

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Departamento de Psicología Básica II
(Procesos Cognitivos)**



**VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN
EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Genny Lubrini

Bajo la dirección de los doctores

José Antonio Periañez Morales

Ana Frank García

Exuperio Díez Tejedor

MADRID, 2013

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II
PROCESOS COGNITIVOS**



**VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO
DE LA INFORMACIÓN
EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

TESIS DOCTORAL

Genny Lubrini

Directores:

Dr. Jose Antonio Periañez
Dra. Ana Frank García
Dr. Exuperio Díez Tejedor

MADRID, 2013

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de Tablas.....	vii
Índice de Figuras	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CARACTERÍSTICAS GENERALES	6
2.1. Etiología	6
2.2. Patogenia	7
2.3. Epidemiología.....	8
2.4. Características clínicas	9
2.5. Formas clínicas.....	11
2.6. Evolución y pronóstico.....	13
3. NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	15
3.1. Patrón de disfunción cognitiva en Esclerosis Múltiple	16
3.2. Relación entre rendimiento cognitivo y variables clínicas.....	18
4. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	21
4.1. Disminución de la velocidad de procesamiento en EM: la alteración “omnipresente”	21
4.1.1. <i>Velocidad de procesamiento y subtipos de Esclerosis Múltiple</i>	23
4.2. Relación entre velocidad de procesamiento de la información y los demás procesos cognitivos	25

4.2.1. Memoria de trabajo.....	26
4.2.2. Aprendizaje de nueva información.....	30
4.2.3. Control de la Interferencia/Atención selectiva.....	31
4.3. La evaluación de la velocidad de procesamiento mediante tests neuropsicológicos tradicionales.....	32
4.3.1. El efecto de aumento.	32
4.3.2. El efecto de confusión.....	37
4.4. La evaluación de la velocidad de procesamiento mediante tareas de Tiempos de Reacción.....	38
4.4.1. El carácter generalizado de la lentitud en el procesamiento de la información.....	40
4.4.2. La disminución de la velocidad perceptivo-motora.....	43
4.4.3. La disminución de la velocidad de los procesos cognitivos.....	44
4.5. Test neuropsicológicos tradicionales versus tareas de Tiempos de Reacción: cuál es la herramienta de evaluación más sensible?.....	58
4.6. Depresión y velocidad de procesamiento de la información en Esclerosis Múltiple.....	59
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	69
6. EXPERIMENTO I.....	76
6.1. Materiales y Método.....	76
6.1.1. Participantes.....	76
6.1.2. Materiales y procedimiento.....	77
6.2. Análisis de datos.....	79
6.3. Resultados.....	80
6.3.1. Demográficos.....	80
6.3.2. Tests neuropsicológicos.....	82
6.4. Discusión.....	84
7. EXPERIMENTO II.....	90

7.1. Materiales y Método.....	90
7.1.1. <i>Participantes</i>	90
7.1.2. <i>Materiales y procedimiento</i>	90
7.2. Análisis de datos.....	95
7.3. Resultados.....	95
7.4. Discusión.	106
8. EXPERIMENTO III	110
8.1. Materiales y Método.....	110
8.1.1. <i>Participantes</i>	110
8.1.2. <i>Materiales y procedimiento</i>	111
8.2. Análisis de datos.....	112
8.3. Resultados.....	113
8.3.1. <i>Demográficos</i>	113
8.3.2. <i>Tiempos de Reacción</i>	113
8.3.3. <i>Precisión</i>	117
8.4. Discusión.	118
8.4.1. <i>Influencia de los síntomas depresivos en la lentitud de procesamiento de la información en EM</i>	118
8.4.2 <i>Fases del procesamiento de la información afectadas en EM</i>	120
9. DISCUSIÓN GENERAL	124
9.1. Relevancia teórica de los resultados.....	124
9.1.1. <i>Impacto de la Esclerosis Múltiple sobre la velocidad de procesamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple</i>	124
9.1.2 <i>Impacto de los síntomas depresivos sobre la velocidad de procesamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple</i>	128

9.2. Implicaciones prácticas de los resultados.....	130
9.2.1. <i>Evaluación de los déficits de velocidad</i>	130
9.2.2 <i>Rehabilitación de las alteraciones cognitivas</i>	132
9.3. Limitaciones del estudio.....	133
9.3.1. <i>La evaluación de los síntomas depresivos</i>	133
9.3.2. <i>La relación entre síntomas depresivos y velocidad de procesamiento..</i>	135
8.3.3. <i>La generalización de los resultados</i>	136
10. BIBLIOGRAFÍA	138

Índice de Tablas

CAPÍTULO 4

Tabla 4.1. Revisión de los estudios con tareas de Tiempos de Reacción en Esclerosis Múltiple.....	48
Tabla 4.2. Resumen de los resultados de los estudios incluidos en la revisión de la Tabla 4.1.....	56
Tabla 4.3. Revisión de los estudios sobre depresión y Velocidad de Procesamiento en Esclerosis Múltiple.....	64

CAPÍTULO 6

Tabla 6.1. Características demográficas y clínicas de cada grupo de participantes. Los valores indican las puntuaciones medias (desviación estándar).....	81
Tabla 6.2. Puntuaciones medias (desviación estándar) y resultados de los ANOVAs comparando el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EM con síntomas depresivos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos en los tests neuropsicológicos empleados.....	82

CAPÍTULO 7

Tabla 7.1. Matriz de correlaciones entre las variables demográficas y los Tiempos de Reacción en cada tarea de la batería.....	96
Tabla 7.2. Estadísticos descriptivos de los Tiempos de Reacción en cada tarea de la batería para cada grupo de estratificación.....	101
Tabla 7.3. Rangos percentiles para la tarea FT y cada una de las tareas de Tiempos de Reacción.....	105

CAPÍTULO 8

Tabla 8.1. Características demográficas y clínicas de cada grupo de participantes. Los valores indican las puntuaciones medias (desviación estándar).....	111
Tabla 8.2. Tiempos de Reacción medios (desviación estándar) y porcentajes de errores en la tarea FingerTapping y en las cuatro tareas de TR para los tres grupos de participantes: pacientes con EM y síntomas deprimidos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos.....	114

Índice de Figuras

CAPÍTULO 2

Figura 2.1. Evolución clínica de la EMRR.....	11
Figura 2.2. Evolución clínica de la EMPP.....	12
Figura 2.3. Evolución clínica de la EMSP.....	13

CAPÍTULO 7

Figura 7.1. Ejemplos de las secuencias de estímulos de cada una de las tareas de TR.....	93
Figura 7.2. Descripción de los componentes del procesamiento de la información evaluados por las tareas de TR incluidas en el experimento.....	94
Figura 7.3. Tiempos de Reacción (ms) y error estándar de la media obtenidos por los participantes en cada una de las tareas de TR.....	95

CAPÍTULO 8

Figura 8.1. Tiempo de respuesta medio (ms) y error estándar de la media entre dos tapeos consecutivos con la mano derecha e izquierda en la tarea Finger Tapping en los pacientes con EM y síntomas depresivos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos.....	116
Figura 8.2. Tiempos de Reacción medio (ms) y error estándar de la media en las tareas TR en los pacientes con EM y síntomas depresivos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos.....	116

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurológicas constituyen en los países desarrollados una de las principales causas de muerte (infartos cerebrales, patología neurodegenerativa) y la primera causa de discapacidad en adultos jóvenes (traumatismos craneoencefálicos, epilepsia, enfermedades desmielinizantes y neuromusculares; Bergen, 1996). Cuando un trastorno de este tipo es potencialmente incapacitante, frecuente y afecta de forma especial a jóvenes y adultos de edad media, el interés a nivel asistencial y de investigación es aún mayor. Este es el caso de la Esclerosis Múltiple (EM).

La EM es una enfermedad degenerativa autoinmune que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC) y provoca la pérdida de mielina y, en algunos casos, la muerte axonal y atrofia. La EM es muy representativa de la alta complejidad que puede alcanzar la expresión clínica de las enfermedades neurológicas. En ella se pueden encontrar, en algún momento de su evolución o en algunas de las diferentes formas clínicas con que se presenta, todos los signos y síntomas neurológicos existentes (Díaz, 2002). Entre la variada sintomatología de esta enfermedad se encuentran las alteraciones cognitivas.

Si bien antiguamente se consideraba que la EM no se manifestaba con déficits cognitivos sino que era una enfermedad que afecta fundamentalmente a los sistemas sensitivo y motor, actualmente se sabe que entre un 40% y un 65% de los pacientes con EM presentan cierto grado de deterioro cognitivo (Bobholz y Rao, 2003). El perfil del deterioro cognitivo es variable en cada caso dependiendo de las alteraciones anatomopatológicas predominantes en las lesiones y de su número y localización. Sin embargo, muchos estudios coinciden en indicar que los procesos cognitivos que se alteran con más frecuencia son la memoria explícita, la memoria de trabajo, la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las habilidades visoespaciales y las funciones ejecutivas (Sepulcre et al., 2006; Achiron y Barak, 2003; Bobholz y Rao, 2003). Algunos autores destacan que las alteraciones neuropsicológicas son una complicación casi invariable de las etapas avanzadas de la enfermedad (Comi y Martinelli, 1998). En estas fases, las lesiones caracterizadas por la pérdida axonal afectan a amplias zonas de sustancia blanca, lo que determina la desaferentización entre las áreas corticales de asociación así como entre áreas corticales y subcorticales.

La evaluación de las alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con EM se ha convertido en un tema de interés para los profesionales de la salud por diversos motivos. En primer lugar, cabe destacar el impacto de los déficits cognitivos en la calidad de vida de los pacientes (Anhoque et al., 2013). Dichos déficits involucran no solo aspectos tan importantes como el estado emocional, el trabajo o las relaciones interpersonales (De Castro et al., 2002), sino que afectan también a las actividades de la vida diaria de los enfermos y de sus familiares (Arnett y Forn, 2007). En segundo lugar, y pese a que inicialmente se pensaba que los déficits cognitivos en EM aparecían sólo en fases avanzadas de la enfermedad, estudios más recientes han observado que las alteraciones neuropsicológicas pueden aparecer en pacientes con síndrome clínico aislado en los que todavía no se ha establecido un diagnóstico definitivo de la enfermedad (Achiron y Barak, 2003). Por último, también se ha sugerido que las alteraciones cognitivas podrían ser un marcador de la evolución de la enfermedad, ya que numerosas investigaciones han observado correlaciones significativas entre las lesiones observadas en resonancia magnética y las puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos (Sartorio y Edan, 2006; Amato et al., 2001; Kujala et al., 1997). Teniendo en cuenta todos estos factores, considerar la presencia de alteraciones cognitivas podría considerarse un aspecto muy relevante dentro de la atención global que requieren los pacientes con esta enfermedad.

Aunque en EM casi todos los procesos cognitivos se pueden ver afectadas, la disminución de la velocidad de procesamiento (VP) de la información ha sido considerada una de las principales alteraciones que presentan los pacientes con esta enfermedad (Archibald y Fisk, 2000; Bergendal et al., 2007; DeLuca et al., 2004; Demaree et al., 1999; Denney et al., 2008). La desmielinización de los axones de las neuronas que, además de desempeñar una función de protección, hacen que el impulso nervioso se desplace más rápido, podría explicar la centralidad de la VP en el perfil neuropsicológico de estos pacientes. La importancia de la VP se ha formalizado en el modelo *Relative Consequence* propuesto por DeLuca et al. (2004) en el que se sugiere que la ralentización en el procesamiento de la información estaría en la base de los déficits de otras funciones cognitivas. Así la disminución de la VP afectaría el funcionamiento de la memoria de trabajo (Grigsby et al, 1994; D'Esposito et al, 1996; Demaree et al., 1999; Archibald y Fisk, 2000), la memoria a largo plazo (Litvan et al,

1988), la adquisición de nueva información (DeLuca et al., 1994) y la atención (Stoquart-Elsankari et al., 2010; De Sonneville et al., 2002; Kujala et al., 1994).

La importancia de la VP en EM ha suscitado el interés por establecer la relación entre los déficits de velocidad y otras variables clínicas como, por ejemplo, el nivel de discapacidad a nivel neurológico, la forma clínica de la enfermedad, los años de evolución o la presencia de síntomas neuropsiquiátricos. Entre estos últimos cabe destacar la importancia de la depresión. Por un lado, destaca su elevada prevalencia ya que entre el 27 y el 54% de los pacientes con EM presentan síntomas depresivos (McGuigan, y Hutchinson, 2006; Nocentini, 2006), siendo estos porcentajes relativamente elevados en comparación con poblaciones con enfermedades crónicas y neurológicas con similar incapacidad física (Minden y Schiffer, 1990; Schiffer y Babigian, 1984). En segundo lugar, la depresión repercute sobre la calidad de vida de los pacientes con EM (Wang et al., 2000), propiciando el absentismo laboral (Vickrey et al., 1995) y reduciendo la adherencia al tratamiento (Mohr et al., 1997).

Considerando por un lado la centralidad de los déficits de velocidad en el perfil neuropsicológico de los pacientes con EM y, por el otro, la prevalencia de los síntomas depresivos, se deduce la importancia de determinar el grado en que los síntomas depresivos podrían modular las alteraciones de velocidad. A pesar de que la existencia de una relación entre VP y depresión haya sido ampliamente documentada en la población general y en otras poblaciones clínicas (Hartlage et al., 1993; Tsourtos et al., 2002; Gualtieri et al., 2006), en EM esta cuestión permanece todavía abierta principalmente por dos cuestiones fundamentales.

La primera está relacionada con la metodología empleada para estudiar la relación entre VP y depresión. La práctica más común ha sido controlar el posible efecto de la depresión mediante métodos estadísticos (Arnett et al., 1999a). Los resultados son unánimes y apuntan a que la disminución de la VP en EM es independiente de la presencia de síntomas depresivos. Sin embargo, la literatura sobre depresión en la población general y en otras poblaciones clínicas sugiere que el empleo de las puntuaciones en los cuestionarios de depresión como una covariable es mínimamente eficaz en la detección de la relación entre deterioro cognitivo y depresión (Arnett et al., 1999a; 1999b). De hecho, la relación entre síntomas depresivos y capacidad cognitiva

no es lineal y probablemente la gravedad de los síntomas depresivos tiene que alcanzar cierto umbral para que la disfunción cognitiva se haga evidente (Hartlage et al., 1993). Así, las diferencias observadas entre los pacientes con EM y los controles sanos en los estudios anteriores podrían ser debidos a un control ineficaz de los síntomas depresivos. Además, el empleo de la covarianza no permite determinar si el estado de ánimo deprimido se asocia a una reducción adicional de la VP, ulterior a la causada por la EM en sí.

La segunda cuestión hace referencia a las limitaciones de los instrumentos habitualmente empleados para la evaluación de la VP. La falta de precisión temporal y de especificidad de los tests neuropsicológicos clásicos no ha permitido determinar si la disminución de la velocidad en esta población clínica constituye un déficit de carácter global o si, por el contrario, las diferentes etapas del procesamiento de la información entre la aparición de un estímulo y la emisión de una respuesta (sensorial, motora o que implica procesos cognitivos de más alto nivel) pueden verse ralentizadas de forma diferencial. Además, la interpretación de las puntuaciones en los tests neuropsicológicos no permite encontrar disociaciones entre los diferentes procesos cognitivos implicados en su ejecución. En este contexto, se ha propuesto el empleo de métodos de evaluación alternativos, como es el caso de las medidas de tiempos de reacción (TR). Como comentaremos en las secciones sucesivas, la introducción de los paradigmas de TR ha permitido un importante avance en el conocimiento de la naturaleza de los problemas de lentitud que caracterizan esta población clínica (Kujala et al., 1994; Reicker et al., 2007). Sin embargo, raramente las tareas de TR se incluyen en los protocolos de evaluación a nivel clínico, principalmente por la falta de datos normativos que permitan la interpretación de los resultados obtenidos por los pacientes.

En el presente trabajo de investigación se tratará de dar respuesta a estas dos cuestiones derivadas de los resultados obtenidos en los estudios previos. Por un lado, y dada las evidencias sobre una posible relación entre VP y depresión en otras poblaciones clínicas, cabe preguntarse cuál es la relativa contribución de la enfermedad y de la depresión en determinar los déficit de velocidad que caracterizan los pacientes con EM. Por otro lado, interesa conocer cuáles son las fases del procesamiento de la información que están ralentizadas en los pacientes con EM con y sin síntomas depresivos. Para la práctica clínica, el tener más conocimientos sobre el origen y la naturaleza de una de las

principales alteraciones cognitivas de la enfermedad permitiría a los profesionales hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad y establecer las estrategias terapéuticas y de orientación necesarias para un tratamiento global a largo plazo, encaminadas a paliar las posibles interferencias que dichas alteraciones provocan en el estado emocional, social y laboral, mejorando así la calidad de vida, tanto de pacientes como de familiares involucrados en esta patología. En última estancia los resultados del presente trabajo pretenden esclarecer la utilidad de las medidas de tiempos de reacción en la evaluación clínica de los déficits de VP.

En las siguientes páginas y tras una descripción de la EM en cuanto a su historia, etiología y manifestaciones neurológicas (Capítulo 2), se presentará un breve resumen de los resultados de los estudios que abordan esta enfermedad desde el punto de vista neuropsicológico (Capítulo 3). El trabajo se centrará posteriormente en una revisión de las principales investigaciones sobre el tema de la disminución de la VP en EM, intentando resumir cuál es el estado actual del conocimiento sobre la relación entre VP y depresión, y sobre los componentes específicos del procesamiento de la información que se ven lentificados en los pacientes con EM (Capítulo 4). Tras un apartado en el que se recoge el planteamiento del problema de estudio, enmarcándolo en el momento actual de las investigaciones sobre EM (Capítulo 5), se introducirá el trabajo empírico, dividido en tres experimentos (Capítulos 6, 7 y 8). En cada uno de ellos, se presentarán en detalle los aspectos metodológicos y los resultados obtenidos, para finalizar con la discusión e interpretación de los mismos, poniéndolos en relación con los objetivos del estudio y con las aportaciones realizadas por otros autores. Por último, la sección de conclusiones tratará de resumir los principales hallazgos del presente trabajo en relación a las hipótesis de partida planteadas (Capítulo 9).

2. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CARACTERÍSTICAS GENERALES

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

2.1. Etiología

La etiología de la EM es desconocida, sin embargo se considera que es una enfermedad mediada por factores inmunes que se presenta en personas genéticamente susceptibles (Noseworthy et al., 2000; Lutton et al., 2004), con implicación de factores ambientales. La evidencia de que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la EM se basa en el mayor riesgo de afectación de varios miembros de una misma familia (Sadovnick et al., 1988), la mayor concordancia en gemelos monocigóticos que dicigóticos (Ebers et al., 1986; Sadovnick et al., 1993; Sadovnick, 2002) y la resistencia a la enfermedad que muestran diferentes grupos raciales (Caminero y Hernández, 1995; Granieri, 1996).

Numerosos estudios de genética molecular han perseguido el objetivo de identificar el gen responsable de la predisposición genética a padecer la EM. Los genes del sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*) han sido confirmados en repetidas ocasiones como marcadores genéticos de esta predisposición (Hauser et al., 1989; Haegert et al., 1993; Allen et al., 1994; Coraddu et al., 1998; Uría, 2000; Keegan y Noseworthy et al., 2002). El sistema HLA es un sistema genético complejo, formado por una agrupación de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Los productos de los genes HLA son antígenos glicoproteicos que se encuentran en las membranas de las células y determinan la especificidad del reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T. En general, se asume que la contribución de los genes del sistema HLA a la susceptibilidad de padecer EM es sólo parcial, pues la presencia de estos genes no es suficiente ni indispensable para padecer EM (Oksenberg y Hauser 1997; Compston et

al., 1998; Haines et al., 1998). Un factor que puede estar mediando en la relación entre el sistema HLA y la EM es el curso crónico de la enfermedad (Madigand et al., 1982; Meyer-Rienecker et al., 1982; Olerup et al., 1989).

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

Diferentes estudios han investigado la relación entre infección y EM. Hasta la fecha algunas bacterias y virus se han asociado a la EM (Steiner et al., 2001). Recientemente, se han dado a conocer resultados de estudios con la bacteria *Chlamydia pneumoniae* y el virus 6 del herpes humano (HHV-6), pese a que todavía no existe acuerdo sobre cuál es su contribución al desarrollo de la enfermedad (Swanborg et al., 2003). En resumen respecto de la relación entre los factores genéticos y ambientales, existe relativo acuerdo en afirmar que los factores genéticos tienen una mayor importancia en el desarrollo de la enfermedad en comparación con los ambientales (Poser, 1994; Noseworthy et al., 2000; Lutton et al., 2004).

2.2. Patogenia

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de infiltrados focales de linfocitos T y macrófagos que conducen a la desmielinización, a lesión axonal de grado variable y a la pérdida de función neurológica (Prineas y Raine, 1976; Prineas, 1975; Adams et al., 1989; Luchinetti et al., 1996). En concreto, el proceso patogénico se ha descrito como una rotura temporal inespecífica de la barrera hematoencefálica asociada a la inflamación, en la que la mielina aparece como el objetivo primario de la reacción autoinmune (McDonald, 1994). El infiltrado

inflamatorio está compuesto principalmente de macrófagos, microglía, células T y B, que unido a la intensa reacción de los astrocitos conduce a la aparición de la placa (Brück et al., 2002). Sin embargo, el mecanismo preciso por el que se produce la destrucción de la mielina no se conoce. Las placas pueden aparecer distribuidas por todo el SNC, aunque frecuentemente se localizan en la zona periventricular. Otras zonas que se han identificado como preferentes y que provocan una clínica evidente son el nervio óptico, el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal (Trapp et al., 1998). El tamaño de las lesiones puede variar, aunque en general no son mayores de 2 centímetros. Aunque los mecanismos inflamatorios descritos parecen ser un aspecto importante que contribuye al daño tisular en la EM, no está claro si es un evento primario o secundario en la formación de la lesión. De hecho, existe evidencia que apoya tanto que la reacción inflamatoria es un prerrequisito para la desmielinización como que la reacción inflamatoria puede ocurrir independientemente de la desmielinización, teniendo en este caso un papel reparador de la inflamación (remielinización) de las lesiones en EM.

2.3. Epidemiología

La prevalencia de la EM varía considerablemente en las diferentes áreas geográficas del mundo (Kurtzke, 1975), explicándose estas variaciones tanto por causas ambientales como genéticas, de forma que la prevalencia aumentaría conforme nos alejamos del Ecuador. Las zonas de alto riesgo presentarían tasas superiores a 30 casos por 100.000 habitantes, y abarcarían a Norteamérica, Centro y Norte de Europa, así como el Sur de Australia y Nueva Zelanda. Las zonas de prevalencia intermedia (de 5 a 30 casos por 100.000 habitantes) englobarían a Europa Mediterránea, Sur de Estados Unidos y Norte de Australia y Nueva Zelanda. Los países asiáticos, África y Latinoamérica serían zonas de bajo riesgo, con prevalencias inferiores a 5 casos por 100.000 habitantes. España se presenta como una zona de prevalencia intermedia, aunque las últimas investigaciones realizadas obtienen prevalencias más altas llegando a cifras entre 40 y 60 casos por cada 100.000 habitantes (Mallada, 1999). Más recientemente, Pugliatti et al. (2002), hacen un intento por redefinir el patrón de la distribución geográfica en la EM, y discuten la relación prevalencia-latitud postulada en estudios previos. La distribución geográfica de EM estaría más determinada por la distinta susceptibilidad racial que por la latitud.

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

2.4. Características clínicas

La presentación clínica en la EM es altamente variable debido a la amplia distribución y extensión de lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca del cerebro, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. Los síntomas más comunes son debilidad de las extremidades, síntomas sensitivos, neuritis óptica, diplopía y síntomas vestibulares. Todos estos síntomas, descritos a continuación, se evidencian durante la exploración neurológica de los pacientes (Miller, 1990). Los trastornos sensitivos son indicativos de la desmielinización de los cordones posteriores de la médula y se manifiestan en forma de parestesias e hipoestusias en las extremidades. Son los trastornos más comunes en las fases iniciales de la enfermedad afectando hasta un 55% de sujetos, y entre un 50-70% de los pacientes a lo largo de la enfermedad. Los trastornos motores incluyen déficits de fuerza en las extremidades que puede manifestarse como monoparesia, hemiparesia, paraparesia o tetraparesia. Los trastornos cerebelosos ocasionados por lesiones cerebelosas, incluyen temblor intencional, disartria, dismetría de las extremidades y ataxia de la marcha. Las lesiones en el tronco encefálico pueden provocar vértigo (Keegan y Noseworthy, 2002). Son poco frecuentes al inicio de la enfermedad. Los trastornos visuales son frecuentes al inicio de la enfermedad, pueden ser puramente visuales u oculomotores o la combinación de ambos. La inflamación, degeneración o desmielinización del nervio óptico produce la neuritis óptica, la cual produce pérdida de agudeza visual durante horas o días, que se acompaña de dolor al realizar movimientos oculares (Söderström, 2001). La diplopía es otra de las alteraciones visuales que pueden aparecer en la EM, consiste en la visión doble en la mirada horizontal o vertical y se

produce por lesiones en el tronco encefálico (Keegan y Noseworthy, 2002). Los trastornos esfinterianos son más comunes en las fases avanzadas de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes son urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, dificultad para iniciar la micción e incontinencia urinaria (Burguera-Hernández, 2000). También pueden presentarse trastornos de la sexualidad. Los pacientes con EM pueden tener una mayor proporción de problemas sexuales que pacientes con otras enfermedades crónicas (Zorzon et al., 1999), debido a la aparición de lesiones desmielinizantes que provoquen insensibilidad o parestesias en los genitales, disfunción eréctil en el varón y pérdida de lubricación vaginal en las mujeres. Otros síntomas no sexuales (fatiga, espasticidad, alteraciones esfinterianas, alteraciones emocionales o psicosociales) pueden afectar a la satisfacción y respuesta sexual del paciente (Foley et al., 2001). La fatiga es uno de los síntomas más comunes referidos por los pacientes con EM. Un 70-90% de los pacientes con EM refieren fatiga durante el curso de su enfermedad (Freal et al., 1984; Krupp et al., 1988).

En un elevado porcentaje de pacientes con EM se observa síntomas psicopatológicos, como depresión, ansiedad, irritabilidad, episodios psicóticos, euforia, y episodios de llanto y risa descontrolada (Beatty, 1993a; Mohr et al., 2001). Por último, se observa que entre el 40-60% de los afectados por EM presenta trastornos cognitivos, siendo los más frecuentes la alteración de la atención y de la memoria (Rao, 1995). La escala utilizada de forma general para la valoración clínica de los pacientes, es la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke (1983). Esta escala permite obtener una valoración cuantitativa de cada uno de los 8 sistemas funcionales propuestos (piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, intestinal, vesical, visual, mental, otros). Esta escala valora de 0 a 10 puntos el estado clínico del paciente, siendo el grado 0 el que representa una exploración neurológica normal en todos los sistemas funcionales y el grado 10 la muerte del paciente producida por la EM. Generalmente se considera que las puntuaciones comprendidas entre 0 y 3 hacen referencia a un grado de disfunción mínimo, donde ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. A partir de puntuaciones desde 3 hasta 5,0 el grado de disfunción abarcaría desde niveles moderados hasta niveles relativamente graves. Las puntuaciones de 5,0 hasta 9,5 se definen por las deficiencias en la deambulación.

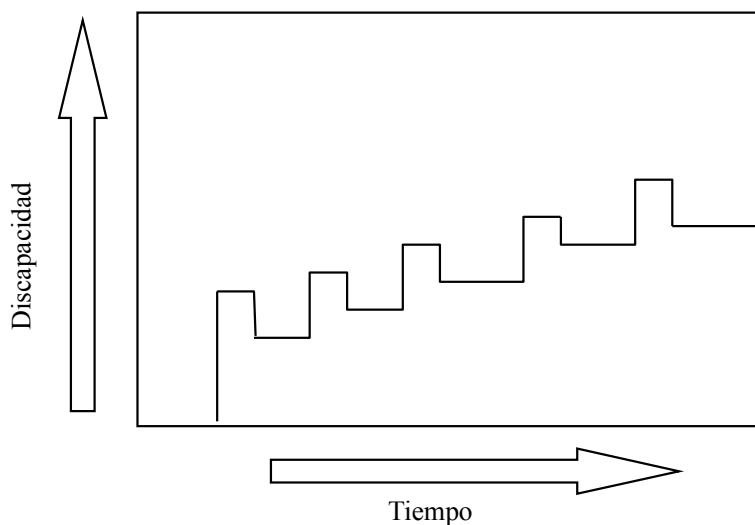
2.5. Formas clínicas

El curso clínico de la EM presenta un patrón altamente variable. Los pacientes pueden presentar periodos agudos de empeoramiento (brote, ataque, exacerbación) seguidos de remisiones, deterioro gradual y progresivo de las funciones neurológicas, o la combinación de ambos (Lublin y Reingold, 1996). Debido a esta variabilidad, hasta hace poco existía una falta de acuerdo en los términos usados en la descripción de las formas clínicas de la enfermedad o estudio de la misma. Por ello, en 1996 se lleva a cabo un estudio internacional de consenso sobre la definición y terminología usada para describir las diferentes formas y estados clínicos de la EM (Lublin y Reingold, 1996). El estudio propone los siguientes cursos clínicos (Figura 2.1.):

1) EM remitente recurrente (RR):

Es la forma clínica más común de la enfermedad, el 80% de los pacientes con EM presenta esta forma clínica (Brück et al., 2002). Se caracteriza por la presencia de brotes (aparición de síntomas neurológicos de más de 24 horas de duración) con una remisión posterior total o parcial de los déficits. En el caso de que la remisión de los síntomas sea parcial, se considera que paciente presenta secuelas. En los periodos interbrote no se objetiva progresión de la enfermedad (Lublin y Reingold, 1996; Figura 2.1.).

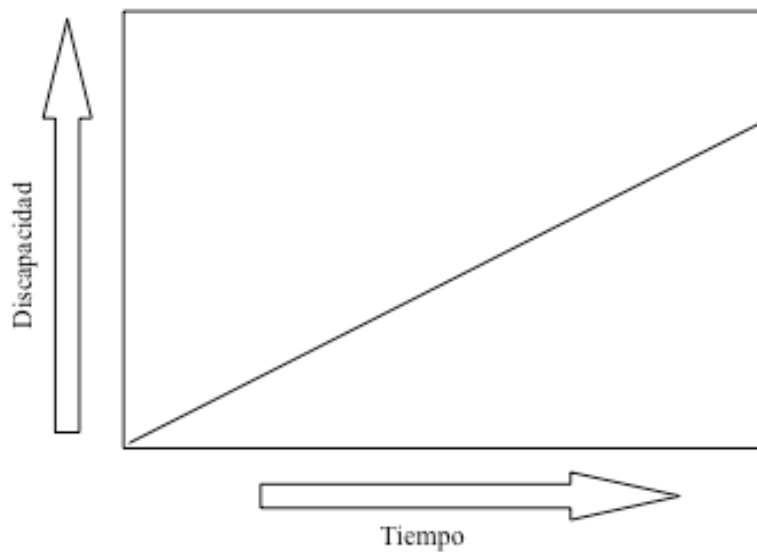
Figura 2.1. Evolución clínica de la EMRR



2) EM primariamente progresiva (PP):

La enfermedad cursa con una progresión de los síntomas desde el inicio, sin la evidencia de brotes clínicos. En algunos casos se objetiva un solo brote al inicio o en el transcurso de la enfermedad. Esta forma clínica tiene peor pronóstico y debuta más tarde en la vida de los sujetos (Thompson et al., 2000; Figura 2.2.).

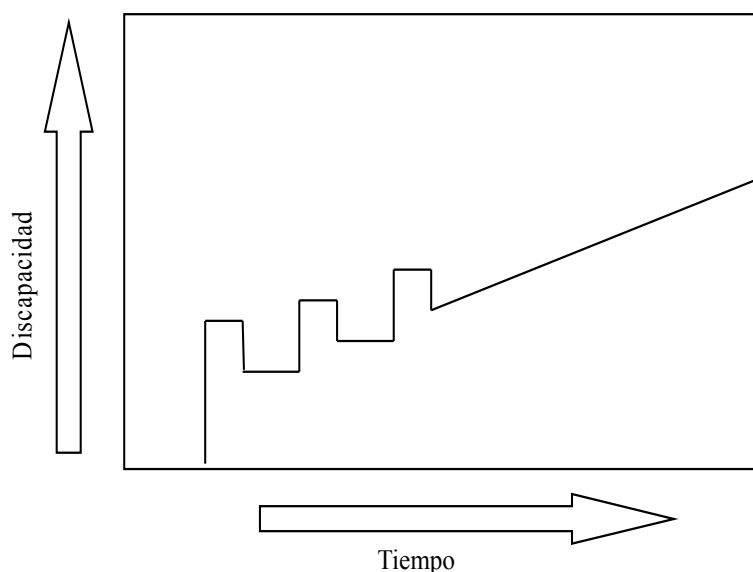
Figura 1.2. Evolución clínica de la EMPP



3) EM secundariamente progresivo (SP):

Se inicia con un curso remitente recurrente, seguido de una progresión de la sintomatología. Incluso en esta progresión, pueden presentar brotes y empeoramiento de los síntomas en el periodo interbrote (Figura 2.3.).

Figura 2.3. Evolución clínica de la EMSP



2.6. Evolución y pronóstico

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

Los estudios sobre historia natural de la enfermedad han proporcionado información pronóstica útil para el manejo de los pacientes así como para planificar los ensayos clínicos (Weinshenker et al., 1989; Weinshenker et al., 1991; Cottrell et al., 1999a; 1999b). El 10% de los pacientes seguirán bien después de 20 años, considerando que presentan un curso benigno de la enfermedad, mientras que el 7% aproximadamente, tendrán progresión secundaria (Weinshenker et al., 1989). Además, la mayoría de los pacientes alcanzan una puntuación en la EDSS de 6 puntos después de 15 años de

haberse realizado el diagnóstico. Un 10-15% requieren el uso de una silla de ruedas y un 20-25% pueden caminar por sí mismos (Weinshenker, 1995).

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

3. NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

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

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

Las alteraciones cognitivas en la EM más frecuentemente informadas consisten en problemas en atención, concentración y velocidad de procesamiento de la información, seguidos de los problemas en memoria, fluidez verbal y funciones ejecutivas. En menor medida, los procesos visoespaciales y visoperceptivos y el lenguaje. Se ha sugerido que este patrón de alteraciones cognitivas, diferente al de la enfermedad de Alzheimer, se

asemeja al descrito en la demencia subcortical, con la diferencia de que el substrato patológico en la EM no implica tanto sustancia gris subcortical de estructuras como el tálamo, los ganglios basales y núcleos del tronco encefálico, sino que está primariamente localizado en la sustancia blanca subcortical. La alteración cognitiva en la EM se explicaría por la desconexión entre amplias áreas asociativas corticales y entre estructuras corticales y subcorticales, como el tálamo y los ganglios basales, por causa de la desmielinización subcortical y la degeneración axonal (Comi et al., 1993; Comi et al., 2000). Esto daría lugar a un patrón de alteración cognitiva más global que el visto en las demencias subcorticales, en el cual todos los dominios neuropsicológicos parecen afectados por la enfermedad (Thornton y Raz, 1997; Wishart y Sharpe, 1997). Sin embargo, a pesar de la amplia y común afectación cognitiva, los déficits son habitualmente leves, aunque no por ello dejan de ser discapacitantes en algún grado. En este sentido, algunos autores han encontrado asociación entre los déficits cognitivos en la EM y la presencia de dificultades laborales, alteraciones en el funcionamiento social y en actividades de la vida diaria (Rao et al., 1991; Beatty, 1993b; Higginson et al., 2000; Schultheis et al., 2001). Además, los déficits cognitivos pueden estar presentes incluso en pacientes con una mínima discapacidad física y una corta duración de la enfermedad (Young et al., 1976; Olivares, 1996; Olivares et al., 2005).

