodendrocyte Lineage Cells as a Potential Approach to Deliver Oligodendrocyte Precursor Cells into Brain». *Int J Mol Sci*;22(19):10738. <https://doi.org/10.3390/ijms221910738>.
3. Gómez-Pinedo U, García-Ávila Y, Vidorreta-Ballesteros L, et al. 2021. «Sera from Patients with NMOSD Reduce the Differentiation Capacity of Precursor Cells in the Central Nervous System». *Int J Mol Sci* ;22(10):5192. <https://doi.org/10.3390/ijms22105192>.
4. Delgado-Álvarez A, Matías-Guiu J, Vidorreta L. et al 2022. «Validation of two new scales for the assessment of fatigue in Multiple Sclerosis: F-2-MS and FACIT-F». *Mult Scler Relat Disord* 63:103826. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103826>.
5. Gómez-Pinedo U, Matías-Guiu JA, Vidorreta-Ballesteros L. et al. 2022. «Variant rs4149584 (R92Q) of the TNFRSF1A gene in patients with familial multiple sclerosis». *Neurologia (Engl Ed)*; 10:S2173-5808(22)00087-6. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.07.002>.
6. Gómez-Pinedo U, Torre-Fuentes L, Matías-Guiu JA, Vidorreta-Ballesteros L, Matías-Guiu J. 2022. «Exonic variants of the P2RX7 gene in familial multiple sclerosis». *Neurologia (Engl Ed)*; 5:S2173-5808(22)00189-4. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.12.001>.
7. Vidorreta-Ballesteros L, Matias-Guiu JA, Delgado-Álvarez A, Matias-Guiu J et al. 2024. «Cognitive dysfunction characteristics of multiple sclerosis with aging». *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 87, 105678, ISSN 2211-0348. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105678>.

## 11 Anexos

Los anexos recogen:

**Resultados escalares:**

Tablas 13 a 17: Prueba t de student para muestras independientes.

**Análisis de resultados brutos:**

Tablas 18 a 22: Prueba t de student para muestras independientes.

Figuras 23, 25, 27, 29, 31: Valores brutos medios.

Figuras 24, 26, 28, 30, 32: Tamaño del efecto D Cohen de las pruebas estadísticamente significativas.

## 11.1 Resultados Escalares

Tabla 13. Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM jóvenes frente a Controles jóvenes

ESCALARES	EM jóvenes vs Controles jóvenes	Media	Desv. estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM jóvenes	6,00	1,67	-16,676	<0,001
	Controles jóvenes	10,91	2,79		
SPAN inverso	EM jóvenes	4,26	1,39	-25,821	<0,001
	Controles jóvenes	11,13	2,59		
CORSI directo	EM jóvenes	5,39	1,31	-11,17	<0,001
	Controles jóvenes	8,45	2,73		
CORSI inverso	EM jóvenes	4,87	1,71	-8,938	<0,001
	Controles jóvenes	7,88	3,30		
TMTa	EM jóvenes	6,28	3,31	-6,891	<0,001
	Controles jóvenes	9,08	3,00		
TMTb	EM jóvenes	8,72	12,58	-0,993	0,322
	Controles jóvenes	9,88	2,76		
SDMT	EM jóvenes	6,64	6,04	-5,523	<0,001
	Controles jóvenes	10	2,93		
BNT	EM jóvenes	10,52	7,34	-1,037	0,301
	Controles jóvenes	11,26	3,05		
ROCFc	EM jóvenes	11,97	6,03	0,829	0,408
	Controles jóvenes	11,42	3,93		
ROCFt	EM jóvenes	12,91	20,87	1,348	0,179
	Controles jóvenes	10,33	2,99		
ROCF3	EM jóvenes	9,85	8,33	-6,561	<0,001
	Controles jóvenes	10,44	10,82		
ROCF30	EM jóvenes	9,84	8,23	-6,684	<0,001
	Controles jóvenes	9,59	10,82		
ROCFrec	EM jóvenes	11,30	8,36	-3,535	<0,001
	Controles jóvenes	10,40	10,07		
FCSRT_L1	EM jóvenes	8,541	9,8525	-1,389	0,166
	Controles jóvenes	10,7609	10,4396		

<b>ESCALARES</b>	<b>EM jóvenes vs Controles jóvenes</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. estándar</b>	<b>Prueba t de student</b>	<b>Valor p (Sig bilateral)</b>
<b>FCSRT_LT</b>	EM jóvenes	11,1393	9,8361	0,462	0,644
	Controles jóvenes	13,5702	9,5984		
<b>FCSRT_RT</b>	EM jóvenes	8,33	11,3033	1,182	0,238
	Controles jóvenes	10,82	10,4016		
<b>FCSRT_RDL</b>	EM jóvenes	8,23	8,541	-4,499	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	10,83	10,76		
<b>FCSRT_RDT</b>	EM jóvenes	8,36	11,14	-3,473	0,001
	Controles jóvenes	10,08	120,24		
<b>STROOP A</b>	EM jóvenes	6,39	3,46	-6,995	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	9,44	3,24		
<b>STROOP B</b>	EM jóvenes	7,08	3,38	-6,812	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	9,95	3,10		
<b>STROOP C</b>	EM jóvenes	7,26	6,79	-3,929	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	10,16	4,29		
<b>ToL movimientos correctos</b>	EM jóvenes	5,09	3,17	-14,298	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	10,84	3,02		
<b>ToL movimientos totales</b>	EM jóvenes	9,71	5,21	-0,46	0,646
	Controles jóvenes	10	3,24		
<b>ToL latencia</b>	EM jóvenes	9,83	2,90	1,578	0,116
	Controles jóvenes	9,23	2,87		
<b>ToL duración</b>	EM jóvenes	7,78	2,90	-6,259	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	10,14	2,85		
<b>ToL resolución</b>	EM jóvenes	8,14	3,26	-3,93	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	9,76	3,08		
<b>FS</b>	EM jóvenes	8,32	3,28	-3,789	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	9,92	3,32		
<b>FFP</b>	EM jóvenes	8,19	2,83	-5,749	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	10,22	2,70		
<b>JLO</b>	EM jóvenes	6,98	2,83	-11,795	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	11,77	3,47		

**Tabla 14. Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM mayores frente a Controles mayores**

ESCALARES	EM mayores vs Controles mayores	Media	Desv. Estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM mayores	10,48	2,65	-1,972	0,05
	Controles mayores	11,19	2,38		
SPAN inverso	EM mayores	4,34	2,34	21,651	<0,001
	Controles mayores	9,96	1,07		
CORSI directo	EM mayores	4,43	2,39	22,443	<0,001
	Controles mayores	10,48	1,18		
CORSI inverso	EM mayores	9,94	2,28	6,497	<0,001
	Controles mayores	9,94	3,14		
TMTa	EM mayores	6,94	3,07	-4,693	<0,001
	Controles mayores	8,93	2,74		
TMTb	EM mayores	7,43	2,77	-3,822	<0,001
	Controles mayores	8,98	2,70		
SDMT	EM mayores	7,62	2,68	-6,629	<0,001
	Controles mayores	10,08	2,42		
BNT	EM mayores	9,73	2,75	-1,392	0,166
	Controles mayores	10,25	2,55		
ROCFc	EM mayores	9,71	3,50	-1,532	0,127
	Controles mayores	10,55	3,87		
ROCFt	EM mayores	9,78	3,02	-0,174	0,862
	Controles mayores	9,85	2,62		
ROCF3	EM mayores	10,74	2,98	-2,615	0,01
	Controles mayores	12,13	2,72		
ROCF30	EM mayores	9,93	2,90	-2,626	0,009
	Controles mayores	9,81	2,92		
ROCFrec	EM mayores	9,46	2,97	-2,332	0,021
	Controles mayores	10,01	2,99		
FCSRT_L1	EM mayores	8,98	3,00	3,33	0,001
	Controles mayores	10,03	2,86		
FCSRT_LT	EM mayores	9,83	3,79	0,246	0,806
	Controles mayores	11,02	2,92		