3.1. Patrón de disfunción cognitiva en EM

Si bien es un hecho poco frecuente el debut de la EM en forma de deterioro cognitivo, se trata de un aspecto muy prevalente en la enfermedad, con cifras de prevalencia de alrededor del 50% y algo más bajas en los trabajos que recogen series poblacionales y no exclusivamente hospitalarias. Clásicamente, se relacionaba el deterioro cognitivo de la EM con enfermedad de larga evolución; hoy se sabe que ya está presente en fases precoces la alteración de la memoria de trabajo y del tiempo de reacción en pacientes con, incluso, formas monosintomáticas de la enfermedad (Pelosi et al., 1997). En 1995, Amato y colaboradores estudiaron los casos de pacientes de corta evolución y bajo nivel de discapacidad física, y observaron que estos enfermos presentaban alteración en la memoria verbal y en el razonamiento abstracto; por lo tanto, es imposible predecir el estado mental según el curso, duración o grado de discapacidad de la enfermedad.

El trastorno de la memoria es uno de los déficits más constantes, y es evidente en el 40-60% de los pacientes con EM (Rao et al., 1993). En general, los pacientes con formas progresivas de la enfermedad puntúan peor en los test de memoria, que aquellos con la forma remitente recurrente (Mahler, 1992). Sin embargo, otros estudios transversales han demostrado repetidamente que el trastorno de memoria no sigue una distribución clara en función del patrón evolutivo de la EM (Rao et al., 1989). Tampoco se ha hallado una relación significativa entre el grado de afectación de la memoria y la discapacidad física, la duración de la clínica de la EM, ni los niveles de depresión. Dentro de esta frecuente alteración neuropsicológica de la EM, no todas sus facetas se afectan por igual; así, se ven frecuentemente implicadas la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, mientras que otros aspectos como el conocimiento semántico, el almacenamiento y el aprendizaje implícito, entre otros, parecen estar preservados. Muchos autores opinan que el trastorno de la memoria en la EM deriva de una dificultad en ‘rescatar’ la información, más que de un déficit en el almacenamiento. Por el contrario, otros autores (De Luca et al., 1994) opinan que la afectación de la memoria verbal es consecuencia de la inadecuada adquisición o aprendizaje inicial. Asimismo, se ha comunicado (Coolidge et al., 1996) que el aprendizaje está significativamente más afectado en condiciones de interferencia, mientras que los mismos autores no encuentran diferencias bajo condiciones de no interferencia. La memoria de trabajo verbal parece ser más susceptible en EM que la memoria de trabajo visuoespacial (Ruchkin et al., 1994; Rao et al., 1993).

Algunos estudios (Ron et al., 1991) demuestran que los pacientes con EM pueden tener afectadas la atención visual y auditiva, circunstancia que se manifiesta en la dificultad para realizar test complejos, e incluso algunos autores postulan que las dificultades de memoria podrían ser secundarias a disfunción atencional. La relación entre el grado de atrofia del cuerpo caloso y los resultados en tareas que requieren atención sostenida, así como en la rapidez de resolución de problemas, suscita la posibilidad de que estas funciones dependan de la precisión de las conexiones interhemisféricas, las cuales pueden estar interrumpidas por la desmielinización del cuerpo caloso.

El funcionamiento correcto de las funciones ejecutivas conlleva la conjunción de otros aspectos como son el razonamiento abstracto y conceptual, y se establece la hipótesis según la cual estos se alterarían cuando las conexiones entre los lóbulos frontales y las estructuras subcorticales se interrumpen. Los pacientes con EM, en concreto aquellos con formas progresivas de la enfermedad, puntúan peor que los controles en los test de formación de conceptos abstractos, y que los pacientes con la forma remitente recurrente (Mahler, 1992). Ello se refleja en las dificultades que los pacientes con EM muestran en la resolución de problemas (Beatty y Monson, 1996).

De la misma forma, otras facetas afectadas en pacientes con EM son la integración visuoespacial, así como la capacidad de análisis y de síntesis. Por el contrario, suele ser una constante en estos pacientes la relativa preservación del lenguaje, tanto la repetición y fluencia, como la comprensión del mismo.

3.2. Relación entre rendimiento cognitivo y variables clínicas

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

En relación con el curso de la enfermedad, tal como hemos señalado, algunos estudios han descrito un menor grado de deterioro cognitivo en los pacientes con curso RR en comparación con las formas progresivas (SP y PP conjuntamente) (Rao et al., 1987; Van den Burg et al., 1987; Beatty et al., 1989; Filippi et al., 1994; Kujala et al., 1995; Archibald y Fisk, 2000; De Sonneville et al., 2002), aunque no todos los estudios apoyan esta conclusión (Rao et al., 1991; Amato et al., 1995; Fraser y Stark, 2003). A partir de los estudios publicados que comparan el rendimiento cognitivo entre las formas RR y las CP, podemos concluir que las funciones en las que se ha observado un mayor efecto del curso son las ejecutivas (Rao et al., 1987; Arnett et al., 1997), atención y velocidad de procesamiento de la información (De Sonneville et al., 2002; Denney et al., 2004; 2005) y aprendizaje y memoria con material verbal y visuoespacial (Archibald y Fisk, 2000; Gaudino et al., 2001). Recientemente, en un estudio con 234 pacientes con EM comparan tres cursos diferentes de la enfermedad (RR, SP y PP) y una muestra de

controles sanos en el rendimiento en la BRB-N (Huijbregts et al., 2004). Los autores encuentran déficits cognitivos en los tres tipos de pacientes con EM en comparación con los controles, siendo más severos en SP seguidos de PP y por último pacientes RR. Los EMRR se diferenciaron de los controles en tres de 5 tareas de la BRB-N (SDMT, 10/36 SRT y tarea de fluidez verbal semántica), mientras que los otros dos subgrupos de pacientes se diferenciaron de los controles en las 5 tareas. Las diferencias entre los tres grupos de pacientes se mantuvieron después de controlar las diferencias en edad pero desaparecieron en el SDMT y PASAT cuando se controló el efecto de la puntuación en la escala de disfunción física (EDSS). En otro estudio reciente se encuentran resultados similares en tres grupos de pacientes según el curso (RR, SP y PP) (Kraus et al., 2005).

La escala EDSS ha sido la medida más utilizada para medir la disfunción neurológica de los pacientes con EM. Algunos estudios han informado de débiles correlaciones entre las puntuaciones en la EDSS y el deterioro cognitivo (Beatty et al., 1989; Rao et al., 1991; Grigsby et al., 1994; Arnett et al., 1997; Amato et al., 2001; De Sonneville et al., 2002). Sin embargo, la mayoría de los estudios no han hallado tales correlaciones (Peysers et al., 1980; Rao et al., 1987; Beatty et al., 1988; Rao et al., 1989; DeLuca et al., 1998; Denney et al., 2005).

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

La mayoría de los estudios que analizan la relación entre el rendimiento cognitivo y la duración de la enfermedad no han encontrado correlaciones significativas (Rao et al., 1984; Medaer et al., 1984; Rao et al., 1987; Beatty et al., 1988; Rao et al., 1991; Gaudino et al., 2001), aunque algunos autores las encuentran con funciones específicas como

memoria (Thornton y Raz, 1997) o velocidad de procesamiento de la información (De Sonneville et al., 2002; Janculjak et al., 2002). Concretamente, Thornton y Raz (1997), revisan 36 trabajos que estudian el rendimiento en memoria en pacientes con EM en comparación con controles normales y encuentran correlaciones significativas entre curso de la enfermedad, duración de la enfermedad, discapacidad neurológica y rendimiento en memoria.

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

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

4. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN EM

4.1. Disminución de la velocidad de procesamiento en EM: la alteración “omnipresente”

En los últimos años, la investigación sobre deterioro cognitivo en EM ha centrado de manera importante su atención en el estudio de variables como la VP. Diferentes estudios han ilustrado el impacto negativo que la enfermedad tiene sobre este particular dominio del funcionamiento cognitivo. La disminución de la VP en EM ha sido demostrada con una variedad de instrumentos de evaluación, incluyendo el PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test; Snyder et al., 2001; Demaree et al., 1999; Kujala et al., 1994; Litvan et al., 1988), el SDMT (Symbol Digit Modality Test; Forn et al., 2008; Lengerfelder et al., 2006; Ryan et al., 1996; Beatty et al., 1988), el Índice de Velocidad de Procesamiento de la batería WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale; Drew et al., 2009; De Luca et al., 2004), el test de Stroop (Macniven et al., 2008; Denney et al., 2008; Denney et al., 2005), la Torre de Londres (Denney et al., 2008; Denney et al., 2005), el TMT (Trail Making Test; Stoquart-Elsankari et al., 2010), la Tarea de Sternberg (Archibald y Fisk, 2000; Rao et al., 1989; Litvan et al., 1988) y otras tareas de Tiempos de Reacción tanto Simple como de Elección (TRS, TRE; Stoquart-Elsankari et al., 2010; Reicker et al., 2007; De Sonneville et al., 2002; Kail, 1998).

La mayoría de los resultados de estos estudios convergen en indicar que la lentitud en el procesamiento de la información es la principal alteración cognitiva que presentan los pacientes con EM (Forn et al., 2008; Macniven et al., 2008; De Luca et al., 2004). Los argumentos a favor de la “primacía” de la VP se apoyan no solo en la consistencia de los resultados de los estudios que han empleado una variedad de test neuropsicológicos, sino también en la aparición de síntomas de lentitud cognitiva en las primeras fases del curso de la enfermedad (Bergendal et al., 2007; Bodling et al., 2009; DeLuca et al., 2004; Schulz et al., 2006; Archibald y Fisk, 2000; Grigsby et al., 1994) y en la relevancia que la disminución de la VP tiene como factor de predicción de la aparición de alteraciones cognitivas futuras (Bergendal et al., 2007).

A pesar de la congruencia de los resultados de la mayoría de los estudios sobre la presencia de una disminución de la VP en pacientes con EM, existen datos discrepantes. Por ejemplo, Litvan y colaboradores (1988) encontraron diferencias entre pacientes y grupo control en las puntuaciones del PASAT (versiones más rápidas) pero no en la Tarea de Stenberg. La disminución de la VP tampoco se confirmó en el estudio de Jennekens-Schinkel et al. (1988) en el que se emplearon tareas de TR y en el de Santiago et al. (2007) con el test de Stroop. Pese a ello y considerando los estudios en su conjunto, podría indicarse que existe consenso general acerca de la disminución de la VP en pacientes con EM.

El énfasis sobre la primacía de la VP en EM está estrictamente relacionado con los hallazgos de las investigaciones en el ámbito del envejecimiento cognitivo normal (Salthouse, 1993;Kail, 1998). De hecho, los investigadores en EM frecuentemente han comentado las similitudes entre el perfil del deterioro en EM y el observado en el envejecimiento normal, sobre todo en el contexto de la VP (Reicker et al., 2007;DeLuca et al., 2004; Denney et al., 2004;Kail, 1997, 1998).

Dicha lentitud es frecuentemente atribuida a cambios en el “ruido” neural que se verifican en el sistema nervioso (Welford, 1956). Los teóricos asumen que la transmisión de la información en el sistema nervioso se verifica con diferentes grados de fidelidad y en un contexto de ruido neural. Según la hipótesis del ruido neural, la disminución de la VP asociada al envejecimiento podría reflejar una disminución de la señal neural, un aumento del ruido de fondo o una combinación de ambos factores. Así, los cambios neurales asociados a la EM podrían provocar un desequilibrio en la relación señal-ruido que es central en la hipótesis del ruido neural. En consecuencia, la lentitud que presentan los pacientes con EM comparados con los controles es equiparable a la que existe entre jóvenes y mayores, siendo los pacientes con EM y las personas mayores los individuos con un mayor ruido neural frente a los sujetos controles y a las personas jóvenes (con menor ruido neural).

Es probable que la naturaleza de la neuropatología de esta enfermedad esté en la base de la vulnerabilidad de la VP (Herndon, 2003). En los adultos sanos, la mayoría de los axones en el sistema nervioso central están aislados con mielina, una cubierta protectora

que ayuda a que las señales eléctricas viajen rápidamente a lo largo de los axones. En la EM, la mielina se daña por un proceso llamado desmielinización, dando lugar a lesiones que, en la mayoría de los casos, se distribuyen a lo largo de la sustancia blanca del sistema nervioso central. Como resultado de la desmielinización, una de las consecuencias más directas y ampliamente informada de la ralentización en la conductividad neural es la disminución de la velocidad de procesamiento de la información (Brassington y Marsh, 1998; DeLuca et al., 2004; Denney et al., 2004; Hoffmann et al., 2007; Kail, 1998; Legenfelder et al., 2006; Schulz et al., 2006). Las redes neurales tanto en las estructuras corticales como en las subcorticales del cerebro se encargan de conectar funcionalmente diversas regiones del cerebro, incluyendo las áreas involucradas en funciones cognitivas como la atención, memoria, fluidez verbal, actividad viso-espacial y viso-motor y la función ejecutiva. Como consecuencia, cualquiera de estos procesos cognitivo puede verse afectado por la ralentización (Kujala et al., 1994, 1995; Rao et al., 1991; Ruchkin et al., 1994; Thorton y Raz, 1997; Brassington y Marsh, 1998; Zakzanis, 2000; DeLuca et al., 1994; Grigsby et al., 1994; Rao, et al, 1993; Coolidge et al., 1996). Sin embargo, hay procesos cognitivos como por ejemplo la atención que, por ser sustentados por circuitos neurales complejos, son particularmente vulnerables al impacto de la desmielinización (De Sonnevile et al., 2002).

A medida que va enfermedad avanza y el curso de la enfermedad desarrolla en la fase progresiva (lo que ocurre en el 80% de los pacientes con EMRR), el incremento generalizado en el número y en el tamaño de las lesiones tiene como resultado la alteración de las propiedades axonales (e.g. la degeneración axonal), lo que bloquea la conductividad neuronal y la comunicación (Charcot, 1877; Swirsky-Sacchetti et al., 1992; Mammi et al., 1996). Este incremento del daño cerebral lleva a la aparición de déficit de VP significativamente elevados y a alteraciones cognitivas ya no por ralentización sino por desconexión (De Luca et al., 2004).

4.1.1. Velocidad de procesamiento y subtipos de Esclerosis Múltiple

La mayoría de las investigaciones sobre VP en EM han incluido muestras constituidas por pacientes que presentan diferentes subtipos de enfermedad. Sin embargo, recientemente se ha señalado la inadecuación de mezclar pacientes que se encuentran en

diferentes momentos de evolución de la enfermedad y presentan grados de disfunción neurológica variados (Zakzanis, 2000; Denney et al., 2005). Como consecuencia, es posible que los resultados de los estudios que indican la existencia de una disminución de la VP en EM carezcan de especificidad ya que atribuyen un déficit a un grupo muy heterogéneo de pacientes. La importancia de distinguir entre los subtipos clínicos de la enfermedad se ha considerado en un número muy limitado de estudios. La práctica más común ha sido comparar pacientes con EMRR y con curso progresivo, incluyendo en este último grupo la combinación de pacientes con EMPP y EMSP. El hallazgo habitual ha sido que los pacientes con EM progresiva crónica presentan alteraciones de las funciones ejecutivas (Heaton et al., 1985; Rao et al., 1987), de la memoria (Beatty et al., 1988; Rao et al., 1984) y de la VP (De Sonneville et al., 2002) más pronunciadas que los pacientes con EMRR. Sin embargo, en lugar de constituir una categoría uniforme, la fase crónica progresiva de la enfermedad combina los pacientes con enfermedad progresiva primaria y secundaria progresiva. Estos grupos se diferencian no sólo en el curso de su enfermedad, sino también en la anatomía patológica y en los hallazgos en resonancia magnética (Comi et al., 1995; Foong et al., 2000; Revesz et al., 1994). En los pocos casos en los que pacientes con EMPP y EMSP se han distinguido, algunos investigadores han reportado un mayor deterioro cognitivo en los pacientes con EMSP (Comi et al., 1995; Gaudino et al., 2001; Huijbregts et al., 2004; Denney et al., 2005); otros no han encontrado diferencias entre estas dos formas de EM progresiva (De Sonneville et al., 2002; Foong et al., 2000). Al considerar la diferencia entre pacientes con EMRR y con EMSP, los estudios concuerdan en considerar que los primeros son más rápidos que los segundos (Archibald y Fisk, 2000; De Sonneville et al., 2002; Denney et al., 2004). Como ya se ha mencionado anteriormente, existe una clara progresión patológica entre los pacientes con fenotipo RR y pacientes con EM crónica progresiva. Como consecuencia, los pacientes con EMSP presentan una mayor alteración cerebral relacionada con un mayor déficit cognitivo y que, por lo tanto, la progresión de la enfermedad (entendida como años de evolución) desempeña un papel importante en la naturaleza de las alteraciones cognitivas de la EM. Al contrario, los dos estudios que consideran pacientes con EMRR y EMPP, apuntan en dos direcciones diferentes. Por un lado, Denney et al., (2004) sostienen que la disminución de la VP es más pronunciada en pacientes con EMPP; al contrario, De Sonneville et al. (2000)

encuentran que los pacientes con EMRR son más lentos que los controles pero más rápidos que ambos grupos de pacientes con curso progresivo de la enfermedad.

4.2. La relación entre velocidad de procesamiento de la información y otros procesos cognitivos

La “primacía” de la VP en EM de la que se ha hablado en el apartado anterior deriva también de la relación existente entre ésta y los demás procesos cognitivos. Una de las principales explicaciones de las alteraciones cognitivas de los pacientes con EM es la que supone que la lentitud en el procesamiento de la información es el mecanismo que está en la base de dichos déficits (De Luca, et al., 2004). El modelo *Relative Consequence* sugiere que la ralentización de los pacientes con EM afecta a su capacidad para realizar otras tareas cognitivas, como la memoria de trabajo (Grigsby et al., 1994; D’Esposito et al., 1996; Demaree et al., 1999; Archibald y Fisk, 2000), la memoria a largo plazo (Litvan et al., 1988) o la adquisición de nueva información (DeLuca et al., 1994). Así, la mala ejecución de los pacientes en las tareas cognitivas podría ser erróneamente interpretada si no se considerara la influencia que ejerce la VP. De hecho, numerosos estudios han demostrado que, cuando los problemas de velocidad se aíslan de otras medidas cognitivas, las diferencias entre pacientes y controles disminuyen significativamente, o desaparecen (Bodling et al., 2008; Denney et al., 2005; Denney y Lynch, 2009; Denney et al., 2004; Macniven et al., 2008; Vitkovitch et al., 2002).