ESCALARES	EM mayores vs Controles mayores	Media	Desv. Estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
FCSRT_RT	EM mayores	8,62	4,02	-1,061	0,29
	Controles mayores	9,73	3,20		
FCSRT_RDL	EM mayores	8,56	3,69	-2,128	0,035
	Controles mayores	9,72	3,21		
FCSRT_RDT	EM mayores	8,86	4,87	-1,784	0,076
	Controles mayores	9,89	4,39		
STROOP A	EM mayores	8,37	2,85	-3,119	0,002
	Controles mayores	12,68	12,62		
STROOP B	EM mayores	8,03	3,12	-3,231	0,001
	Controles mayores	11,09	8,27		
STROOP C	EM mayores	7,98	2,96	-4,396	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	10,09	3,49		
ToL movimientos correctos	EM mayores	9,20	3,79	-2,205	0,029
	Controles mayores	10,33	3,15		
ToL movimientos totales	EM mayores	9,20	3,93	-2,353	0,02
	Controles mayores	11,30	7,17		
ToL latencia	EM mayores	9,05	3,01	-1,468	0,144
	Controles mayores	10,91	11,07		
ToL duración	EM mayores	8,80	3,72	-1,938	0,054
	Controles mayores	28,05	89,27		
ToL resolución	EM mayores	8,85	3,61	-1,903	0,059
	Controles mayores	30,29	101,29		
FS	EM mayores	7,43	3,26	-5,462	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	9,84	2,89		
FFP	EM mayores	8,62	3,17	-3,831	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	10,18	2,54		
JLO	EM mayores	8,29	3,39	-5,613	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	10,76	2,56		

Tabla 15. Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM jóvenes frente a EM mayores

ESCALARES	EM jóvenes vs EM mayores	Media	Desv. estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM jóvenes	9,38	3,15	-2,292	0,004
	EM mayores	10,50	2,60		
SPAN inverso	EM jóvenes	8,67	2,06	-4,625	<b>&lt;0,001</b>
	EM mayores	9,89	2,24		
CORSI directo	EM jóvenes	9,78	2,54	-2,707	0,007
	EM mayores	10,65	2,28		
CORSI inverso	EM jóvenes	8,04	2,79	-1,234	0,218
	EM mayores	17,93	5,08		
TMTa	EM jóvenes	6,14	3,05	-2,339	0,02
	EM mayores	7,08	2,80		
TMTb	EM jóvenes	6,56	2,92	-2,562	0,011
	EM mayores	7,50	2,27		
SDMT	EM jóvenes	5,86	2,74	-5,396	<b>&lt;0,001</b>
	EM mayores	7,81	2,56		
BNT	EM jóvenes	9,45	2,79	-0,716	0,475
	EM mayores	9,72	2,78		
ROCFc	EM jóvenes	10,32	3,88	0,326	0,745
	EM mayores	10,16	3,39		
ROCFt	EM jóvenes	9,88	2,71	-0,384	0,701
	EM mayores	10,03	2,85		
ROCF3	EM jóvenes	7,94	2,75	-1,909	0,037
	EM mayores	8,69	2,87		
ROCF30	EM jóvenes	7,74	2,95	-2,1	0,05
	EM mayores	8,59	2,88		
ROCFrec	EM jóvenes	8,02	2,86	-0,875	0,05
	EM mayores	8,79	2,82		
FCSRT_L1	EM jóvenes	11,80	3,69	-0,875	0,382
	EM mayores	12,20	3,01		
FCSRT_LT	EM jóvenes	8,95	3,80	-1,641	0,102
	EM mayores	9,78	3,69		

ESCALARES	EM jóvenes vs EM mayores	Media	Desv. estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
FCSRT_RT	EM jóvenes	8,96	4,01	-0,457	0,648
	EM mayores	9,21	3,96		
FCSRT_RDL	EM jóvenes	9,04	8,44	-0,032	0,975
	EM mayores	9,07	3,56		
FCSRT_RDT	EM jóvenes	10,62	6,07	1,36	0,175
	EM mayores	9,62	4,77		
STROOP A	EM jóvenes	6,59	3,27	-4,047	<0,001
	EM mayores	8,30	2,87		
STROOP B	EM jóvenes	6,96	3,31	-2,62	0,009
	EM mayores	8,12	3,07		
STROOP C	EM jóvenes	6,70	2,89	-3,488	0,001
	EM mayores	8,16	3,15		
ToL movimientos correctos	EM jóvenes	9,29	3,19	0,813	0,417
	EM mayores	8,92	3,55		
ToL movimientos totales	EM jóvenes	9,58	2,93	1,842	0,067
	EM mayores	8,74	3,44		
ToL latencia	EM jóvenes	9,70	2,55	2,136	0,034
	EM mayores	8,88	2,93		
ToL duración	EM jóvenes	7,87	2,56	-1,816	0,071
	EM mayores	8,65	3,45		
ToL resolución	EM jóvenes	8,12	2,60	-1,418	0,158
	EM mayores	8,72	3,34		
FS	EM jóvenes	7,88	3,19	0,623	0,534
	EM mayores	7,61	3,55		
FP	EM jóvenes	8,11	2,93	-1,315	0,19
	EM mayores	8,63	3,44		
JLO	EM jóvenes	6,72	2,88	-4,666	<0,001
	EM mayores	8,46	4,54		

Tabla 16. Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM mayores frente a EA

ESCALARES	EM mayores vs EA	Media	Desv. Estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM mayores	10,66	2,60	-0,16	0,873
	EA	10,76	2,96		
SPAN inverso	EM mayores	9,83	2,25	-0,69	0,493
	EA	10,26	2,96		
CORSI directo	EM mayores	10,23	2,53	1,671	0,099
	EA	9,20	2,41		
CORSI inverso	EM mayores	9,91	1,91	1,604	0,113
	EA	9,06	2,48		
TMTa	EM mayores	6,87	3,02	-0,862	0,392
	EA	7,56	2,85		
TMTb	EM mayores	7,54	3,25	0,146	0,884
	EA	7,42	2,74		
SDMT	EM mayores	7,55	2,72	-0,584	0,562
	EA	7,94	2,57		
BNT	EM mayores	9,37	2,81	0,993	0,324
	EA	8,70	2,76		
ROCFc	EM mayores	9,03	2,97	0,588	0,559
	EA	8,56	3,33		
ROCFt	EM mayores	9,75	2,41	-0,024	0,981
	EA	9,76	2,42		
ROCF3	EM mayores	8,61	3,43	1,794	0,078
	EA	7,18	2,84		
ROCF30	EM mayores	8,78	3,21	2,389	0,02
	EA	6,85	3,13		
ROCFrec	EM mayores	9,12	2,51	2,491	0,016
	EA	7,41	2,79		
FCSRT_L1	EM mayores	11,97	2,81	6,715	<0,001
	EA	7,30	2,89		
FCSRT_LT	EM mayores	10,44	3,91	5,864	<0,001

ESCALARES	EM mayores vs EA	Media	Desv. Estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
	EA	5,36	3,12		
FCSRT_RT	EM mayores	9,06	3,59	4,636	<0,001
	EA	5,21	3,18		
FCSRT_RDL	EM mayores	9,6	3,52	4,214	<0,001
	EA	5,73	4,05		
FCSRT_RDT	EM mayores	9,70	4,58	-4,343	<0,001
	EA	5,39	5		
STROOP A	EM mayores	9,03	2,57	1,123	0,266
	EA	8,33	2,38		
STROOP B	EM mayores	8,73	3,04	0,139	0,89
	EA	8,64	2,55		
STROOP C	EM mayores	8,2	2,68	-0,637	0,526
	EA	8,67	3,09		
ToL movimientos correctos	EM mayores	8,52	4,20	-0,672	0,504
	EA	9,15	3,09		
ToL movimientos totales	EM mayores	10,11	4,07	1,86	0,068
	EA	8,41	2,92		
ToL latencia	EM mayores	9,96	4,14	1,5	0,139
	EA	8,61	2,64		
ToL duración	EM mayores	10,15	4,20	2,825	0,007
	EA	7,51	2,97		
ToL resolución	EM mayores	10,04	4,30	2,776	0,007
	EA	7,53	2,64		
FS	EM mayores	6,91	3,01	-0,771	0,443
	EA	7,47	2,98		
FFP	EM mayores	8,6	3,21	-0,372	0,711
	EA	8,88	3,08		
JLO	EM mayores	7,52	3,27	-2,271	0,027
	EA	9,2	2,44		