Pero ¿cómo puede la velocidad de procesamiento afectar a otros procesos cognitivos en EM? Salthouse (1996) escribe “la velocidad a la que un individuo ejecuta una actividad cognitiva no es simplemente una función de los procesos requeridos en esa actividad sino también un reflejo de su habilidad para llevar a cabo múltiples y diferentes tipos de operaciones de procesamiento” (p. 404). Para el autor, al menos dos mecanismos diferentes podrían ser responsables de la relación entre velocidad y cognición: (1) el mecanismo del Tiempo Limitado y (2) el mecanismo de la Simultaneidad. Según el mecanismo del Tiempo Limitado, la lentitud en la ejecución de operaciones de procesamiento significa que en una determinada cantidad de tiempo la cantidad de procesamiento que puede ser completado es menor. La idea principal que está en la base del mecanismo del Tiempo Limitado es que “las operaciones necesarias no pueden ser completadas si el procesamiento es lento” (p. 406). De forma específica, el tiempo

necesario para realizar operaciones sucesivas está significativamente reducido si se dedica una amplia porción del tiempo disponible para ejecutar las primeras operaciones de la tarea. En segundo lugar, el mecanismo de la Simultaneidad se refiere a la noción según la cual el resultado del procesamiento inicial podría no seguir disponible en el momento en el que se completa el procesamiento posterior. Así, si el ritmo de ejecución de las operaciones es lento la información se ve empobrecida y degradada cuando el procesamiento de información simultánea es completado. En la literatura sobre envejecimiento normal, se ha sugerido que estos dos mecanismos son responsables de la relación entre velocidad y calidad y/o exactitud de operaciones de más alto nivel (Salthouse, 1996).

Como alternativa, las alteraciones cognitivas en EM se pueden explicar a través del modelo *Independent Consequence* (DeLuca et al., 2004), el cual sugiere que los déficits cognitivos son independientes de la disminución de la VP. Los investigadores consideran que “el particular patrón de alteraciones cognitivas sería determinado por factores individuales como la localización de la lesión en el cerebro o quizás la depresión” (p.558). Dicha idea fue sugerida por un estudio de Landro et al. (2004). Los investigadores administraron a los participantes tareas de VP y memoria de trabajo, además de medidas de depresión. Encontraron que la depresión podía explicar la disminución de la VP pero no los déficits de memoria de trabajo. Sin embargo, es importante subrayar que para la evaluación de la memoria de trabajo se empleó el test PASAT que tiene un significativo componente de VP. Aunque no todos los estudios han encontrado una relación de independencia entre la ejecución en tareas de memoria de trabajo y las medidas de depresión (Arnett et al., 1999a), el estudio de Landro y colaboradores demuestra que memoria de trabajo y VP no son constructos relacionados entre sí, lo que concuerda con el modelo *Independent Consequence*.

4.2.1. Memoria de trabajo

Numerosos estudios han observado alteraciones de la memoria de trabajo en pacientes con EM (D’Esposito et al., 1996; Diamond et al., 1997; Foong et al., 1999; Lengenfelder et al., 2003; Ruchkin et al., 1994; Wishart y Sharpe, 1997). Sin embargo, la verdadera naturaleza de los déficits de memoria de trabajo permanece sin explicar, en parte porque la memoria de trabajo es un constructo multifacético que implica mecanismos altamente

interrelacionados pero dissociables. Por ejemplo, según Baddeley (2000) desde un punto de vista conceptual se pueden distinguir en la memoria de trabajo dos niveles de procesamiento: mantenimiento y manipulación. Específicamente, los dos “sistemas esclavos”, el bucle articulario y la agenda visoespacial, median el mantenimiento de la información verbal y visual, respectivamente; el ejecutivo central se encarga de la manipulación de la información. Mientras que algunos autores han propuesto que el problema de los pacientes con EM está asociado a los “sistemas esclavos” de la memoria de trabajo (Litvan et al., 1988; Rao et al., 1993; Ruchkin et al., 1994), otros han concluido que la principal dificultad se sitúa en el nivel del ejecutivo central (D’Esposito et al., 1996; Diamond et al., 1997). Independientemente de cuál sea el sistema conceptual responsable de la ejecución deficitaria de los pacientes, otra variable mediadora (o de confusión) que puede influenciar la capacidad de memoria de trabajo es la VP (Salthouse, 1996).

La mayoría de los test neuropsicológicos que miden memoria de trabajo requieren también un procesamiento rápido de la información para su correcta realización. La implicación simultánea de estos dos mecanismos cognitivos ha llevado tanto a clínicos como a investigadores a emplear las mismas medidas neuropsicológicas para evaluar memoria de trabajo o VP (o ambos procesos). Por ejemplo, el PASAT ha sido utilizado por algunos como un test de memoria de trabajo en poblaciones clínicas tales como la EM (por ejemplo, Diamond et al., 1997). Sin embargo, otros investigadores han considerado el mismo test como una medida de VP (Litvan et al., 1988; Snyder et al., 2001). Este problema en la evaluación de la memoria de trabajo ha dificultado el trabajo de determinar si los individuos con EM presentan problemas de memoria de trabajo, de velocidad o de ambos procesos.

Más recientemente, se han desarrollado estudios en los que el esfuerzo por clarificar la compleja relación entre VP y memoria de trabajo ha puesto de manifiesto que la velocidad es el problema fundamental en los pacientes con EM. Por ejemplo, Forn et al. (2008) se plantearon el objetivo de examinar qué procesos cognitivos implicados en el rendimiento del PASAT fueron los responsables de la pobre ejecución de los pacientes en comparación con los controles. Con este propósito, los autores administraron a los

participantes, además del PASAT, test que evalúan VP, como por ejemplo el SDMT, y test que miden memoria de trabajo, incluido el subtest Dígitos Inversos de la batería WAIS-III. Los resultados de los análisis de ANCOVA revelaron que las diferencias entre pacientes con EM y controles en el PASAT desaparecían al covariar las puntuaciones en el SDMT. Al contrario, las puntuaciones en el subtest Dígitos Inversos no resultaron ser una covariable significativa. En consecuencia, la disminución de la VP resultó ser la variable que determinó en mayor medida la deficitaria realización de los pacientes en el test. Lynch et al. (2010) llegaron a la misma conclusión mediante un análisis de regresión binaria en el que las diferencias entre pacientes y controles en el PASAT fueron casi en su totalidad explicadas por las puntuaciones en los ensayos palabra y color del test de Stroop, dos medidas de VP consideradas más simples que el PASAT.

En el mismo intento de clarificar si los pacientes con EM presentan déficits de memoria de trabajo, independientes y dissociables de los de velocidad, otros autores han propuesto versiones modificadas de los test tradicionales. Por ejemplo, Demaree et al. (1999) propusieron el Auditory Threshold Serial Addition Test y el Visual Threshold Serial Addition Test (AT-SAT y VT-SAT, respectivamente), dos versiones del PASAT que permiten determinar el ritmo “ideal” de presentación de los estímulos para cada sujeto, es decir, el que le permite acertar el 50% de las respuestas. Según estos autores, este intervalo inter-estimular representaría un índice de VP, independiente del nivel de precisión en la realización de la prueba. Los resultados del estudio mostraron por un lado que el ritmo ideal de presentación era mayor en los pacientes con EM que en los controles y, por el otro, que los pacientes con EM, cuando se les proporcionaba todo el tiempo que necesitaban para procesar la información, alcanzaban niveles de precisión comparables a los de los sujetos control.

Forn et al. (2008) propusieron la tarea ADD1, otra versión del PASAT en la que se presentan de forma auditiva 61 dígitos con un intervalo de 3 segundos y se requiere al examinado que sume 1 al número previamente oído y reporte el resultado de esta operación después de escuchar el siguiente número de la serie. Anulando las implicaciones de habilidad aritmética que requiere el test tradicional, las puntuaciones en esta tarea pueden ser consideradas una medida más pura de la VP. Los autores

encontraron que los pacientes con EM obtuvieron puntuaciones más bajas que los controles en esta tarea, considerando el resultado una evidencia a favor de que los déficits de velocidad son el factor determinante del pobre rendimiento de los pacientes con EM en el PASAT. En su conjunto, los resultados de estos estudios permiten concluir que, a pesar de que tanto la memoria de trabajo como la VP parecen ser las principales funciones cognitivas implicadas en el rendimiento en el test PASAT, la ejecución deficitaria de los pacientes con EM en esta tarea parece debida en mayor medida a la segunda.

A pesar de la consistencia de los resultados a favor de la primacía de la VP, hay datos que sugieren la presencia de variables que pueden mediar la relación entre VP y memoria de trabajo. Una de ellas es la carga de memoria de trabajo que requiere la tarea. Lengsfelder et al. (2006) propusieron dos ensayos diferentes de la tarea VT-SAT, manipularon el nivel de carga de memoria de trabajo. En concreto, mientras que en el ensayo 1-back los participantes recibieron la instrucción de sumar los últimos dos números presentados, en el ensayo 2-back se requería la suma entre cada número presentado y la cifra que habían oído en antepenúltimo lugar. El objetivo era determinar si la disminución de la VP por sí sola era capaz de explicar la ejecución de los pacientes con EM independientemente de las demandas de memoria de trabajo. Los resultados replicaron los resultados del estudio de Demaree et al. (1999) en el caso del ensayo 1-back. Sin embargo, en el ensayo 2-back, el 30% de los pacientes no fue capaz de lograr un nivel de rendimiento equivalente al de los individuos sanos a pesar de la disponibilidad de tiempo, lo que sugiere que las alteraciones de la VP explicaron la pobre ejecución de los pacientes con EM sólo cuando la carga de memoria de trabajo era mínima.

Otra variable que puede afectar la relación entre VP y memoria de trabajo es el curso de la enfermedad. La primacía de la VP ha sido demostrada en pacientes con EMRR. Sin embargo, según estudios de Archibald y Fisk (2000) y DeLuca et al. (2004), en las etapas más avanzadas de la enfermedad (pacientes con EMSP) se verificaría un acusado empeoramiento de la lentitud de procesamiento que comenzaría a afectar al funcionamiento de memoria de trabajo. Como consecuencia, se evidenciarían alteraciones específicas de la memoria de trabajo, independientes de las de velocidad.

4.2.2. Aprendizaje de nueva información

DeLuca et al. (1994) indicaron que la alteración de la VP podría estar en la base de los déficits de memoria observados en los pacientes con EM. En otras palabras, la disminución de la VP podría ser el motivo por el cual los sujetos con EM presentan dificultades en el aprendizaje y adquisición de nueva información. En apoyo de esta hipótesis, Litvan et al. (1988) encontraron primero que los pacientes con EM obtenían una mala ejecución en los ensayos en los que el ritmo de presentación de los ítems en el PASAT era más rápido; segundo, que la realización de este test correlacionaba con la capacidad de recuperación de la información en un test de memoria a largo plazo. En la misma línea, DeLuca et al. (1994) encontraron una correlación significativa entre la eficacia en el procesamiento de la información medida por el PASAT y el número de ensayos que los pacientes necesitaban para aprender nueva información en una tarea de memoria verbal. Trabajos posteriores aportaron datos ulteriores en apoyo a la hipótesis de la importancia de la VP en el proceso de adquisición de nueva información. DeLuca et al. (1998) compararon la ejecución de un grupo de pacientes con EM en un test de recuerdo serial de palabras con la de un grupo de controles sanos. Los resultados revelaron que los pacientes requerían un número significativamente mayor de ensayos para codificar la información. Una vez equiparado el nivel de adquisición en los dos grupos, los pacientes no se diferenciaron de los controles en las pruebas de recuerdo y de reconocimiento que se realizaron a los 30 y 90 min después de la fase de codificación de la información. En consecuencia, los autores concluyeron que los ensayos adicionales de adquisición “...aportaron la oportunidad de mejorar la calidad de la codificación de la información que había de ser aprendida...”. En este sentido, la VP de la información parece ser un factor clave que influye en la codificación de la información en la memoria. En un estudio similar, Arnett (2004) manipularon el ritmo de presentación de la información en el contexto de una prueba de aprendizaje de un texto. Así, se leía a los participantes la historia bien lenta (17 s, 85 palabras por minuto) o rápidamente (39 s, 190 palabras por minuto). Sucesivamente se les pedía que recordaran la información aprendida. Los resultados revelaron que los participantes fueron capaces de recordar un número significativamente mayor de elementos de la historia después de la presentación lenta que después de la presentación rápida de la

misma historia. En conjunto, estos datos sugieren que, dada la disminución de la VP que caracteriza a los pacientes con EM, una mayor disponibilidad de tiempo para procesar y codificar la información puede mejorar significativamente el rendimiento en test de aprendizaje de nueva información.

4.2.3. Control de la Interferencia/Atención selectiva

Varios estudios han sugerido que el deterioro de la atención selectiva y del funcionamiento ejecutivo son comunes en los pacientes con EM (Arnett et al, 1997; Kujala et al., 1995; Rao et al., 1991; Vitkovitch et al., 2002). Uno de los test neuropsicológicos más empleados para la evaluación de estos procesos cognitivos en EM es el test de Stroop. La pobre ejecución de los pacientes con EM en comparación a los controles sanos en esta prueba ha dado lugar a diferentes interpretaciones. Las investigaciones que se han centrado exclusivamente en el rendimiento en el ensayo Palabra-Color (PC) (Scarrabelotti y Carroll, 1999) o en las puntuaciones de interferencia (Rao et al., 1991) han concluido que los pacientes con EM presentan déficits de atención selectiva o de las funciones ejecutivas (Kujala et al., 1995; Rao et al., 1991; Vitkovitch et al., 2002). Sin embargo, los estudios que han incluido los tres ensayos del test han demostrado diferencias entre los pacientes con EM y los controles en los ensayos preliminares y no sólo en el ensayo PC (Bodling et al., 2008; Denney et al., 2004, 2005; Jennekens-Schinkel et al., 1990; Kujala et al., 1995; Macniven et al., 2008; Pujol et al., 2001; Van den Burg et al., 1987). Además, en estos últimos estudios, las diferencias en las puntuaciones de interferencia, libres del impacto de la VP, no fueron significativas (Bodling et al., 2008; Denney et al., 2005; Jennekens-Schinkel et al., 1990; Pujol et al., 2001; Lynch et al., 2010; Denney y Lynch, 2009) o tenían tamaños del efecto notablemente inferiores en comparación con las diferencias en cualquiera de los tres ensayos del test (Denney et al., 2004; Macniven et al., 2008; Vitkovitch et al., 2002). Estos hallazgos parecen indicar que las diferencias entre pacientes y controles en el test de Stroop son debidas principalmente a la velocidad con la que los participantes procesan una sucesión de estímulos visuales y proporcionan una respuesta verbal a cada uno de ellos. En otras palabras, la capacidad de los pacientes con EM para evitar la distracción que plantea la incongruencia entre las palabras y los colores parece estar preservada.

4.3. La evaluación de la velocidad de procesamiento mediante tests neuropsicológicos tradicionales.

La VP ha sido tradicionalmente evaluada mediante test neuropsicológicos tradicionales o medidas de “procesamiento serial rápido” (RSP, *rapid serial processing*, Lynch et al., 2010) como el PASAT (Gronwall, 1977; Snyder et al., 2001; Demaree et al., 1999), el SDMT (Beatty et al., 1989; Parmenter et al., 2007), el test de Stroop (Jennekens-Schinkel et al., 1990; Rao et al., 1991; Van den Burg et al., 1987; Denney et al. 2004) y el TMT (De Luca et al., 1995; Stoquart-Elsankari et al., 2010; Tombaugh et al., 2010).

Generalmente, los ítems de estos tests neuropsicológicos aparecen de forma secuencial con poca o ninguna variación en la operación cognitiva a realizar. La demanda cognitiva en sí no suele ser muy exigente, pero debe ser ejecutada con rapidez ya que el objetivo general es completar correctamente el mayor número de ítem posible en el período de tiempo asignado (Bodling et al., 2008). La hipótesis general detrás de los test neuropsicológicos tradicionales que miden velocidad es que la carga cognitiva implicada en las respuestas rápidas y secuenciales agrava la disminución de la VP ya presente en pacientes con EM. Dicho de otro modo, al requerir más respuestas, las pruebas RSP se vuelven más sensibles a la ralentización que caracteriza los pacientes con EM.

4.3.1. El efecto de “aumento”

Pese a que los test neuropsicológicos tradicionales proporcionan una información relevante sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM, presentan tres problemas fundamentales (Tombaugh, 2006). Primero, no permiten medir de forma precisa la VP, sino que generan medidas en el orden de los segundos (Wilken et al., 2003). Segundo, en la mayoría de los casos su ejecución puede verse influenciada por los síntomas motores y sensoriales de la enfermedad ya que los pacientes con EM pueden padecer problemas de visión, enlentecimiento perceptivo y motor (también oculo-motor y verbal-motor) y problemas de destreza manual. La mayoría de los test recomendados para la evaluación neuropsicológica de los pacientes con EM requieren una respuesta motora. Aunque muchas baterías excluyen pruebas que implican la

escritura o el dibujo, evitando así la posible influencia del sistema de “salida”, muchas de las pruebas más sensibles requieren algún tipo de respuesta oral rápida como por ejemplo el PASAT y el SDMT. Debido a su alta sensibilidad a la disfunción cognitiva en EM (Henry y Beatty, 2006), estos tests se recomiendan como parte de la Brief Repeatable Battery (BRB; Rao et al., 1990) y el Minimal Assessment of Cognitive Functioning in MS (MACFIMS; Benedict et al., 2002). Sin embargo, los déficits a nivel de los sistemas de entrada (visual o auditivo) y de salida (respuestas escritas/manuales o habladas) pueden constituir una fuente adicional de las diferencias entre pacientes y controles, “aumentando” la capacidad de los test neuropsicológicos para distinguir los dos grupos (Hughes et al., 2011). Como consecuencia, resulta difícil sacar conclusiones acerca de la afectación del procesamiento central o cognitivo. Por ejemplo, en la versión tradicional del test de Stroop, los estímulos se presentan distribuidos en filas y columnas en la misma hoja de papel. El examinado es invitado a realizar una exploración de arriba abajo, comenzando por la columna de la izquierda. Salo et al. (2001) describieron el formato en papel del test como un "campo saturado", argumentando que los estímulos que aparecen al lado del estímulo a procesar pueden ejercer como distractores. Los autores añadieron que la realización de la prueba puede complicarse aún más en pacientes con EM que a menudo experimentan síntomas visuales como neuritis óptica, diplopía, nistagmo y oftalmoplejía. Cada uno de estos síntomas puede afectar la coordinación neuromuscular ocular de los pacientes, lo que resulta en el deterioro de las habilidades de exploración visual. En apoyo a estas consideraciones, Denney et al. (2004) encontraron que el nivel de discapacidad neurológica de los pacientes con EM correlacionaba con el rendimiento en el test de Stroop y que el sistema funcional más altamente relacionado con esta ejecución era el tronco cerebral. Las puntuaciones de tronco cerebral son altamente influenciadas por problemas relacionados con los movimientos oculares (por ejemplo, nistagmus) y la función verbal-motora (por ejemplo, disartria y disfagia). Las críticas de Salo et al. (2001) al test de Stroop se pueden aplicar a otros test neuropsicológicos como por ejemplo el SDMT. En este test, al problema de la “saturación” de los estímulos presentes en la hoja de trabajo, se añade la necesidad de realizar una exploración visual para comprobar una clave de referencia y luego volver al lugar adecuado entre todos los elementos disponibles. Así, a pesar de la consistencia de los resultados a favor de la presencia de una disminución de la VP

aportados por los estudios con medidas neuropsicológicas clásicas, permanece la duda sobre si la evidencia de déficits cognitivos en pacientes con EM se confunde con la influencia de su discapacidad física.

Dada la importancia de la evaluación de la VP en esta población clínica y de la amplia utilización de test neuropsicológicos tradicionales, recientemente se han desarrollado estudios que ofrece un examen directo de la contribución potencial de los problemas periféricos en el rendimiento de los pacientes con EM. Un buen ejemplo es el estudio de Bodling et al. (2008) en el que se administró una prueba de denominación de dibujos (Pictures Naming Test, PNT) a 63 pacientes con EM y 59 controles sanos. El PNT fue diseñado específicamente para estudiar el grado en que los problemas periféricos, sobre todo disartria y nistagmo, afectan a las medidas de VP. En el Ensayo 1 de esta prueba (PNT1), cuatro imágenes diferentes (campana, perro, ventilador y lápiz) se presentaban de forma consecutiva en el centro de la pantalla de un ordenador. En el segundo ensayo (PNT2), se aumentó el número de imágenes a 50 por lo que, a diferencia del ensayo anterior, no se repitió ningún dibujo a lo largo de la prueba. En el tercer ensayo (PNT3) se utilizaron las mismas cuatro imágenes del PNT1, pero los estímulos no aparecían en el centro de la pantalla sino en una de las nueve posiciones aleatoria de la pantalla. El último ensayo combinó las 50 imágenes del PNT2 con las ubicaciones aleatorias del PNT3. Resumiendo, mediante la variación en el número de imágenes los autores propusieron evaluar la posible influencia de los problemas oral-motores mientras que la manipulación de la posición de los dibujos estaba dirigida a estudiar los déficits a nivel oculo-motor. Los resultados demostraron que, en comparación con los controles, los pacientes con EM obtuvieron puntuaciones más bajas en los cuatro ensayos del PNT. Además, el rendimiento de los pacientes se vio disminuido en un grado mayor que el de los controles por la presentación de imágenes en lugares al azar en la pantalla. En otras palabras, la manipulación de la posición de los estímulos puso de manifiesto el impacto de los problemas oculo-motores asociados a la EM, aumentando las diferencias entre pacientes y controles. Al contrario, no se evidenció el efecto de la variación en el número de dibujos por lo que los autores concluyeron que la contribución de los problemas a nivel oral-motor a la pobre ejecución de los pacientes en el test PNT había sido insignificante.

Los resultados del estudio de Bodling sobre la influencia de los problemas oculomotores concuerdan con los de una investigación posterior desarrollada por Bruce et al. (2007) en la que se examinó de forma específica la medida en la que los trastornos de agudeza visual como la neuritis óptica, el nistagmus, la diplopía y la oftalmoplejia influyen en el rendimiento de los pacientes con EM en test de atención visual. Se reclutaron para el estudio pacientes con EMRR y EMSP que informaron no padecer de problemas de visión. Se administraron la versión oral del SDMT, el test del Ascensor y una tabla optométrica. Los resultados mostraron primero que las puntuaciones en el test de agudeza visual resultaron ser una covariable significativa en ambos test neuropsicológicos, llegando a explicar el 13% de la varianza en el SDMT y el 10% en el test del Ascensor. Segundo, que al covariar las puntuaciones en la prueba de agudeza visual, las diferencias entre los grupos desaparecieron en el caso del test del Ascensor. Estos resultados subrayan la importancia de considerar la presencia de alteraciones visuales en pacientes con EM para una correcta interpretación de su ejecución en pruebas neuropsicológicas de velocidad.

Los resultados del estudio de Bodling et al. (2008) sobre la influencia de los problemas oral-motores contrastan con los de un estudio posterior desarrollado por Smith y Arnett (2007) en el que se evaluó la relación entre el grado de disartria y el rendimiento en tres test neuropsicológicos que requieren una respuesta oral rápida: el SDMT, el Controlled Oral Word Association Test (COWAT, Benton y Hamsher, 1989), y el subtest del Ascensor del Test of Everyday Attention (Robertson et al., 1994). Los autores encontraron que los pacientes mostraron un rendimiento significativamente peor que los controles en el sub-test del Ascensor y el SDMT. Además, en un análisis de regresión adicional en el que la variable “nivel de disartria” se introdujo antes de la variable “grupo”, las diferencias entre los grupos en el sub-test del Ascensor dejaron de ser significativas; en el SDMT, aunque permaneciendo significativas, se redujeron aproximadamente de un tercio. En su conjunto, los hallazgos de este estudio sugieren que la ralentización del habla que caracteriza a los pacientes con EM contribuye de forma sustancial al pobre rendimiento que obtienen en los test que habitualmente se emplean para la evaluación de la VP. Resultados similares obtuvieron Arnett y colaboradores (2008) en un estudio en el que administraron a 50 pacientes con EM y a

50 controles sanos una serie de test neuropsicológicos como el PASAT, el COWAT, un test de fluidez verbal categorial (Animal Naming Test, Strauss et al., 2006), el SDMT y una medida de velocidad motora oral, el Maximum Repetition Rate of Syllables and Multisyllabic Combinations (MRR, Kent et al., 1987), basada en la tasa de repetición máxima de sílabas y combinaciones de varias sílabas. Los análisis de regresión revelaron que la porción de varianza explicada por el factor grupo (EM-controles) se redujo de forma significativa en todos los test neuropsicológicos cuando las puntuaciones en el MRR se introdujeron antes que la variable grupo (SDMT del 10% a 6%; PASAT del 4% al 2%; COWAT del 5% al 2%; Animal Naming Test del 11% al 7%).

Con el fin de minimizar el efecto de “aumento” de las diferencias entre pacientes con EM y controles causado por los déficits periféricos, se han propuesto diferentes estrategias que permiten obtener medidas más “puras” de la VP: 1) modificar la modalidad sensorial de presentación de los estímulos (por ejemplo, el empleo de estímulos auditivos en lugar de estímulos visuales en el PASAT); 2) emplear índices de velocidad libres de posibles confusiones con los componentes sensoriales y motores. Un ejemplo de esta segunda estrategia es la variable Tiempo de Planificación de la TOL que ha sido propuesta en sustitución a la medida Tiempo de Ejecución ya que permite la evaluación de la velocidad con la que los participantes contemplan y planifican la solución del problema, antes de realizar ningún movimiento (Denney 2005); 3) desarrollar versiones computerizadas de los test neuropsicológicos tradicionales. Denney et al. (2004), por ejemplo, idearon una versión computerizada del test de Stroop en la que se presentan los estímulos de forma individual en el centro de la pantalla de un ordenador. El examinado responde a cada estímulo y, a continuación, presiona un botón para avanzar al siguiente estímulo. Gracias a la forma de aparición de los estímulos, el test computerizado ofrece una ventaja respecto a la versión tradicional ya que elimina la necesidad de realizar una exploración visual. Recientemente se ha desarrollado un estudio con el objetivo de comparar la sensibilidad de las dos versiones del test en la detección de los déficits de velocidad de los pacientes con EM (Hughes, 2010). Los resultados muestran que los dos formatos del test obtienen tamaños del efecto parecidos por lo que son comparables en cuando a su capacidad de detectar déficits de VP en EM.

Sin embargo, dado que el test de Stroop versión computerizada no requiere demandas físicas y cognitivas adicional que son impuestas por el formato tradicional de esta prueba, los autores sugieren el empleo de la versión computerizada ya que permite maximizar la sensibilidad y la especificidad de constructo a la hora de evaluar las diferencias en VP entre pacientes con EM y controles.

4.3.2. El efecto de confusión

Los test neuropsicológicos tradicionales presentan, además de la falta de precisión y de la influencia de los síntomas a nivel periférico, un tercer problema debido a que implican la puesta en marcha de múltiples procesos cognitivos. En una enfermedad en la que se reconoce que la VP es uno de los principales déficits cognitivos, las medidas de evaluación no son capaces de aislar la VP de otros aspectos cognitivos implicados en la ejecución de tareas. Un buen ejemplo de ello es el test PASAT. Pese a ser una de las pruebas más empleadas en la evaluación de la VP en EM, carece de especificidad suficiente para clarificar cuál de los mecanismos cognitivos asociados a su realización es responsable de la pobre ejecución de los pacientes (Tombaugh, 2006; Lynch et al., 2010). El PASAT es una tarea compleja asociada a diferentes dominios cognitivos que son altamente interdependientes, como los recursos atencionales, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información. Cuando se emplea el protocolo tradicional de este test, estos procesos concurrentes no pueden ser disociados, aunque se han desarrollado diferentes estudios de análisis factorial con el objetivo de determinar la relación entre estos y la ejecución en el PASAT (para una revisión, véase Tombaugh, 2006). Como conclusión general, estos estudios no han identificado solo un factor relacionado a la velocidad sino también otro ligado a procesos de atención dividida y memoria de trabajo (Parmenter et al., 2006; Tombaugh, 2006). Como se ha descrito anteriormente, la conclusión de que la VP es el principal déficit que determina la pobre ejecución de los pacientes con EM en el PASAT deriva de estudios que han empleado versiones modificadas del test o que han llevado a cabo análisis estadísticos específicos para aislar los diferentes procesos cognitivos implicados en su realización. Las limitaciones que caracterizan los tests neuropsicológicos tradicionales para la evaluación de la VP en EM han llevado a diferentes autores a proponer un conjunto de medidas alternativas, más precisas y específicas: las tareas de Tiempos de Reacción.

4.4. La evaluación de la velocidad de procesamiento mediante tareas de Tiempos de Reacción

El valor potencial de los Tiempos de Reacción (TR) en neuropsicológica fue reconocido ya en 1971 cuando Bruhn y Parsons afirmaron que "la simple prueba de TR tiene mérito como herramienta de diagnóstico equivalente a la de las pruebas psicológicas más sofisticadas y complejas" (p. 614). Evidencia más recientes apoyan esta afirmación e indican que los paradigmas de TR proporcionan un método rápido, sencillo y válido que puede revelar alteraciones cognitivas aunque los pacientes ejecuten de forma normal los test neuropsicológicos tradicionales (Bleiberg et al., 1998; Braun et al., 1989; Ferraro, 1996; Kujala et al., 1994). Un soporte ulterior para el empleo clínico de las tareas de TR es proporcionado por los elevados coeficientes de fiabilidad tests-retest y split half (Godefroy et al., 1994; Hetherington et al., 1996; Stuss et al., 1994; Stuss et al., 1989). Además, parece que la utilidad clínica de las medidas de TR no se limita a la evaluación inicial del nivel de alteración sino que se extiende también al estudio de la recuperación. Por ejemplo los estudios transversales y longitudinales con TR han revelado que se verifica una recuperación de la función a corto (3-6 meses) y a largo plazo (5-10 años) en pacientes con traumatismo craneo-encefálico tanto moderado como severo (TBI) (Felmingham et al., 2004; Hetherington et al., 1996; Hugenholtz et al., 1988). Además, la ausencia del efecto de aprendizaje demostrado para la mayoría de las medidas de TR, las convierte en una herramienta ideal para el seguimiento de los pacientes.

En el ámbito de la evaluación de la VP en pacientes con EM, las tareas de TR ofrecen una serie de ventajas adicionales respecto a los tests neuropsicológicos tradicionales. Primero, permiten medir la velocidad en el orden de los milisegundos, lo que les confiere mayor utilidad que las medidas tradicionales en la detección de los sutiles déficits de velocidad de los pacientes con EM. Segundo, ofrecen la posibilidad de valorar si la disminución de la VP afecta solo a los estadios periféricos del procesamiento de la información (perceptivos y/o motores), solo a los estadios centrales (procesos cognitivos) o si ambos componentes están lentificados. Además, gracias a las tareas de TR es posible profundizar en el conocimiento de la lentitud de los estadios centrales del procesamiento de la información, identificando cómo la disminución de la velocidad afecta a un proceso cognitivo y, en el caso de las tareas que implican

diferentes procesos cognitivos, si todos ellos están afectados o si la disminución de la VP es selectiva (Reicker et al., 2007). Tomemos como ejemplo la tarea N-Back. Durante esta tarea los participantes tienen que decidir para cada estímulo visual que se les presente si es igual al estímulo presentado “n” ensayos atrás, con “n” igual a 0, 1 o 2. Al aumentar el “n”, aumenta la carga de memoria de trabajo y, con ella, la dificultad de la tarea. En otras palabras, la tarea 2-back es mucho más demandante desde el punto de vista cognitivo que la 1-back ya que requiere mantener simultáneamente en la memoria de trabajo dos estímulos mientras se compara uno de ellos con el estímulo 2-back. Esta tarea es muy parecida al test PASAT en cuanto a los procesos cognitivos que implica (VP y memoria de trabajo). Pero, a diferencia del test neuropsicológico, ofrece una serie de ventajas. Primero, permite determinar si existe una disminución de la VP a nivel perceptivo-motor con la evaluación de la ejecución en el nivel 0-back de la tarea. Segundo, ofrece la posibilidad de averiguar si existe una disminución de la VP que afecta a la memoria de trabajo con la valoración del aumento de los TR al aumentar la complejidad de la tarea. Tercero, permite describir cómo la VP afecta a la memoria de trabajo, es decir, si la ralentización es independiente de la carga de la memoria de trabajo. De hecho se ha demostrado que la lentitud de los pacientes con EM se evidencia solo en los ensayos 2-back en los que la carga de memoria de trabajo es mayor (Parmenter et al., 2007).

A pesar de las ventajas que las tareas de TR ofrecen frente a los test neuropsicológicos tradicionales, rara vez han sido utilizadas en las evaluaciones clínicas estándar (Erlanger et al., 1999). La falta de incorporación de medidas de TR en la práctica clínica proviene de varias fuentes. Una primera razón es que apenas hay estudios que hayan comparado directamente la sensibilidad relativa de las tareas de TR y de las medidas neuropsicológicas para detectar los déficits cognitivos. Además, los resultados de los pocos estudios comparativos disponibles no son congruentes (Tombaugh et al., 2010; Hughes et al., 2011). Una segunda razón por la que las medidas de TR no son comúnmente utilizados en la evaluación clínica es la escasez de datos normativos, necesarios para la interpretación de los resultados obtenidos por parte de los pacientes. Se han proporcionado datos normativos sólo para algunas de las baterías de tareas de TR que se han empleado en esta población clínica. En concreto para el Automated

Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM, Reeves et al., 2006), el Mindstreams Computerized Cognitive Battery (MCCB, Dwoletzky et al., 2004), el Cognitive Stability Index (CSI, Erlanger et al., 2002), el Amsterdam Neuropsychological Tasks ANT, Marchetta et al., 2008), el Cognitive Drug Research (CDR, Edgar et al., 2011) y el Computerized Tests of Information Processing (CTIP, Tombaugh y Rees, 2000). Además, hay que subrayar que, para la mayoría de estas baterías, hay datos normativos disponibles sólo para diferentes grupos de edad. A pesar de que el efecto del nivel educativo en la ejecución de las tareas de TR haya sido largamente documentado (Deary et al., 2001; Ashendorf et al., 2009), se han proporcionado datos normativos según educación sólo para una de las baterías de TR arriba mencionadas, el MCCB (Dwoletzky et al., 2004). La falta de datos normativos se debe, al menos en parte, al hecho de que hasta hace poco la tecnología informática no había avanzado lo suficiente como para que los programas de TR pudieran desarrollarse con la suficiente resolución temporal (1 ms). Además, los programas informáticos disponibles de forma experimental no podían adaptarse fácilmente al entorno clínico común. Los recientes avances en los sistemas operativos hacen que hoy en día sea relativamente fácil de conseguir una resolución de 1 ms y que la mayoría de los programas sean compatibles con los sistemas operativos existentes (Tombaugh et al., 2007).

4.4.1. El carácter generalizado de la lentitud en el procesamiento de la información

A nivel experimental la difusión de las tareas de TR en EM ha sido mucho mayor que en el ámbito clínico. La revisión de la literatura revela que en las investigaciones no se han empleado sólo las variaciones habituales de las tareas de TR simple y de elección (De Sonneville et al, 2002; Kujala et al, 1994; Laatu et al., 2001; Reicker et al, 2007; Tombaugh et al., 2010), sino también la tarea de Sternberg (Janculjak et al., 2002) y algunos de los procedimientos n-back (Parmenter et al., 2007, Parmenter et al., 2006). Sea cual sea la tarea empleada, en todos los estudios revisados los pacientes con EM resultan ser más lentos que los controles, sin ninguna excepción (véase Tabla 4.1.). Este dato parece indicar que la disminución de la VP en EM es de carácter generalizado, es decir, se manifestaría en todas las tareas en las que se comparen pacientes con EM e individuos sanos. Además, dos de los estudios revisados demuestran que los TR de los pacientes aumentan de forma lineal al aumentar los TR de los sujetos control (Kail,

1998; De Sonneville et al., 2002). Kail (1997) examinó la extensión de la lentitud en el procesamiento de la información en EM mediante un método concebido para el estudio de los cambios cognitivos asociados al envejecimiento. Según el autor, el tiempo total que emplean unos sujetos jóvenes para llevar a cabo una tarea que requiere diferentes procesos puede ser definido por la siguiente ecuación:

$$TRJ = a + b + c\dots, \quad (1)$$

donde a es el tiempo para ejecutar el proceso A, b es el tiempo para ejecutar el proceso B y así sucesivamente. Si los sujetos mayores ejecutan cada uno de los procesos más lentamente, y en cantidad constante, entonces su tiempo total de respuesta sería:

$$TRM = ma + mb + mc\dots, \quad (2)$$

donde a , b y c se definen como antes y m es el factor por que el los individuos mayores contestan más lentamente que los jóvenes. Redefiniendo la ecuación (2) para que el tiempo de respuesta de los mayores sea expresado en función del tiempo de respuesta de los jóvenes, el resultado sería el siguiente:

$$TRM = mTRJ. \quad (3)$$

Según la ecuación (3), los TR de los mayores son simplemente un múltiplo de los TR de los jóvenes. Por consiguiente, si se consideraran los TR de los jóvenes en diferentes condiciones experimentales, los TR de los mayores aumentarían linealmente en función de los TR de los jóvenes, con una pendiente de $m > 1$. De hecho, este resultado ha sido obtenido frecuentemente (Kail y Salthouse, 1994).