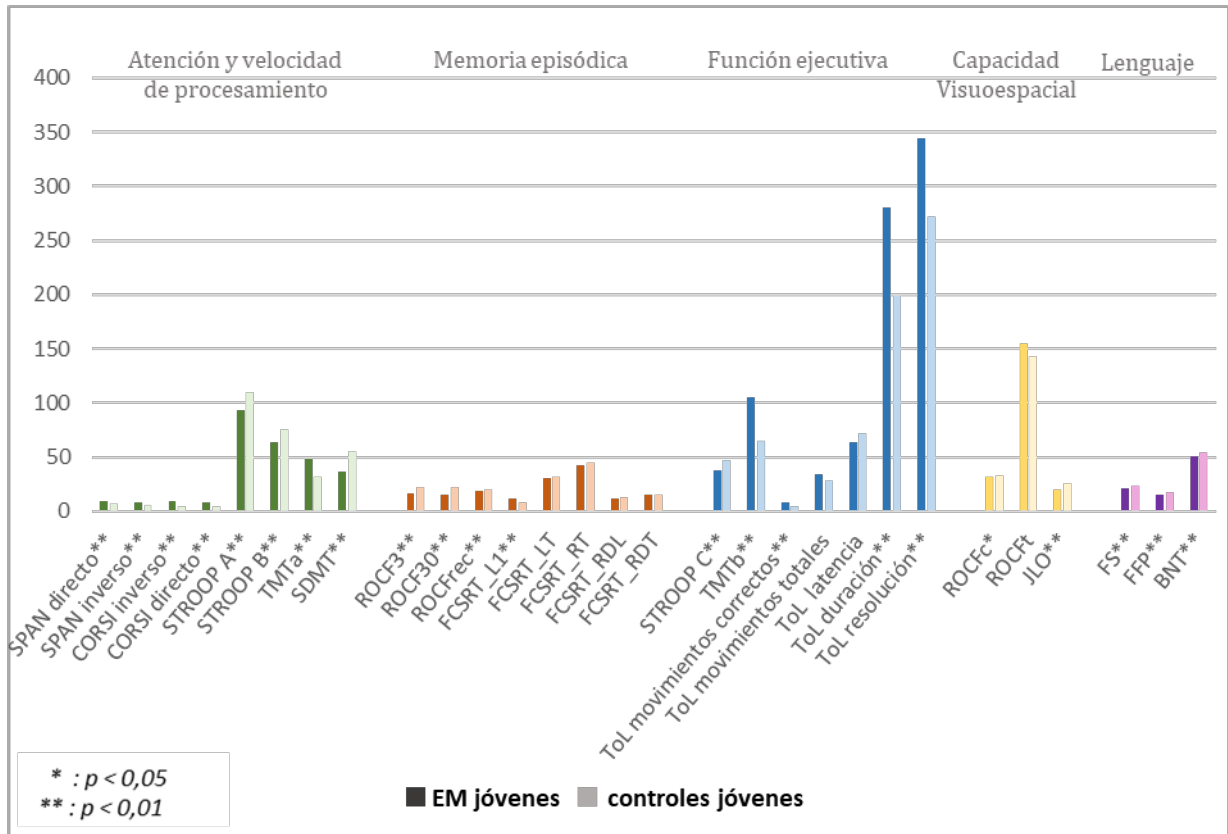
Tabla 17. Prueba t para muestras independientes. Resultados escalares para EM mayores frente a EP

ESCALARES	EM mayores vs EP	Media	Desv. Estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM mayores	10,23	3,14	-0,988	0,327
	EP	10,87	1,84		
SPAN inverso	EM mayores	9,81	2,71	-0,779	0,439
	EP	10,26	1,75		
CORSI directo	EM mayores	10,42	2,85	-0,051	0,96
	EP	10,45	2,09		
CORSI inverso	EM mayores	10,13	2,03	1,689	0,096
	EP	9,26	2,03		
TMTa	EM mayores	7,04	2,86	-1,204	0,234
	EP	7,97	2,87		
TMTb	EM mayores	7,74	3,58	-0,603	0,549
	EP	8,32	3,47		
SDMT	EM mayores	7,56	2,94	-0,932	0,356
	EP	8,23	2,40		
BNT	EM mayores	10,06	3,12	-1,366	0,177
	EP	10,97	1,96		
ROCFc	EM mayores	9,5	3,19	-1,435	0,158
	EP	11	4,09		
ROCFt	EM mayores	9,86	3,19	-0,852	0,398
	EP	10,61	3,13		
ROCF3	EM mayores	8,32	2,23	0,094	0,926
	EP	8,26	2,35		
ROCF30	EM mayores	8,18	2,30	-0,235	0,815
	EP	8,32	2,04		
ROCFrec	EM mayores	9,05	3,01	1,025	0,31
	EP	8,26	2,56		
FCSRT_L1	EM mayores	11,45	2,58	3,041	0,004
	EP	9,16	3,18		
FCSRT_LT	EM mayores	9,66	3,19	2,48	0,016

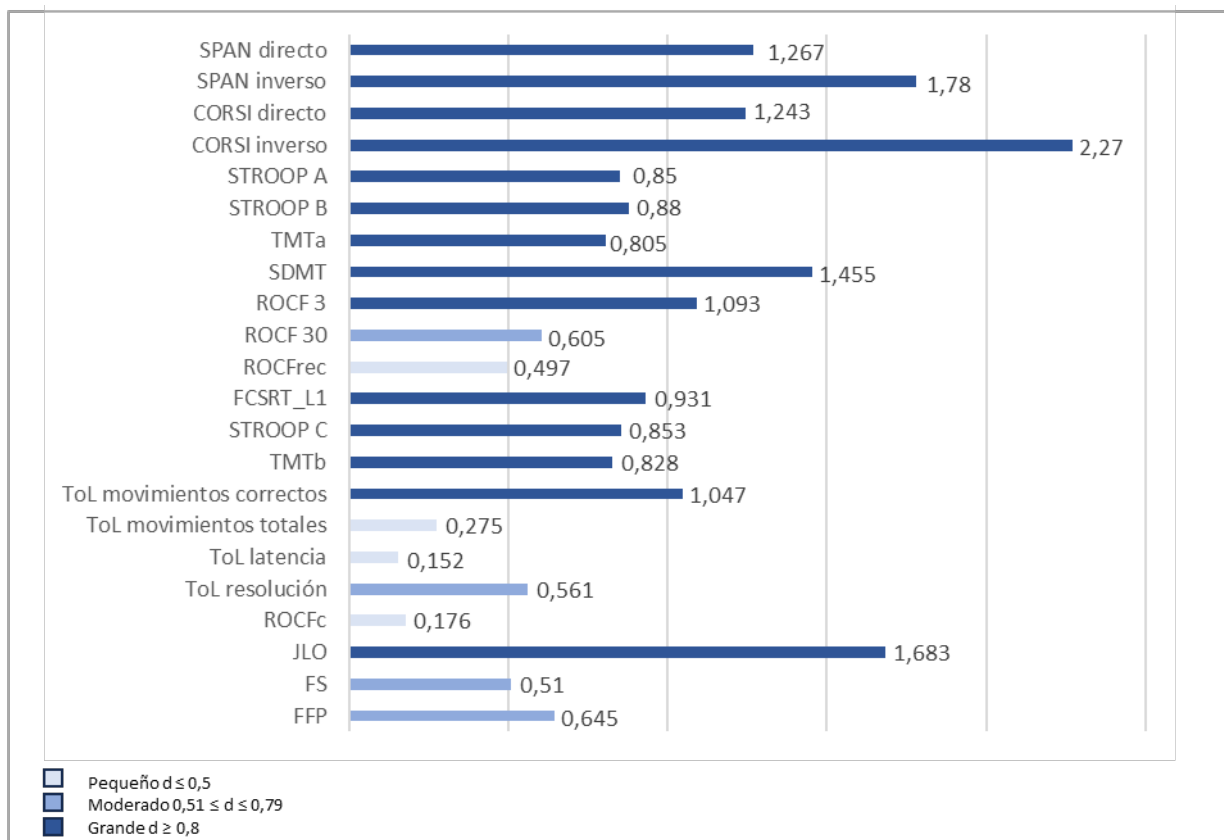
ESCALARES	EM mayores vs EP	Media	Desv. Estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
	EP	7,45	3,65		
FCSRT_RT	EM mayores	9,66	3,13	0,685	0,496
	EP	9,03	3,85		
FCSRT_RDL	EM mayores	8,43	3,34	0,548	0,586
	EP	7,97	3,30		
FCSRT_RDT	EM mayores	9,86	4,55	0,05	0,96
	EP	9,81	4		
STROOP A	EM mayores	8,15	2,59	0,292	0,772
	EP	7,9	3,63		
STROOP B	EM mayores	8,19	2,71	0,657	0,514
	EP	7,61	3,75		
STROOP C	EM mayores	8,27	3,09	1,016	0,314
	EP	7,39	3,40		
ToL movimientos correctos	EM mayores	9,13	4,50	0,722	0,473
	EP	8,35	3,41		
ToL movimientos totales	EM mayores	9,96	4,52	1,104	0,275
	EP	8,71	3,77		
ToL latencia	EM mayores	9,04	4,06	-2,005	0,05
	EP	10,97	3,07		
ToL duración	EM mayores	9,38	4,31	1,301	0,199
	EP	7,97	3,70		
ToL resolución	EM mayores	8,96	4,72	0,389	0,699
	EP	8,52	3,70		
FS	EM mayores	6,71	3,23	-1,475	0,145
	EP	7,94	3,33		
FFP	EM mayores	8,48	3,25	-0,699	0,488
	EP	9	2,52		
JLO	EM mayores	7,45	4,05	-1,688	0,097
	EP	8,97	2,91		

## 11.2 Resultados Brutos

Figura 23. Valores brutos medios para EM jóvenes frente a controles jóvenes



**Figura 24. D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM jóvenes frente a controles jóvenes**

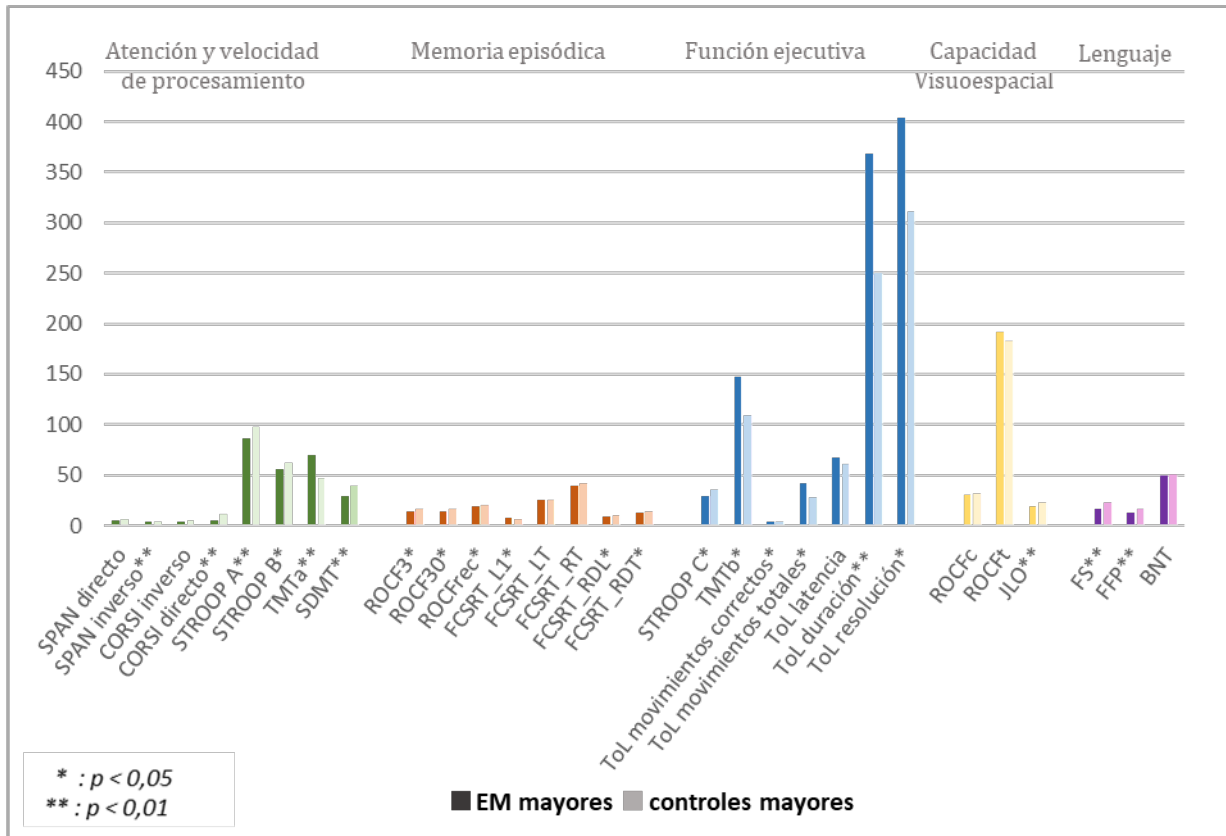


**Tabla 18. Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM jóvenes frente a controles jóvenes**

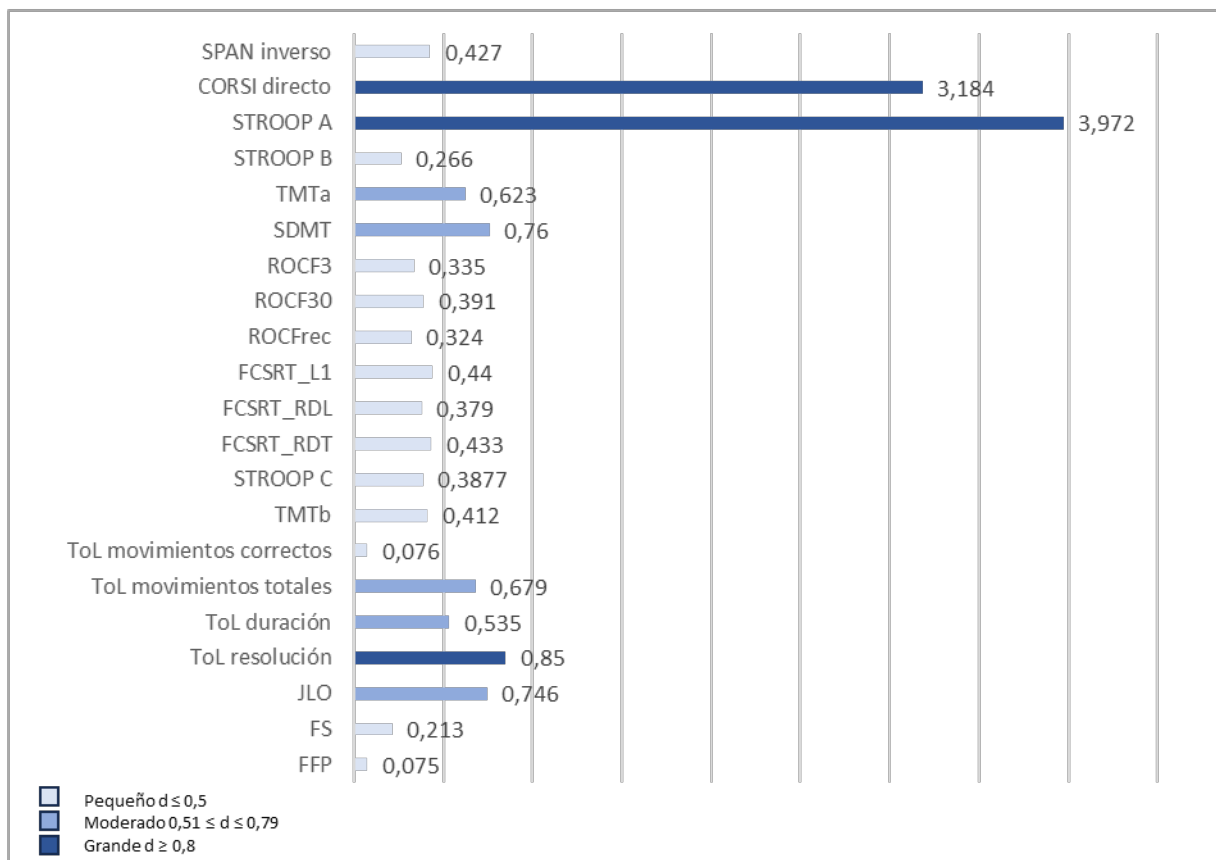
<b>BRUTOS</b>	<b>EM jóvenes vs Controles jóvenes</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. estándar</b>	<b>Prueba t student</b>	<b>Valor P (Sig bilateral)</b>
<b>SPAN directo</b>	EM jóvenes	9,48	3,30	9,865	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	6,36	1,09		
<b>SPAN inverso</b>	EM jóvenes	8,65	2,53	13,926	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	5,15	1,12		
<b>CORSI directo</b>	EM jóvenes	9,61	2,69	17,725	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	5	0,99		
<b>CORSI inverso</b>	EM jóvenes	7,67	2,91	9,722	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	4,85	1,36		
<b>TMTa</b>	EM jóvenes	48,80	26,39	6,296	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	32,35	11,74		
<b>TMTb</b>	EM jóvenes	104,54	62,51	6,471	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	64,85	26,06		
<b>SDMT</b>	EM jóvenes	36,49	14,65	-11,325	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	55,76	11,65		
<b>BNT</b>	EM jóvenes	51,09	8,20	-3,805	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	54,21	3,86		
<b>ROCFc</b>	EM jóvenes	31,59	7,42	-2,43	0,016
	Controles jóvenes	33,39	3,11		
<b>ROCFt</b>	EM jóvenes	154,45	72,17	1,367	0,173
	Controles jóvenes	142,75	59,82		
<b>ROCF3</b>	EM jóvenes	15,79	5,75	-8,436	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	22,1	5,784		
<b>ROCF30</b>	EM jóvenes	15,55	5,88	-8,345	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	21,85	5,79		
<b>ROCFrec</b>	EM jóvenes	18,81	2,72	-3,825	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	20,51	3,98		
<b>FCSRT_L1</b>	EM jóvenes	11,19	3,49	-6,538	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	8,43	2,34		