La misma lógica puede ser extendida al estudio de la VP en pacientes con EM. De forma más específica, se pueden volver a escribir las anteriores ecuaciones sustituyendo los individuos mayores por los pacientes con EM y los individuos jóvenes por participantes control sin EM. La predicción resultante sería la siguiente:

$$TREM = mTRC. \quad (4)$$

donde *TREM* indica los TR de los pacientes con EM y *TRC* los de los controles. Kail (1997) testó estas predicciones en un meta-análisis de datos provenientes de 12 estudios que incluían 38 pares de TR. Cada par estaba constituido por el promedio de los TR de una muestra de pacientes con EM en una condición experimental y el correspondiente promedio de los TR de una muestra de sujetos sin EM. De acuerdo a la ecuación (4), los TR de los pacientes aumentaban de forma lineal al aumentar los TR de los controles y el coeficiente *m* resultó ser mayor de 1. Además, al agrupar a los pacientes según el grado de gravedad de sus síntomas, el *m* fue mayor en la muestra que presentaba síntomas más severos. Kail (1998) replicó los resultados del meta-análisis en un estudio con datos originales encontrando que, independientemente de la tarea, los pacientes necesitaban para contestar un 46% más de tiempo que los controles, confirmando la idea de que la ralentización cognitiva presente en EM es de carácter generalizado. Sin embargo, el tamaño de la muestra (11 mujeres con EM) y el número de tareas propuestas (3 tareas que generaron 15 pares de TR) limitan la capacidad de este estudio para proporcionar mayor solidez a la hipótesis acerca de la generalidad de la disminución de la VP en EM. De Sonnevile et al. (2002) encontraron que los TR de los pacientes podían ser predichos a través de la ecuación $TREM = -0.04 + 1.40TRC$, lo que implica que los pacientes con EM fueron un 40% más lentos que los controles. Este porcentaje es muy parecido al encontrado por Kail. La disminución de la VP en una de las tareas, la de procesamiento visuo-espacial, fue sólo del 20%, lo que indica que este tipo de procesamiento está relativamente menos afectado en pacientes con EM.

A pesar del consenso vigente sobre la existencia de una disminución generalizada de la VP, un análisis más detallado de los estudios revela que se ha prestado muy poca atención al hecho de que los pacientes con EM no constituyen un grupo uniforme; por este motivo los resultados acerca del carácter generalizado de la lentitud han de ser aceptados con cierta cautela. Los pacientes difieren en cuanto al tipo y al grado de discapacidad física, a la duración de la enfermedad, a la localización anatómica de las placas, a la presencia de deterioro cognitivo y a la gravedad de los déficits. La heterogeneidad que caracteriza a los pacientes con EM ha sido tomada en consideración en un número muy limitado de estudios. El criterio de la presencia de deterioro cognitivo (según la ejecución en tests neuropsicológicos tradicionales) fue el tomado

por Kujala et al. (1994): los autores observaron que todos los pacientes, con y sin deterioro cognitivo, contestaron más lentamente que los controles en todas las tareas pero que las diferencias en los TR resultaron ser significativas solo en el caso de los pacientes con deterioro cognitivo. Al contrario, Laatu et al. (2001) encontraron diferencias significativas entre pacientes con deterioro cognitivo y controles solo en algunas de las tareas propuestas (después de controlar la velocidad perceptivo-motora y la del proceso de detección de objetos). De Sonnevile et al. (2002), diferenciaron a los pacientes según el subtipo de EM (RR, SP, PP): los pacientes, independientemente del subtipo, resultaron ser más lentos que los sujetos control; sin embargo, al considerar solo los pacientes con EMRR, no todas las diferencias con el grupo control resultaron ser significativas (Tabla 1).

A pesar de esta limitación, la lentitud de las respuestas en pacientes con EM está bien documentada; sin embargo, el mecanismo que está en la base de dicha ralentización permanece relativamente desconocido. Considerando los resultados acerca del carácter generalizado de la disminución de la VP, es difícil establecer si dicha lentitud es puramente motora o si incluye componentes cognitivos.

4.4.2. La disminución de la velocidad perceptivo-motora

La mayoría de los estudios revisados en los que se proponen tareas de TR incluyen una medida de velocidad perceptivo-motora que suele estar constituida por tareas de TR simple en las que se les pide a los participantes que detecten la aparición de un estímulo pulsando lo más rápido posible un botón (Tabla 4.1.). Los resultados son congruentes e indican que existe una disminución de la velocidad perceptivo-motora en pacientes con EM, por lo que la lentitud de sus respuestas es debida, al menos en parte, a la presencia de sutiles déficits a nivel periférico (Tabla 4.2.). Sin embargo, son escasos los intentos por medir de forma aislada el componente perceptivo y el motor. Entre las tareas que se han empleado para evaluar la velocidad motora se encuentran el Finger Tapping (Jennekens-Schinkel et al., 1988; Janculjak et al., 2002; Stoquart-Elsankari et al., 2010), el Purgue Pegboard (Litvan et al., 1988; Janculjak et al., 2002) y tareas de velocidad de escritura (Litvan et al., 1988). También en este caso, los resultados son inequívocos y demuestran la existencia de una disminución de la velocidad motora. En cuanto al componente perceptivo, los datos disponibles son mucho más escasos: el único estudio

que incluye una medida de velocidad perceptivo-visual es el desarrollado por Kujala et al. (1994). La tarea en cuestión consistía en reconocer lo más rápidamente posible unos estímulos constituidos por letras y números. Un mismo estímulo se presentaba repetidas veces de forma consecutiva y con una duración progresivamente mayor hasta que era reconocido por el participante. Después de cada presentación, los sujetos tenían la posibilidad de decir si habían logrado reconocer la letra o el número. Los resultados muestran que los pacientes con deterioro cognitivo necesitaron más tiempo para reconocer los estímulos comparados con los pacientes sin deterioro cognitivo y con los controles. Los pacientes sin deterioro cognitivo, por su parte, solo difirieron de los controles en el reconocimiento de los estímulos que se presentaron hacia el final de la tarea (número “4” y letra “E”). Los resultados del estudio reflejan la presencia de una lentitud en la conducción de la información que afecta al componente perceptivo y que probablemente esté relacionada con la desmielinización de las vías del sistema visual. Una afectación subclínica de la vía visual en EM ha sido descrita en ausencia de signos claros de problemas visuales (Raymond, 1988). Puede que las fibras desmielinizadas, si son estimuladas de forma repetida, se fatiguen más rápidamente y en mayor medida que las fibras intactas, lo que podría explicar la aparición de signos de lentitud perceptiva en los pacientes sin deterioro cognitivo solamente hacia el final de la tarea. Al contrario, en los pacientes con deterioro cognitivo, debido a la presencia de un proceso de desmielinización mucho más extendido que en los enfermos sin deterioro cognitivo, la afectación de la vía visual se manifiesta a lo largo de toda la tarea.

4.4.3. La disminución de la velocidad de los procesos cognitivos

Si los resultados de los estudio demuestran por un lado que los pacientes con EM contestan más lentamente que los sujetos control en las tareas de TR y, por el otro, que hay una disminución de la velocidad perceptivo-motora, es evidente la necesidad de identificar en qué medida las diferencias entre los grupos son debidas a la lentitud perceptivo-motora y si existe una lentitud que afecta al componente cognitivo. Para resolver esta cuestión, los investigadores han manipulado el nivel de complejidad de las tareas de TR.

El modelo de la diversidad en la velocidad de los procesos cognitivos (el “*Difference Engine Model*”) propuesto por Myerson et al. (2003) predice que los individuos que presentan una disminución de la VP (como las personas mayores y los pacientes con EM) obtienen resultados peores que los sujetos jóvenes o sanos en la ejecución de cualquier tarea cognitiva que requiera velocidad, pero especialmente en las tareas más complejas, donde el aumento de complejidad depende del aumento de las demandas desde el punto de vista cognitivo. El modelo de Myerson proporciona las bases para ordenar tareas cualitativamente diferentes en una escala cuantitativa de dificultad, empleando los TR de los individuos jóvenes del grupo de referencia como medida de dificultad relativa. El modelo encuentra confirmación en una serie de estudios en los que se ha evidenciado que las diferencias en los TR entre personas jóvenes y mayores aumentan con la “complejidad” de las tareas (Cerella, 1985; Hale et al., 1987; Myerson et al., 1989). Además se ha demostrado en pacientes con enfermedades degenerativas del sistema nervioso (Nestor et al., 1991) y con daño cerebral traumático (Davis et al., 2000) que su ejecución puede ser relativamente normal en tareas de TR simple pero severamente alterada en las tareas que requieren un tipo de procesamiento más complejo.

En la literatura sobre VP en EM, se encuentran estudios que han verificado el efecto de complejidad tanto entre tareas como intra tarea (Tabla 4). Un incremento desproporcionado de los TR al aumentar la complejidad entre diferentes tareas ha sido demostrado en 2 de los estudios revisados (Reicker et al., 2007; Kujala et al., 1994). En ambos, el primer nivel de dificultad está constituido por tareas de TR que miden velocidad perceptivo-motora (y en los dos casos se han encontrado diferencias entre los grupos). Los autores mostraron que los pacientes con EM contestaban más lentamente que los controles cuando se les pedía simplemente que detectaran la presencia de un estímulo. En el momento en el que se impusieron mayores demandas cognitivas, las diferencias entre los grupos en cuanto a velocidad aumentaron drásticamente. Además, tales diferencias permanecieron después de controlar el efecto de la velocidad perceptivo-motora a través del método del porcentaje de cambio y de la substracción. Se pudo así averiguar la presencia de una lentitud cognitiva “pura”, que interesaría, entre otros, a los procesos de búsqueda semántica y de memoria de trabajo.

En otros 3 estudios (Jennekens-Schinkel et al., 1988; Janculjak et al., 2002;Stoquart-Elsankari et al., 2010), al aumentar la complejidad de las tareas (de TRS a tarea “go/no go”, de TRS a TRE, de TRS a tarea dual, respectivamente) los TR de los pacientes no aumentaron de forma desproporcionada. La ausencia de diferencias en función de la complejidad de la tarea se interpretó como una prueba de que el componente cognitivo de la velocidad de procesamiento estaría intacto, al contrario que el componente perceptivo-motor, que sí se habría visto afectado.

La práctica totalidad de los estudios revisados demuestra un incremento desproporcionado de los TR al aumentar la complejidad de las condiciones experimentales de la misma tarea (Kail, 1998;Archibald y Fish, 2000; Foong et al., 2000; De Sonneville et al., 2002; Reicker et al., 2007; Parmenter et al., 2007; Macniven et al., 2008). Es importante señalar que en algunos de estos estudios se han empleado tareas que, a través del efecto de complejidad intra tarea, permiten averiguar no solo si existe una lentitud cognitiva sino también cómo la disminución de la VP afecta a los procesos cognitivos. La tarea n-back y la tarea de Sternberg, por ejemplo, ofrecen la posibilidad de determinar si los pacientes con EM resultan ser más lentos que los controles independientemente de la carga de memoria de trabajo que implican los diferentes niveles de las tareas (o si la disminución de la VP se evidencia sólo en los ensayos en los que la carga de memoria de trabajo es alta).

No obstante la interpretación de los resultados acerca del efecto de complejidad intra tarea debe ser cautelosa debido a ciertas limitaciones metodológicas. Por ejemplo, Kail (1998), Foong et al. (2000)y De Sonneville et al. (2002) se limitaron a describir la presencia de una ralentización de los procesos cognitivos implicados en las condiciones experimentales de las tareas propuestas (al observar que las diferencias en los TR entre los grupos aumentaban al aumentar la complejidad de las condiciones experimentales de las tareas); sin embargo, el hecho de no aislar los componentes cognitivos de interés (diferenciándolos del componente perceptivo-motor y de los demás procesos cognitivos implicados en las condiciones menos complejas de las tareas) no permite inferir la

presencia de una ralentización cognitiva “pura” ni tampoco averiguar cuáles son los procesos cognitivos afectados.

El efecto de la complejidad intra tarea no se verificó sólo en uno de los estudios revisados. Drew et al. (2009) no encontraron un aumento desproporcionado de los TR al aumentar el número de dígitos a memorizar en la Tarea de Sternberg. En consecuencia, los autores concluyeron que el proceso de búsqueda en memoria parece no estar afectado por la disminución de la VP en los pacientes con EM.

En definitiva, parece que la ralentización en la VP se observa de forma general en la mayoría de los estudios presentados, aunque algunos cuestionan la afectación del componente puramente cognitivo en determinadas tareas (véase Tabla 4.2.). Las razones para estas discrepancias son múltiples. Por un lado, la propia complejidad de la tarea en si misma. Por otro, los acercamientos difieren considerablemente por la variabilidad en el procedimiento y especialmente por la variabilidad del tipo de muestra estudiada.

Tabla 4.1. Revisión de los estudios con tareas de Tiempos de Reacción en Esclerosis Múltiple.

Autores (año)	Sujetos	Medidas VP	Resultados	Conclusiones
(1) Jennekens-Schinkel et al. (1988)	<ul style="list-style-type: none"> 39 EM (18 de larga duración, 21 de corta duración) 25 CNT 	<p>TR</p> <ul style="list-style-type: none"> FT (frecuencia) TRS (visual y auditivo) Tarea Go/No Go (intra y entre modalidades) 	<p>TR</p> <ul style="list-style-type: none"> FT: EM<CNT. TRS: EM (larga duración)>CNT. Tarea Go/No Go: EM (larga duración)>CNT; ↑ TR de TRS a Tarea Go/No Go: EM=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VM en todos los pacientes. Disminución VP sólo en pacientes con EM de larga duración.
(2) Litvan et al. (1988)	<ul style="list-style-type: none"> 16 EM 16 CNT 	<p>NPS</p> <ul style="list-style-type: none"> Purdue Pegboard (nº clavijas) Velocidad de escritura (nº palabras) PASAT (2.4, 2, 1.6, 1.2 seg.) <p>TR</p> <ul style="list-style-type: none"> TRS visual Tarea de Sternberg <p>OTRAS TAREAS</p>	<p>NPS</p> <ul style="list-style-type: none"> Purdue Pegboard: EM<CNT. Velocidad de escritura: EM<CNT. PASAT (2.4,2): EM=CNT; PASAT (1.6, 1.2): EM<CNT. <p>TR</p> <ul style="list-style-type: none"> TRS visual: EM>CNT. Tarea de Sternberg: EM=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP que se hace evidente en la tareas más demandante desde el punto de vista cognitivo (PASAT vs. Tarea de Sterberg) y en la que el ritmo de presentación de los item es más rápido (PASAT 1.6, 1.2 vs. 2.4, 2).
(3) Kujala et al. (1994)	<ul style="list-style-type: none"> 45 EM (22 con DC, 23 sin DC) 35 CNT 	<p>TR</p> <ul style="list-style-type: none"> Reconocimiento visual TRS TRE (2) TRE (10) Test de verificación Test de substracción Tiempo de verificación de frases Tiempo de substracción Planificación motora (tarea simple, tarea compleja y 	<p>TR</p> <p>En las siguientes tareas:</p> <ul style="list-style-type: none"> TRS TRE (2) Test de verificación Test de substracción Tiempo de verificación Tiempo de substracción <p>EM con DC>EM sin DC y CNT; EM sin DC=CNT.</p> <p>En las siguientes tareas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reconocimiento visual (número “4” y 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP automático en EM con y sin DC. Disminución VP controlado sólo en EM con DC. Disminución velocidad de planificación motora en EM con DC.

		tiempo de planificación motora)	<p>letra “E”)</p> <ul style="list-style-type: none"> TRE (10): EM con DC>EM sin DC>CNT. <p>Planificación motora. Tarea simple: EM con DC>EM sin DC>CNT; Tarea compleja y Tiempo de planificación motora: EM con CD>EM sin DC y CNT; EM sin DC=CNT.</p>	
(4) Kujala et al. (1995)	<ul style="list-style-type: none"> 45 EM (22 con DC; 23 sin DC) 35 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PASAT (nº correctas) STROOP <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Visual Vigilance Test 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PASAT STROOP <p>EM con DC<EM sin DC y CNT; EM sin DC=CNT.</p> <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Primer/Segundo periodo: EM con DC>EM sin DC y CNT; EM sin DC=CNT. Segundo/Tercer periodo: EM con DC>EM sin DC y CNT; EM sin DC>CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP de origen cognitivo que afecta sólo a los pacientes con DC. Disminución VP debida a la fatiga en pacientes con y sin deterioro cognitivo.
(5) Kail (1998)	<ul style="list-style-type: none"> 11 EM (5 EMRR, 4 EMPP, 2 forma dudosa) 11 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Visual Matching y Cross-Out (WJ) (nº líneas correctas) <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TRE Búsqueda Visual Cálculo Mental 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Visual Matching y Cross-Out: EM<CNT. <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TRE: EM>CNT; ↑ TR de ausencia a 1 grados de ángulo visual estímulo distractor: EM=CNT. Búsqueda Visual: EM>CNT; ↑ TR de Diana a No Diana= EM>CNT. Cálculo Mental: EM>CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP generalizada.