<b>BRUTOS</b>	<b>EM jóvenes vs Controles jóvenes</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. estándar</b>	<b>Prueba t student</b>	<b>Valor P (Sig bilateral)</b>
<b>FCSRT_LT</b>	EM jóvenes	30,53	7,91	-6,472	0,233
	Controles jóvenes	31,58	5,59		
<b>FCSRT_RT</b>	EM jóvenes	42,58	8,36	-6,528	0,058
	Controles jóvenes	44,25	4,86		
<b>FCSRT_RDL</b>	EM jóvenes	11,52	7,85	8,128	0,173
	Controles jóvenes	12,73	2,55		
<b>FCSRT_RDT</b>	EM jóvenes	14,88	3,17	1,941	0,293
	Controles jóvenes	15,21	2		
<b>STROOP A</b>	EM jóvenes	93,37	21,85	-1,174	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	109,83	16,30		
<b>STROOP B</b>	EM jóvenes	63,26	15,22	5,711	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	75,76	13,08		
<b>STROOP C</b>	EM jóvenes	37,21	11,91	4,332	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	47,10	11,26		
<b>ToL movimientos correctos</b>	EM jóvenes	8,05	3,54	-3,969	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	4,88	2,41		
<b>ToL movimientos totales</b>	EM jóvenes	34,62	23,94	-5,019	0,054
	Controles jóvenes	28,74	18,39		
<b>ToL latencia</b>	EM jóvenes	64,23	53,79	6,548	0,242
	Controles jóvenes	71,86	45,790		
<b>ToL duración</b>	EM jóvenes	280,24	134,34	-1,196	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	198,01	82,41		
<b>ToL resolución</b>	EM jóvenes	344,05	148,67	-1,906	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	272,41	102,52		
<b>FS</b>	EM jóvenes	21,05	5,55	-1,366	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	24,03	6,12		
<b>FFP</b>	EM jóvenes	14,65	4,76	-1,054	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	17,67	4,59		
<b>JLO</b>	EM jóvenes	19,79	4,45	-13,129	<b>&lt;0,001</b>
	Controles jóvenes	26,42	3,34		

**Figura 25. Valores brutos medios para EM mayores frente a controles mayores**



**Figura 26. D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM mayores frente a controles mayores**

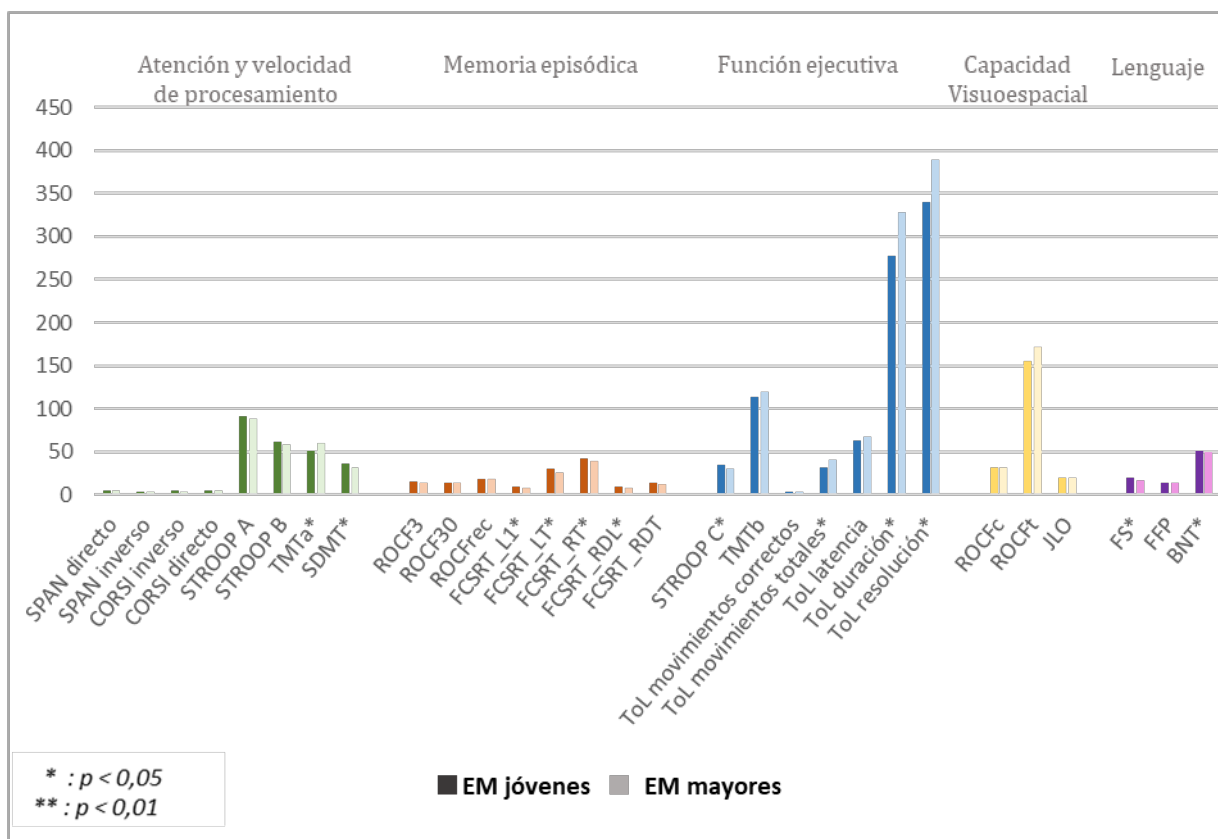


**Tabla 19. Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM mayores frente a controles mayores**

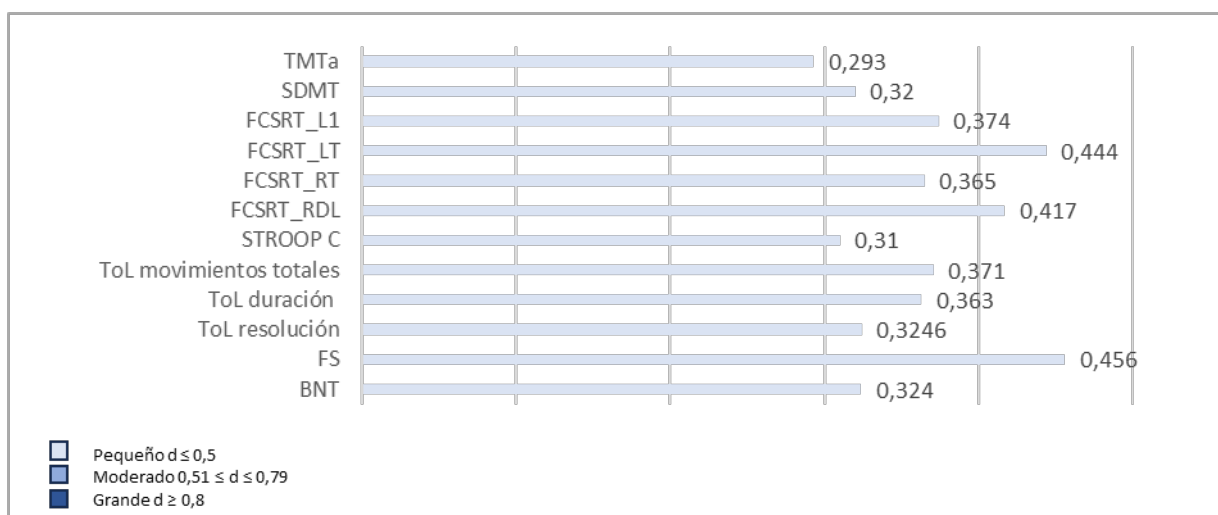
<b>BRUTOS</b>	<b>EM mayores vs controles mayores</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Prueba t de student</b>	<b>Valor P (Sig bilateral)</b>
<b>SPAN directo</b>	EM mayores	5,71	1,14	-1,654	0,1
	Controles mayores	5,97	1,09		
<b>SPAN inverso</b>	EM mayores	3,87	1,13	-2,978	0,003
	Controles mayores	4,34	1,07		
<b>CORSI directo</b>	EM mayores	5,11	1,07	-22,254	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	11,15	2,46		
<b>CORSI inverso</b>	EM mayores	4,31	1,13	-1,261	0,209
	Controles mayores	4,67	2,51		
<b>TMTa</b>	EM mayores	69,81	48,36	4,36	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	46,95	18,72		
<b>TMTb</b>	EM mayores	147,12	119,80	2,845	0,005
	Controles mayores	109,16	50,97		
<b>SDMT</b>	EM mayores	28,92	14,46	-5,235	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	39,31	12,83		
<b>BNT</b>	EM mayores	49,03	6,80	-1,373	0,171
	Controles mayores	50,28	6,01		
<b>ROCFc</b>	EM mayores	30,98	7,86	-0,356	0,722
	Controles mayores	31,35	5,25		
<b>ROCFt</b>	EM mayores	190,50	90,73	0,473	0,637
	Controles mayores	184,60	77,91		
<b>ROCF3</b>	EM mayores	14,12	7,24	-2,226	0,027
	Controles mayores	16,52	7,04		
<b>ROCF30</b>	EM mayores	13,64	6,99	-2,599	0,01
	Controles mayores	16,35	6,84		
<b>ROCFrec</b>	EM mayores	18,82	2,49	-2,159	0,032
	Controles mayores	19,78	3,37		
<b>FCSRT_L1</b>	EM mayores	7,99	2,44	3,11	0,002
	Controles mayores	6,92	2,37		
<b>FCSRT_LT</b>	EM mayores	25,93	8,21	0,14	0,889
	Controles mayores	25,77	6,81		

<b>BRUTOS</b>	<b>EM mayores vs controles mayores</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Desviación</b>	<b>Prueba t de student</b>	<b>Valor P (Sig bilateral)</b>
<b>FCSRT_RT</b>	EM mayores	39,84	7,77	-1,614	0,108
	Controles mayores	41,51	6,17		
<b>FCSRT_RDL</b>	EM mayores	8,48	3,53	-2,659	0,008
	Controles mayores	9,77	3,26		
<b>FCSRT_RDT</b>	EM mayores	12,93	3,29	-2,904	0,004
	Controles mayores	14,11	2		
<b>STROOP A</b>	EM mayores	86,12	2,49	-3,96	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	97,89	3,37		
<b>STROOP B</b>	EM mayores	56,41	21,45	-2,239	0,026
	Controles mayores	61,70	18,17		
<b>STROOP C</b>	EM mayores	29,02	14,74	-3,238	0,001
	Controles mayores	35,17	16,91		
<b>ToL movimientos correctos</b>	EM mayores	3,52	11,89	-3,061	0,003
	Controles mayores	4,49	13,56		
<b>ToL movimientos totales</b>	EM mayores	41,81	21,45	3,241	0,001
	Controles mayores	28,31	18,17		
<b>ToL latencia</b>	EM mayores	67,63	14,74	0,993	0,322
	Controles mayores	61,33	16,912		
<b>ToL duración</b>	EM mayores	368,61	11,89	3,703	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	250,49	13,56		
<b>ToL resolución</b>	EM mayores	403,24	2,19	3,453	0,001
	Controles mayores	311,36	2,11		
<b>FS</b>	EM mayores	16,6	37,44	-6,036	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	22,73	15,79		
<b>FFP</b>	EM mayores	13,36	40,77	-3,644	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	16,51	42,69		
<b>JLO</b>	EM mayores	19,47	5,81	-5,101	<b>&lt;0,001</b>
	Controles mayores	23,2	4,03		