(6) Foong et al. (2000)	<ul style="list-style-type: none"> • 25 EM (13 EMPP, 12 EMSP) • 20 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Digit Symbol (WAIS-III) • Stroop 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Digit Symbol: EM>CNT. • Stroop: EM>CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VP que se evidencia en todas las tareas. • No hay diferencias significativas entre pacientes con PP y SP.
		<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TRS (0, 0.2, 0.8, 1.6 seg.) • TRE (0, 0.2, 0.8, 1.6 seg., con aviso o clave) 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TRS: EM>CNT; PP=SP; ↑ TR de 1.6 a 0 seg.:EM=CNT. • TRE (con aviso): EM>CNT; PP=SP; ↑ TR de 1.6 a 0 seg.:EM>CNT. • TRE (con clave): EM>CNT; PP=SP; ↑ TR de 1.6 a 0 seg.:EM=CNT. 	
		OTRAS TAREAS		
(7) Archibald y Fisk (2000)	<ul style="list-style-type: none"> - 35 (20 RR, 15 SP) - 35 CNT sanos 	<p><u>TR</u></p> <p>Tarea de Sternberg (Velocidad de Búsqueda en Memoria y Velocidad de respuesta inicial)</p>	<p><u>TR</u></p> <p>Velocidad de Búsqueda en Memoria: EM>CNT; RR=SP.</p> <p>Velocidad de respuesta inicial: SP>CNT; SP=RR; RR=CNT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VPM sólo en SP. • Disminución VP tanto en SP como en RR.
		OTRAS TAREAS		
(8) Laatu et al. (2001)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 EM (15 con DC, 15 sin DC) • 15 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Digit Symbol (WAIS-III) <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección números • Detección objetos • Detección objetos familiares • Categorización semántica (imágenes y palabras) • Recuperación nombre de objetos 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Digit Symbol: EM<CNT. <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección números: EM>CNT. • Detección objetos (detección números cov): EM con DC>EM sin DC, CNT; EM sin DC=CNT. • Detección objetos familiares (detección números cov): EM con DC>EM sin DC, CNT; Detección objetos familiares (detección objetos cov): EM=CNT. • Categorización semántica (detección objetos cov): EM=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VPM en todos los pacientes, con y sin DC. • Disminución VP pacientes con DC, que afecta al reconocimiento de objetos y al procesamiento semántico-lexical.
		OTRAS TAREAS		

			<ul style="list-style-type: none"> Recuperación nombre de objetos (detección objetos cov): EM=CNT. 	
(9) De Sonnevile et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none"> 53 EM (16 EMRR, 18 EMSP, 19 EMPP) 58 CNT 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Velocidad perceptivo-motora Procesamiento visuo-espacial Organización de la respuesta Búsqueda de memoria Atención focalizada Atención sostenida Flexibilidad atencional 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Velocidad perceptivo-motora: EM>CNT, RR>CNT, SP=PP (p=0.079). Procesamiento visuo-espacial: EM>CNT; ↑ TR de no-parecido a parecido (tipo de estímulo): RR, PP>CNT. Organización de la respuesta: EM>CNT, PP+SP>RR, RR=CNT; ↑ TR de compatible a incompatible (condición estímulo-respuesta): SP>CNT. Búsqueda de memoria: EM>CNT; ↑ TR de 1 a 3 (carga de memoria): RR, PP, SP>CNT; ↑ TR de 0 a 2 (nº distractores): RR, SP>CNT. Atención focalizada: EM>CNT; PP+SP>RR; ↑ TR de target a target irrelevante (tipo de señal): PP, SP>CNT. Atención sostenida: EM>CNT; RR>CNT; PP+SP>RR; PP>SP. Estabilidad de las respuestas: RR>PP+SP; RR<CNT. Flexibilidad atencional: EM>CNT; ↑ TR de compatible a incompatible (condición estímulo-respuesta): SP>CNT; ↑ TR de flexibilidad a no flexibilidad: PP>CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP, independiente del tipo de procesamiento controlado. Disminución VP mayor en PP y SP en comparación con RR. Los pacientes con EM presentan déficits de atención focalizada, sostenida, dividida y de funciones ejecutivas.

(10) Janculjak et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none"> • 55 EM (24 EMRR, 26 EMSP) • 42 CNT 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VAT (5, 10, 15, 20 seg.) • VRT (TRS, TRE) • Tarea de Sternberg (Velocidad de búsqueda en memoria) • Habilidades motoras (TD, DOT, TOT, DOT/TOT) • Velocidad motora 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VAT: EM>CNT; SP>CNT; ↑ TR de 20 a 5 seg. EM=CNT. • VRT: EM>CNT; ↑ TR de TRS a TRE: EM=CNT. • Tarea de Sternberg: EM>CNT. • Habilidades motoras. TD: EM=CNT; DOT: EM<CNT; TOT: EM>CNT; DOT/TOT: EM<CNT. • Velocidad motora: EM<CNT. 	
(11) DeLuca et al. (2004)	<ul style="list-style-type: none"> • 215 EM (162 EMRR, 53 EMSP) 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice de VP (WAIS-III, puntuaciones T) • Índice de MT (WMS-III) • PASAT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Índice VP vs. Índice MT: VP<MT en RR y SP; RR<SP; Índice VP vs. Índice MT (FT covariable): VP<MT. • PASAT vs. LNS: PASAT<LNS en RR y SP; RR=SP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VP es la principal alteración, comparada con los déficits de MT, tanto en RR como en SP (pero más acentuado en SP).
(12) Lengerfelder et al. (2006)	<ul style="list-style-type: none"> • 43 EM (30 buena ejecución, 13 mala ejecución en VT-SAT 2-back) • 32 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASAT (3 y 2) • SDMT <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VT-SAT (1,2 back y 2-back con umbral 1-back) <p>OTRAS TAREAS</p>	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASAT: EM mala ej.< EM buena ej. • SDMT: EM mala ej.< EM buena ej. <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VT-SAT (1 back): EM>CNT;EM mala ej >EM buena ej. • VT-SAT (2 back): EM>CNT; EM mala ej >EM buena ej., CNT; EM buena ej. >CNT. • VT-SAT (2 back, umbral 1 back): EM mala ej.<EM buena ej., CNT; EM buena ej.=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VP es la principal alteración. • En las tareas que requieren más demandas desde el punto de vista de la MT, VP y MT interactúan: los pacientes con mayor ↓ VP son los que presentan también déficit d MT.

(13) Parmenter et al. (2007)	- 22 EMRR - 20 CNT sanos	<u>TR</u> - 0, 1, 2 back	<u>TR</u> - 0, 1,2 back: EM>CNT; ↑ TR de 0 a 2 back: EM>CNT. - 1 back - 0 back: EM=CNT. - 2 back – 0 back: EM>CNT.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VPM en pacientes con EM. • Disminución VP en tareas que requieren más demandas cognitivas desde el punto de vista de la MT.
(14) Reicker et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • 60 EM (35 EMRR, 19 EMSP, 5 EMPP, 1 EMB) • 60 CNT 	<u>TR</u> <ul style="list-style-type: none"> • TRS • TRE • TR búsqueda semántica <p>OTRAS TAREAS</p>	<u>TR</u> <ul style="list-style-type: none"> • TRS: EM>CNT. • TRE: EM>CNT. • TR búsqueda semántica: EM>CNT; ↑ TR de TRS a TR Búsqueda semántica: EM>CNT. • % cambio de TRS a TRE: EM=CNT. • % cambio de TRS a TR búsqueda semántica: EM>CN. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VPM en pacientes con EM. • Disminución VP en tarea de TRE que requiere más demandas desde el punto de vista cognitivo.
(15) Macniven et al. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> • 25 EM (17 EMRR, 7 EMSP, 1 EMPP) • 25 CNT 	<u>TR</u> <ul style="list-style-type: none"> • GCDT • Stroop <p>OTRAS TAREAS</p>	<u>TR</u> <ul style="list-style-type: none"> • GCDT: EM>CNT en todos los niveles, excepto en el primero; ↑ TR de 1 a 10 (nº de letras): EM>CNT. • Stroop: EM>CNT en todas las condiciones; Interferencia: EM>CNT; TR reales en Stroop vs. TR estimado (según TR en GCDT): EM=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VP es la alteración que explica la ejecución de los pacientes en el test de Stroop. • Se excluyen déficits de las funciones ejecutivas
(16) Drew et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 90 EMRR • 74 CNT 	<u>NPS</u> <ul style="list-style-type: none"> • Índice VP (WAIS-III) <u>TR</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tarea de Sternberg (Velocidad de Búsqueda en Memoria y Velocidad de respuesta inicial) <p>OTRAS TAREAS</p>	<u>NPS</u> <ul style="list-style-type: none"> • Índice VP: EM<DN. <u>TR</u> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de búsqueda en memoria: EM=CNT; Velocidad de Respuesta Inicial: EM<CNT; ↑ TR de 1 a 4 dígitos: EM=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VP que se manifiesta en algunos test pero no en otros. • La VP no es un constructo unitario

(17) Stoquart- Elsankari et al. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> 20 EM (10 EMRR; 10 EMPP; 3 EMSP) 20 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TMT A y B (tiempo) Stroop (n° palabras) <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FT (frecuencia) TRS (simple y dual) TRE <p>OTRAS TAREAS</p>	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> TMT A y B: EM>CNT; ↑ TR de A a B: EM=CNT. Stroop: EM< CNT en todas las condiciones; Interferencia: EM >CNT. <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FT: EM<CNT. TRS: EM>CNT; ↑ TR de simple a dual: EM=CNT; C5 TRS: EM=CNT; C5-TRS promedio: EM>CNT. TRE: EM>CNT; Índice TRE 0.5-TRS: EM=CNT 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP debida a disminución de VM y a déficits atencionales (atención sostenida: capacidad para responder de forma rápida a lo largo de toda la tarea)
(18) Urbanek (2010)	<ul style="list-style-type: none"> 57 EMRR 57 CNT 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANT Red Alerta Red Orientaión Red ejecutiva 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANT Red Alerta: EM>CNT. Red Orientación: EM=CNT. Red ejecutiva: EM=CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP en pacientes con EMRR que afecta sólo a la red de alerta.
(19) Denney et al. (2011)	<ul style="list-style-type: none"> 40 EM (25 EMRR; 15 EMSP) 40 CNT 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stroop PNT <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RFT RAT TOL 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stroop: EM< CNT en todas las condiciones; Interferencia: EM=CNT. PNT: EM< CNT en todos los trials. <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RFT: EM<CNT. RAT: EM<CNT. TOL: EM<CNT. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP que se manifiesta en todos los test aunque el tamaño del efecto parece ser mayor en las medidas “explícitas” (Stroop, PNT) que en las “implícitas” (RFT, RAT, TOL).
(20) González-Rosa et al. (2011)	<ul style="list-style-type: none"> 27 EM (17 EMRR; 10 EMB) 18 CNT 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Versión modificada del paradigma de Posner 	<p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EMRR>CNT; EMB>EMRR. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución VP en pacientes con EMRR y EMB.

(21) Edgar et al. (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • EM (43 EMRR) 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DSST <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CDR Power of Attention Speed of Memory 	<p><u>NPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DSST= EM<DN <p><u>TR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CDR Power of Attention: EM>DN Speed of Memory: EM>DN 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución VP en pacientes con EMRR
OTRAS TAREAS				

Nota. EM: pacientes con Esclerosis Múltiple; CNT: Controles sanos; FT: Finger Tapping; NPS: tests neuropsicológicos; TR: Tiempos de Reacción; TRS: Tiempo de Reacción Simple; DC: Deterioro Cognitivo; TRE: Tiempo de Reacción de Elección; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; VM: Velocidad Motora; VPM: Velocidad Perceptivo-Motora; WJ: Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III Edición; WMS-III: Wechsler Memory Scale-III Edición; VAT: Visual Attention Task; VRT: Visual Reaction task; TD: distancia total; DOT: distancia entre el cursor y el target; TOT: tiempo fuera del target; MT: Memoria de Trabajo; LNS: Letter-Number Sequencing; VT-SAT: Visual Threshold Serial Addition Test; EMB: Esclerosis Múltiple Benigna; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; GCDT: Graded Conditional Discrimination Task; DN: Datos Normativos; ANT: Attention Network Test; PNT: The Picture Naming Test; RFT: The Rotated Figures Test; RAT: The Remote Associates Test; TOL: The Tower of London; DSST: Digit Symbol Substitution Test; CDR: Cognitive Drug Research.

Tabla 4.2. Resumen de los resultados de los estudios incluidos en la revisión de la Tabla 4.1.

Estudio	Ralentización Perceptivo-motora	Efecto complejidad tarea	Control Ralentización perceptivo-motora	Ralentización cognitiva
Jennekens-Schinkel et al. (1988)	si	no (entre)	si	no
Litvan et al. (1988)	si	–	si	si
Kujala et al. (1994)	si	si (entre)	si	si ¹
Kujala et al. (1995)	si	si (intra)	si	si
Kail (1998)	–	nc ² (intra)	–	si
Foong et al. (2000)	–	nc ³ (intra)	–	si
Archibald y Fisk (2000)	si ⁴	si (intra)	si	si
Laatu et al. (2001)	si	no (entre)	si	si ⁵
De Sonneville et al. (2002)	si	si (intra)	no ⁶	si
Janculjak et al. (2002)	si	no (entre)	si	nc ⁷
DeLuca et al. (2004)	–	–	si	si
Lengerfelder et al. (2006)	–	–	–	si

¹ Sólo en pacientes con deterioro cognitivo.

² En la tarea de Cálculo Mental se verifica un efecto de complejidad mientras que en la tarea de TR de Elección no.

³ El efecto de interacción Grupo x Nivel de Dificultad resultó significativo sólo en una de las tres tareas (TRE con aviso, $p < 0.01$).

⁴ Sólo en pacientes con EMSP.

⁵ Sólo en pacientes con deterioro cognitivo.

⁶ No se controla estadísticamente el efecto de la velocidad perceptivo-motora. Sin embargo, los autores descartan la posibilidad de que las diferencias encontradas entre los grupos en las tareas sean debidas únicamente a la ralentización perceptivo-motora (pacientes son 80 ms más lentos que los controles). Las diferencias entre los grupos en los TR aumentan 5-20 veces en las otras tareas en las que tipo de respuesta que se requiere es parecido (pulsar un botón).

⁷ No se encuentran diferencias en el proceso de decisión (aumento de los TR de TRS a TRE); al contrario los grupos difieren en los TR en la tarea de Sternberg (en esta tarea era el examinador el encargado de ejecutar la respuesta motora después de la respuesta verbal de los participantes; este factor que podría haber influenciado los resultados).

Parmenter et al. (2007)	si	si (intra)	si	si
Reicker et al. (2007)	si	si (intra, entre)	si	si
Macniven et al. (2008)	no ⁸	si (intra)	–	si
Drew et al. (2009)	si	no (intra)	si	nc ⁹
Stoquart-Elsankari et al. (2010)	si	no (entre)	si	no ¹⁰
Urbanek et al. (2010)	si	si (entre)	no	no
Denney et al. (2011)	si	si (entre)	no	si
Gonzalez-Rosa et al. (2011)	si	Si (entre)	no	si
Edgar et al. (2011)	si	si (intra)	si	no

⁸ No se incluye en el estudio una medida directa de la velocidad perceptivo-motora; sin embargo, en la primera, y más simple, condición de la tarea GCDT no se encuentran diferencias significativas entre los grupos en los TR, lo que podría descartar la presencia de una ralentización perceptivo-motora en los pacientes. Además, este resultado sugiere que las diferencias que se observan en las condiciones sucesivas de la tarea son debidas al impacto del incremento de la complejidad de la tarea sobre la VP.

⁹ La disminución de la VP no se objetivas en todos los resultados del estudio: por un lado los pacientes obtienen puntuaciones en el Índice de VP del WAIS-III que se sitúan por debajo de la media del grupo normativo. (además estas tareas no controlan el efecto de la velocidad motora). Por el otro, no se observan diferencias significativas entre pacientes y controles en la Tarea de Sternberg (velocidad de búsqueda en memoria). Según los autores, la falta de consistencia de los resultados es debida a que los test empleados miden aspectos diferentes de la VP.

¹⁰ Los autores concluyen que los procesos de selección de la respuesta y de atención dividida están preservados. Se atribuye la disminución de los TR de los pacientes a una ralentización motora y a la presencia de déficit de atención sostenida (incapacidad para sostener a lo largo de las tareas una respuesta rápida).

4.5. Test neuropsicológicos tradicionales vs tareas de Tiempos de Reacción: ¿Cuál es la herramienta de evaluación más sensible?

Aunque tanto los test neuropsicológicos tradicionales como las tareas de TR han demostrado su capacidad para diferenciar los pacientes con EM de los controles sanos, existe cierto debate sobre cuál es la herramienta más sensible para valorar la gravedad de los déficits de velocidad en esta población clínica. Hasta el momento, sólo tres estudios han comparado directamente test neuropsicológicos tradicionales y tareas de TR en EM. Tombaugh et al. (2010), por ejemplo, encontraron una sensibilidad algo mayor para las tareas de TR incluidas en la batería CTIP frente a test neuropsicológicos tradicionales como el TMT A y B y el subtest Clave de Números de la escala Weschler de inteligencia (WAIS-III). Al contrario, Reicker et al. (2007) y Hughes et al. (2011) demostraron que el test de Stroop y el SDMT obtenían tamaños de efecto mayores que las tareas de TR del CTIP, lo que sugiere que los tests neuropsicológicos tradicionales serían más sensibles a la ralentización de los procesos cognitivos en los pacientes con EM. Hughes et al. (2011) atribuyeron esta ventaja de los tests neuropsicológicos al efecto de composición. Metafóricamente, el efecto de composición puede ser concebido teniendo en cuenta la diferencia entre un paseo y un viaje. Las tareas de TR proporcionan un promedio del tiempo necesario para realizar una única operación del procesamiento de información; la atención se centra en el tiempo requerido para realizar este paso. Las tareas neuropsicológicas tradicionales, al contrario, tienen en consideración el número de pasos ejecutados con éxito en el tiempo total asignado para realizar el viaje. En estas medidas, la disminución de la VP en cada ítem se complica por la necesidad de tener que ejecutar rápidamente la misma operación de procesamiento de la información en numerosas ocasiones durante el intervalo de tiempo fijado. Dado que la puntuación en estas medidas es el número total de elementos realizados con éxito en el plazo señalado, las pequeñas diferencias entre los participantes en los ítems individuales se combinan a lo largo de todo el test. De esta forma, los tests neuropsicológicos tradicionales se benefician de la composición de las diferencias entre pacientes y controles. Además, al considerar la relativa sensibilidad de las diferentes medidas de evaluación de la VP en EM, otro importante factor a tener en consideración es el efecto de aumento que se plantea en relación a los tests neuropsicológicos tradicionales. Como ya se ha mencionado en apartados anteriores,

algunos investigadores han argumentado que los síntomas periféricos característicos de los pacientes con EM contribuyen de forma significativa a determinar las diferencias entre pacientes con EM y controles en la realización de test neuropsicológicos (Arnett et al., 2008; Bruce et al., 2007; Smith y Arnett, 2007). Como consecuencia, siendo el rendimiento en los test neuropsicológicos tradicionales más vulnerable a la presencia de déficits a nivel periférico respecto a las tareas de TR, su capacidad para distinguir entre pacientes con EM y controles podría ser magnificada.