**Figura 27. Valores brutos medios para EM jóvenes frente a EM mayores**



**Figura 28. D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM jóvenes frente a EM mayores**

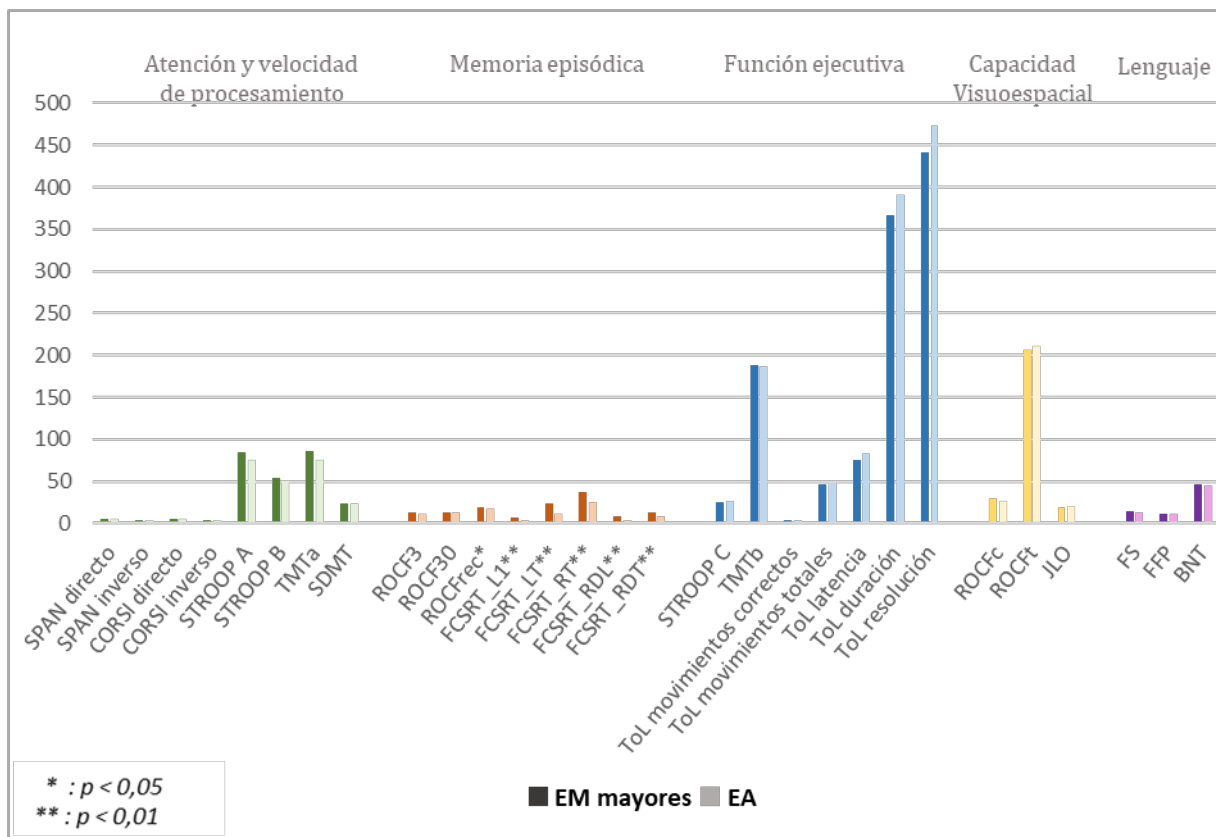


**Tabla 20. Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM jóvenes frente a EM mayores**

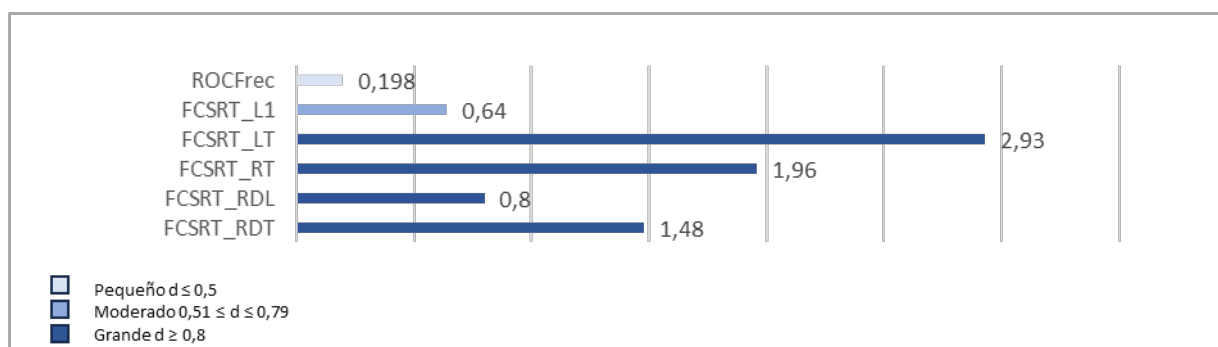
<b>BRUTOS</b>	<b>EM jóvenes vs EM mayores</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Estándar</b>	<b>Prueba t de student</b>	<b>Valor p (Sig bilateral)</b>
<b>SPAN directo</b>	EM jóvenes	5,78	1,20	-0,173	0,863
	EM mayores	5,80	1,10		
<b>SPAN inverso</b>	EM jóvenes	4,07	0,90	0,884	0,377
	EM mayores	3,95	1,05		
<b>CORSI directo</b>	EM jóvenes	5,32	0,89	0,547	0,585
	EM mayores	5,25	0,98		
<b>CORSI inverso</b>	EM jóvenes	4,59	0,92	1,477	0,141
	EM mayores	4,40	1,02		
<b>TMTa</b>	EM jóvenes	51,25	25,63	-2,169	0,031
	EM mayores	60,07	33,83		
<b>TMTb</b>	EM jóvenes	113,07	65,89	-0,831	0,407
	EM mayores	120,35	58,92		
<b>SDMT</b>	EM jóvenes	35,74	13,84	2,34	0,02
	EM mayores	31,39	13,33		
<b>BNT</b>	EM jóvenes	51,86	5,123	2,44	0,015
	EM mayores	50,01	6,24		
<b>ROCFc</b>	EM jóvenes	31,96	5,27	0,442	0,659
	EM mayores	31,65	5,67		
<b>ROCFt</b>	EM jóvenes	155,57	67,11	-1,718	0,087
	EM mayores	172,46	75,75		
<b>ROCF3</b>	EM jóvenes	14,91	6,30	0,317	0,752
	EM mayores	14,62	6,89		
<b>ROCF30</b>	EM jóvenes	14,68	6,39	0,593	0,554
	EM mayores	14,15	6,64		
<b>ROCFrec</b>	EM jóvenes	18,84	2,48	-0,336	0,737
	EM mayores	18,95	2,37		
<b>FCSRT_L1</b>	EM jóvenes	9,09	2,63	2,767	0,006
	EM mayores	8,14	2,44		
<b>FCSRT_LT</b>	EM jóvenes	29,77	8,00	3,306	0,001

<b>BRUTOS</b>	<b>EM jóvenes vs EM mayores</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Estándar</b>	<b>Prueba t de student</b>	<b>Valor p (Sig bilateral)</b>
	EM mayores	26,24	7,87		
<b>FCSRT_RT</b>	EM jóvenes	42,53	5,62	2,696	0,008
	EM mayores	40,08	7,75		
<b>FCSRT_RDL</b>	EM jóvenes	10,17	3,23	3,114	0,002
	EM mayores	8,81	3,28		
<b>FCSRT_RDT</b>	EM jóvenes	13,91	2,48	1,973	0,05
	EM mayores	13,26	3		
<b>STROOP A</b>	EM jóvenes	91,16	20,85	0,932	0,352
	EM mayores	88,53	20,02		
<b>STROOP B</b>	EM jóvenes	61,25	15,16	1,355	0,177
	EM mayores	58,56	13,38		
<b>STROOP C</b>	EM jóvenes	34,58	11,61	2,244	0,026
	EM mayores	30,97	11,67		
<b>ToL movimientos correctos</b>	EM jóvenes	3,84	2,29	1,567	0,119
	EM mayores	3,36	2,09		
<b>ToL movimientos totales</b>	EM jóvenes	31,59	18,04	-2,642	0,009
	EM mayores	40,74	29,83		
<b>ToL latencia</b>	EM jóvenes	62,48	39,91	-0,792	0,429
	EM mayores	67,02	40,69		
<b>ToL duración</b>	EM jóvenes	277,09	108,65	-2,582	0,011
	EM mayores	328,63	168,46		
<b>ToL resolución</b>	EM jóvenes	339,5	117,52	-2,305	0,022
	EM mayores	388,53	178,32		
<b>FS</b>	EM jóvenes	20,12	5,75	3,429	0,001
	EM mayores	17,29	6,63		
<b>FFP</b>	EM jóvenes	14,48	5,17	0,835	0,405
	EM mayores	13,86	5,96		
<b>JLO</b>	EM jóvenes	19,95	4,10	-0,454	0,651
	EM mayores	20,26	5,63		

**Figura 29. Valores brutos medios para EM mayores frente a EA**



**Figura 30. D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM mayores frente a EP**

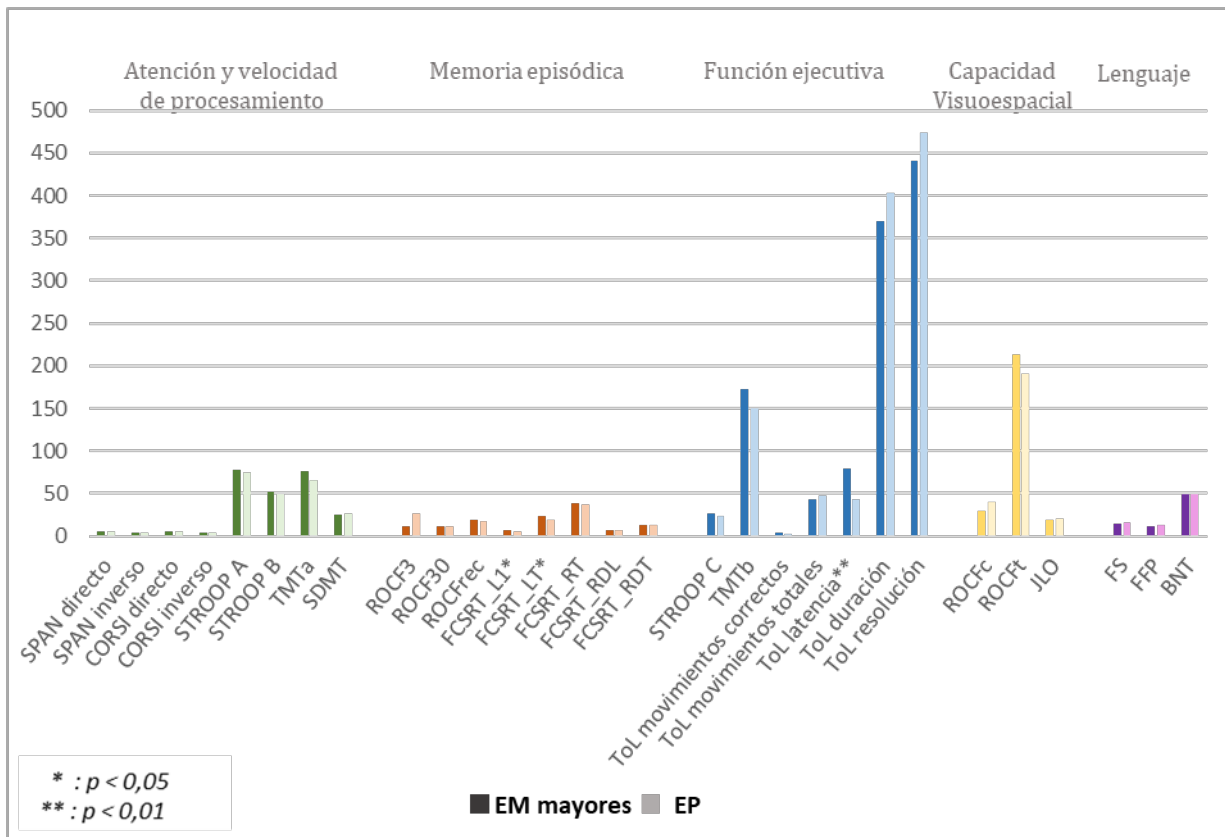


**Tabla 21. Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM mayores frente a EA**

BRUTOS	EM mayores vs EA	Media	Desv. estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM mayores	5,48	1,09	0,144	0,886
	EA	5,44	1,46		
SPAN inverso	EM mayores	3,51	0,95	-0,401	0,69
	EA	3,62	1,18		
CORSI directo	EM mayores	4,8	0,93	1,66	0,102
	EA	4,44	0,86		
CORSI inverso	EM mayores	3,97	0,82	0,914	0,364
	EA	3,76	1,05		
TMTa	EM mayores	85,83	59,97	0,803	0,425
	EA	75,70	40,05		
TMTb	EM mayores	188,52	164,25	0,062	0,951
	EA	186,27	113,39		
SDMT	EM mayores	24	13,68	-0,018	0,986
	EA	24,06	12,62		
BNT	EM mayores	46,94	7,17	1,018	0,312
	EA	45,06	8,17		
ROCFc	EM mayores	28,68	6,64	0,767	0,449
	EA	25,67	3,21		
ROCFt	EM mayores	206,54	76,87	-0,269	0,789
	EA	211,65	72,59		
ROCF3	EM mayores	13,09	2,05	30	0,636
	EA	11,12	2,01		
ROCF30	EM mayores	12,61	8,41	33	0,836
	EA	13,21	7,76		
ROCFrec	EM mayores	18,78	8,82	60	0,018
	EA	16,79	11,23		
FCSRT_L1	EM mayores	7,16	3,41	7,401	<0,001
	EA	3,48	4,27		
FCSRT_LT	EM mayores	23,47	3,56	6,242	<0,001
	EA	11,12	4,78		

<b>BRUTOS</b>	<b>EM mayores vs EA</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. estándar</b>	<b>Prueba t de student</b>	<b>Valor p (Sig bilateral)</b>
<b>FCSRT_RT</b>	EM mayores	37	7,98	5,13	<b>&lt;0,001</b>
	EA	24,36	4,37		
<b>FCSRT_RDL</b>	EM mayores	7,94	7,58	4,666	<b>&lt;0,001</b>
	EA	3,54	1,58		
<b>FCSRT_RDT</b>	EM mayores	12,21	2,04	4,535	<b>&lt;0,001</b>
	EA	7,54	4		
<b>STROOP A</b>	EM mayores	83,8	21,75	1,586	0,118
	EA	75,697	18,79		
<b>STROOP B</b>	EM mayores	53,77	16,12	0,626	0,534
	EA	51,51	12,35		
<b>STROOP C</b>	EM mayores	25,33	12,69	-0,148	0,883
	EA	25,79	11,63		
<b>ToL movimientos correctos</b>	EM mayores	3,23	2,27	0,381	0,705
	EA	3,03	1,78		
<b>ToL movimientos totales</b>	EM mayores	45,74	47,43	0,07	0,944
	EA	44,97	33,98		
<b>ToL latencia</b>	EM mayores	74,48	39,09	-0,551	0,584
	EA	82,35	59,68		
<b>ToL duración</b>	EM mayores	366,22	261,21	-0,444	0,659
	EA	390,47	140,49		
<b>ToL resolución</b>	EM mayores	440,83	266,89	-0,557	0,58
	EA	472,84	158,03		
<b>FS</b>	EM mayores	134,94	5,60	0,04	0,953
	EA	136,23	5,05		
<b>FFP</b>	EM mayores	11,51	5,67	-0,124	0,895
	EA	14,67	4,99		
<b>JLO</b>	EM mayores	18,53	5,81	-1,789	0,079
	EA	20,93	4,34		

**Figura 31. Valores brutos medios para EM mayores frente a EP**



**Figura 32. D Cohen: tamaño del efecto de las pruebas estadísticamente significativas (puntuaciones brutas). EM mayores frente a EP**



**Tabla 22. Prueba para muestras independientes. Resultados brutos obtenidos por pacientes EM mayores frente a EP**

BRUTOS	EM mayores vs EP	Media	Desv. estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
SPAN directo	EM mayores	5,42	1,09	-0,52	0,605
	EP	5,55	0,85		
SPAN inverso	EM mayores	3,55	1,03	-0,709	0,481
	EP	3,71	0,74		
CORSI directo	EM mayores	4,87	1,09	-0,269	0,789
	EP	4,94	0,77		
CORSI inverso	EM mayores	3,97	1,08	0,264	0,793
	EP	3,9	0,83		
TMTa	EM mayores	75,64	45,15	0,934	0,354
	EP	65,55	35,7		
TMTb	EM mayores	173,32	154,46	0,722	0,474
	EP	150,07	69,48		
SDMT	EM mayores	24,56	11,89	-0,597	0,553
	EP	26,29	9,82		
BNT	EM mayores	48,55	7,32	-0,694	0,49
	EP	49,77	6,56		
ROCFc	EM mayores	29,43	6,66	-1,027	0,309
	EP	39,97	47,67		
ROCFt	EM mayores	212,91	124,14	0,716	0,477
	EP	190,61	102,10		
ROCF3	EM mayores	12,09	2,28	-1,6365	0,108
	EP	25,9	2,69		
ROCF30	EM mayores	11,39	7,46	-0,174	0,862
	EP	11,65	7,83		
ROCFrec	EM mayores	18,73	7,32	0,807	0,423
	EP	18,16	8,75		
FCSRT_L1	EM mayores	6,83	3,19	2,823	0,007
	EP	5	3,01		
FCSRT_LT	EM mayores	23,07	3,55	2,286	0,026
	EP	18,55	3,24		

BRUTOS	EM mayores vs EP	Media	Desv. estándar	Prueba t de student	Valor p (Sig bilateral)
FCSRT_RT	EM mayores	39,31	6,16	0,905	0,369
	EP	37,42	39,17		
FCSRT_RDL	EM mayores	7,31	5,66	0,671	0,505
	EP	6,77	5,08		
FCSRT_RDT	EM mayores	12,62	2,83	-0,138	0,891
	EP	12,74	2		
STROOP A	EM mayores	78,37	20,32	0,572	0,57
	EP	74,73	26,83		
STROOP B	EM mayores	52,42	13,65	0,636	0,528
	EP	49,77	17,10		
STROOP C	EM mayores	26,04	11,67	0,763	0,449
	EP	23,73	10,93		
ToL movimientos correctos	EM mayores	3,48	2,52	1,163	0,25
	EP	2,79	1,72		
ToL movimientos totales	EM mayores	43,86	44,38	-0,39	0,698
	EP	48,21	34,44		
ToL latencia	EM mayores	79,33	43,36	3,978	<0,001
	EP	43,5	17,37		
ToL duración	EM mayores	370,67	215,05	-0,674	0,504
	EP	403,68	126,08		
ToL resolución	EM mayores	440,9	223,98	-0,546	0,587
	EP	473,14	191,97		
FS	EM mayores	14,23	6,26	-1,267	0,21
	EP	16,13	5,55		
FFP	EM mayores	11,84	5,66	-0,552	0,583
	EP	12,61	5,38		
JLO	EM mayores	18,88	6,07	-0,948	0,347
	EP	20,42	6,09		