4.6. Depresión y velocidad de procesamiento de la información en EM

Independientemente de los instrumentos de evaluación empleados, las investigaciones en EM se han dedicado no sólo a documentar la existencia de una disminución de la VP sino también a estudiar la relación entre los déficits de velocidad y otras variables clínicas como la discapacidad neurológica, la duración de la enfermedad y la presencia de trastornos neuropsiquiátricos. Entre estos últimos destaca la depresión. El interés por la depresión en EM deriva en primer lugar de los resultados de las investigaciones neuropsiquiátricas que demuestran que entre el 27 y el 54% de los pacientes con EM presentan síntomas depresivos (McGuigan y Hutchinson, 2006; Minden y Schiffer, 1990; Nocentini, 2006). En segundo lugar, de los resultados de los estudios desarrollados en la población general y en otras poblaciones clínicas que muestran que la depresión puede tener un impacto negativo sobre el funcionamiento cognitivo, en particular sobre la VP (Hartlage et al., 1993; Tsourtos et al., 2002; Gualtieri et al., 2006). Considerando por un lado la elevada tasa de prevalencia que la depresión tiene en esta población clínica y, por el otro, que la disminución de la VP es una de las principales alteraciones cognitivas en EM, se deduce la importancia de determinar si la depresión tiene un impacto sobre los déficits de velocidad en los pacientes con EM.

La investigación neuropsicológica sobre VP y depresión en EM hasta la fecha se han desarrollado en dos sentidos. Por un lado un importante grupo de trabajos han tratado de controlar el potencial efecto de la depresión mediante análisis de covarianza o mediante la equiparación entre grupos de los síntomas depresivos. Los resultados han mostrado que la depresión no parece responsable del pobre rendimiento de los pacientes con EM en comparación con los controles tanto en tests neuropsicológicos como en tareas de TR

(Krupp et al., 1994; De Luca et al., 1994; Denney et al., 2004; Parmenter et al., 2007; Bodling et al., 2008; Archibald y Fisk, 2000; Tabla 4.3.). Denney et al. (2004), por ejemplo, mostraron que los pacientes con EM realizaron el test de Stroop y la TOL peor que los controles y que las diferencias entre los grupos no desaparecieron al covariar las puntuaciones del cuestionario de depresión CES-D (*Center for Epidemiologic Studies–Depression Scale*; Radloff, 1977). Como consecuencia, los investigadores concluyen que la disminución de la VP es el factor que influencia la ejecución de los pacientes con EM, independientemente de la depresión. Sin embargo, la literatura sobre depresión en otras poblaciones clínicas sugiere que el empleo de las puntuaciones en los cuestionarios de depresión como una covariable es mínimamente eficaz cuando se trata de describir la relación entre deterioro cognitivo y depresión (Arnett et al., 1999a; 1999b; Demaree et al., 2003). Siendo la relación entre síntomas depresivos y funcionamiento cognitivo no lineal, es necesario alcanzar un umbral de gravedad de los síntomas depresivos para que el déficit se haga evidente (Hartlage et al., 1993). En consecuencia, las diferencias observadas entre los pacientes con EM y los controles sanos en los estudios anteriores pueden ser debidas a un control ineficiente de los síntomas depresivos, más que a una verdadera relación de independencia entre depresión y VP. Además, el empleo de análisis de covarianza no permite determinar si el estado de ánimo deprimido puede estar asociado a una exacerbación de los síntomas, empeorando la disminución de la VP causada por la propia enfermedad.

Salvando esta dificultad, un segundo grupo de investigaciones ha considerado la depresión como variable de agrupación, comparando pacientes con EM con y sin síntomas depresivos. Los resultados de los estudios con test neuropsicológicos que han incorporado esta metodología muestran, por un lado, que los pacientes con EM sin depresión no se diferencian de los controles en el SDMT (Arnett et al., 1999a), el PASAT (2 y 3 segundos, Arnett et al., 1999a), el test del Ascensor (Arnett et al., 1999a) y el test de Stroop (versión computerizada, Denney et al., 2004). Por el otro, que los pacientes con EM deprimidos realizan significativamente peor que los pacientes con EM no deprimidos la TOL (Arnett et al., 2001; Denney et al., 2005), el SDMT (versión oral, Arnett et al., 1999a), el PASAT (Arnett et al., 1999a), el test del Ascensor (Arnett et al., 1999a) y el VTSAT (Diamond et al., 2008). En conjunto, las evidencias de estas

investigaciones sugieren que el impacto de la EM por sí sola no se evidencia de forma generalizada en todos los tests neuropsicológicos y que la depresión podría jugar un papel importante en determinar los problemas de velocidad de los pacientes con EM. A pesar de los prometedores resultados de estos estudios, la mayoría de las herramientas de evaluación empleadas no ha permitido determinar si la disminución de la VP es el principal mecanismo capaz de dar cuenta de las diferencias entre los grupos. En otras palabras, no ha sido posible evaluar si la explicación de las alteraciones cognitivas en EM planteada por el modelo *Relative Consequence* (DeLuca, et al., 2004) mantiene su validez cuando se considera la presencia/ausencia de depresión en los pacientes con EM. La revisión de la literatura revela que sólo dos estudios han aportado informaciones en este sentido. El primero es el de Arnett et al. (2001) en el que se analizó la ejecución de pacientes con y sin depresión en la TOL tendiendo en consideración dos índices diferentes: uno de velocidad (tiempo de ejecución) y uno relativamente libre de la influencia de la velocidad (número de movimientos por ensayo). Los investigadores encontraron que los pacientes deprimidos no necesitaron sólo más tiempo para finalizar la tarea sino que realizaron un número superior de movimientos por ensayo en comparación con los no deprimidos, lo que indicaría que la disminución de la VP no es el único factor que influencia la ejecución en el test de los pacientes deprimidos. Para confirmar este hallazgo, los autores llevaron a cabo un análisis de regresión múltiple en el que la variable dependiente fueron las puntuaciones en el cuestionario de depresión CMDI y las variables independientes fueron el número de movimientos por ensayo en la TOL y las puntuaciones en una serie de tests neuropsicológicos de velocidad (SDMT, PASAT y test del Ascensor) incluidos en estudios anteriores (Arnett et al. 1999a). Los autores encontraron que fueron principalmente dos las variables capaces de predecir las puntuaciones en el cuestionario de depresión: las puntuaciones en el test del Ascensor y el número de movimientos por ensayos de la TOL que explicaron el 33% y el 3% de la varianza, respectivamente. En consecuencia, los investigadores concluyeron que, aunque la disminución de la VP fue un factor limitante en el rendimiento cognitivo de estos pacientes, parece haber un déficit genuino relacionado con otros procesos cognitivos implicados en la realización de los test. Este hallazgo llevó al planteamiento de la hipótesis de la velocidad cognitiva/déficit ejecutivo (The cognitive speed and central executive hypothesis) que

parece constituir una explicación más plausible de los problemas de los pacientes con depresión ya que propone que el perfil neuropsicológico de estos pacientes está caracterizado por la alteración de al menos dos dominios cognitivos, independientes el uno del otro: el primero y el más importante es la VP; el segundo es el funcionamiento ejecutivo (Arnett et al., 2001). Más recientemente otro estudio ha abordado esta cuestión de forma específica (Denney et al., 2005). Mediante la inclusión de dos puntuaciones distintas de la TOL, una relativa al tiempo de ejecución y la otra relacionada con la capacidad para resolver el problema, independientemente de la velocidad (puntuación total), estos investigadores encontraron una disociación en el patrón de ejecución del test entre pacientes con EM con y sin depresión. Más concretamente, los pacientes sin depresión se diferenciaron de los controles sólo en el tiempo de ejecución. Por el contrario, los pacientes con depresión, a pesar de necesitar más tiempo para realizar la tarea, obtuvieron una puntuación final inferior a la de los controles. Estos resultados concuerdan con los del estudio de Arnett et al. (2001) ya que indican que la disminución de la VP por sí sola no fue capaz de explicar el pobre rendimiento de los pacientes sin depresión pero no de los pacientes con depresión, lo que llevaría a aceptar la hipótesis planteada por el modelo *Relative Consequence* en el primer caso y la hipótesis de velocidad cognitiva/déficit ejecutivo en el segundo.

En cuanto a los estudios con tareas de TR, al día de hoy en la literatura no se encuentra ninguna investigación que haya adoptado la metodología de comparación entre pacientes con EM con y sin síntomas depresivos para el estudio de la depresión. Los únicos intentos que se han avanzado con el objetivo de controlar de forma eficaz el posible impacto de la depresión sobre la VP son los de Reicker et al. (2007) y Tombaugh et al. (2010). Estos autores encontraron en un primer momento que los pacientes con EM eran más lentos que los controles en la realización de las tareas de la batería CTIP. Sucesivamente, y al constatar que los pacientes obtenían puntuaciones significativamente más altas que los controles en los cuestionarios de depresión, seleccionaron un subgrupo de pacientes que no presentaban signos de depresión y los compararon con el grupo de controles sanos. Los resultados mostraron que los TR de los pacientes seguían siendo significativamente más elevados que los de los controles, por lo que los autores concluyeron que la ralentización de los pacientes con EM era

independiente de la presencia de síntomas depresivos. Sin embargo, al no considerar un tercer grupo de participantes constituido por pacientes con EM y síntomas depresivos, este estudio no aporta informaciones sobre el posible papel de la depresión como variable que puede empeorar la disminución de la VP debida a la enfermedad. Además, la ausencia de estudios que comparen pacientes con y sin depresión en la realización de tareas de TR no ha permitido hasta el momento determinar cuáles son las fases específicas del procesamiento de la información que están ralentizadas en los pacientes con EM dependiendo de la presencia/ausencia de depresión.

Tabla 4.3. Revisión de los estudios sobre depresión y Velocidad de Procesamiento en Esclerosis Múltiple.

Autores (año)	Participantes	Medidas depresión	Medidas VP	Análisis	Resultados
Beatty et al. (1989)	<ul style="list-style-type: none"> • 42 EMRR • 25 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • SDMT 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos (pacientes sin depresión vs controles) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencias significativas entre grupos.
Millefiorini et al. (1992)	<ul style="list-style-type: none"> • 18 EMRR (6 depresión mayor 7 depresión menor 5 sin depresión) 	<ul style="list-style-type: none"> • SCID (DSM-III-R) • MMPI-escala de depresión 	<ul style="list-style-type: none"> • TMT 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos 	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias significativas entre grupos.
DeLuca et al. (1994)	<ul style="list-style-type: none"> • 23 EM (35% EMRR 44% EMCP5 17% EMPR) • 23 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • PASAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Correlaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • No correlaciones significativas entre puntuaciones BDI y PASAT.
Krupp et al. (1994)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 EM • 20 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Stroop • TMT • SDMT 	<ul style="list-style-type: none"> • Covarianza 	<ul style="list-style-type: none"> • Las diferencias entre los grupos no varían al covariar las puntuaciones en CES-D.
Arnett et al. (1999a)	<ul style="list-style-type: none"> • 61 EM (57% EMRR 30% EMSP 10% EMPP 3% EMPR 20 deprimidos 41 no deprimidos) • 8 CNT no deprimidos 	<ul style="list-style-type: none"> • CMDI • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • SDMT-Oral • PASAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes deprimidos se diferencian tanto de los CNT como de los pacientes no deprimidos. • Los pacientes no deprimidos no se diferencian de los CNT.

Archibald y Fisk (2000)	<ul style="list-style-type: none"> • 35 EM (20 EMRR, 15 EMSP) • 35 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • Tarea de Sternberg (Velocidad de Búsqueda en Memoria y Velocidad de respuesta inicial) 	<ul style="list-style-type: none"> • Covarianza 	<ul style="list-style-type: none"> • Las diferencias entre los grupos no varían al covariar las puntuaciones en BDI.
Arnett et al. (2001)	<ul style="list-style-type: none"> • 63 EM (50% EMRR, 34% EMSP, 12% EMPP, 4% EMPR, deprimidos= 15, no deprimidos= 35) 	<ul style="list-style-type: none"> • CMDI • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • TOL (número de movimientos y tiempo de ejecución) 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos (pacientes deprimidos vs no deprimidos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencias entre pacientes deprimidos y no deprimidos en ambas puntuaciones del test.
Arnett et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none"> • 55 EM (55% EMRR, 29% EMSP, 13% EMPP, 4% EMPR) 	<ul style="list-style-type: none"> • CMDI • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • SDMT-Oral • PASAT • TOL 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • La ejecución en los test predice de forma significativa las puntuaciones en CMDI ($R^2 = .30$).
Vitkovitch et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 EM • 20 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> • STROOP 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Las diferencias entre los grupos en las puntuaciones CES-D no explican el mayor efecto de interferencia en los pacientes con EM.
Demaree et al. (2003)	<ul style="list-style-type: none"> • 23 EM (10 EMPP, 8 EMRR, 4 EMSP) • 23 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • PASAT (2.4, 2.0, 1.6, 1.2 seg.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes deprimidos se diferencian tanto de los CNT como de los pacientes no deprimidos en todos los ensayos. • Los pacientes no deprimidos se diferencian de los CNT en los ensayos 2.0, 1.6 y 1.2 seg.
Landro et al.	<ul style="list-style-type: none"> • 26 EM 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • SDMT 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Correlaciones significativas

(2004)	(92% EMRR 8% EMPP)		<ul style="list-style-type: none"> PASAT 		<ul style="list-style-type: none"> entre puntuaciones BDI y puntuaciones en ambos test Las puntuaciones en BDI predicen la ejecución en SDMT y PASAT ($p < .05$ para ambos).
Denney et al. (2004)	<ul style="list-style-type: none"> 71 EM (55% EMRR 45% EMPP) 40 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> TOL STROOP computerizado 	<ul style="list-style-type: none"> Covarianza 	<ul style="list-style-type: none"> Las diferencias entre los grupos no desaparecen al covariar las puntuaciones en CES-D.
Denney et al. (2005)	<ul style="list-style-type: none"> 60 EM (20 EMRR 20 EMPP 20 EMSP) 24 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> TOL (número de movimientos y tiempo de ejecución) STROOP computerizado 	<ul style="list-style-type: none"> Comparación entre grupos 	<ul style="list-style-type: none"> Tanto los pacientes deprimidos como los no deprimidos se diferencian de los controles en todas las medidas de velocidad. No diferencias entre pacientes deprimidos y no deprimidos.
Arnett (2005)	<ul style="list-style-type: none"> 53 EM (58% EMRR 28% EMSP 11% EMPP 2% EMPR) 	<ul style="list-style-type: none"> CMDI BDI 	<ul style="list-style-type: none"> SDMT-Oral PASAT TOL TOH 	<ul style="list-style-type: none"> Correlaciones y regresión bivalente y múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> Correlaciones significativas entre puntuaciones en los test y puntuaciones en las subescalas humor y evaluativa de CMDI ($r = 2.18$ a $.49$). No correlaciones significativas entre puntuaciones en los test y puntuaciones en subescala vegetativa de CMDI ($r = 2.33$ a $.48$)-
Parmenter et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> 22 EMRR 20 CNT sanos 	<ul style="list-style-type: none"> BDI-II 	<ul style="list-style-type: none"> 0, 1, 2 back 	<ul style="list-style-type: none"> Covarianza 	<ul style="list-style-type: none"> Las diferencias entre los grupos no varían al covariar las puntuaciones en BDI-II.

Reicker et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • 60 EM (35 EMRR, 19 EMSP, 5 EMPP, 1 EMB) • 60 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI-II 	<ul style="list-style-type: none"> • SRT • CRT • TR búsqueda semántica 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos (pacientes sin depresión vs controles) 	<ul style="list-style-type: none"> • Las diferencias entre pacientes sin depresión y controles demuestran que la disminución de la VP en EM es independiente de la depresión.
Santiago et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • 165 EMRR • 35 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • BDI 	<ul style="list-style-type: none"> • STROOP • PASAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Las diferencias entre los grupos en PASAT no desaparecen al covariar las puntuaciones en BDI.
Bodling et al. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> • 62 EM (43 EMRR, 20 EMSP) • 57 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> • STROOP computerizado 	<ul style="list-style-type: none"> • Covarianza 	<ul style="list-style-type: none"> • Las diferencias entre los grupos no desaparecen al covariar las puntuaciones en CES-D.
Diamond (2008)	<ul style="list-style-type: none"> • 47 EM (59% EMRR, 2% EMSP, 14% EMPP, 21 deprimidos, 26 no deprimidos) • 20 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> • VTSAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación entre grupos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos grupos de pacientes se diferencian de los CNT (pacientes obtienen puntuaciones más altas). • No diferencias entre pacientes deprimidos y no deprimidos.
Siepmann et al. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> • 101 EM • 117 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • HADS 	<ul style="list-style-type: none"> • PASAT (2 y 3 seg.) • SDMT 	<ul style="list-style-type: none"> • Correlaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Las correlaciones entre puntuaciones en HADS y test neuropsicológicos dejan de ser significativas al controlar el efecto de la discapacidad neurológica (EDSS).
Denney y Lynch (2009)	<ul style="list-style-type: none"> • 248 EM (73.4% EMRR, 12.9% EMPP, 13.7% EMSP) • 178 CNT 	<ul style="list-style-type: none"> • CES-D 	<ul style="list-style-type: none"> • STROOP computerizado 	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Las puntuaciones en CES-D no explican las diferencias entre los grupos en todos los ensayos del test.

Nota. BDI: Beck Depression Inventory;TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modality Test; PASAT: Paced Auditory Serial Attention Test; CES-D=Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; SCID: Structured Clinical Interview; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition-Revised; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale; MMPI= Minnesota Multiphasic Personality Inventory; CMDI= Chicago Multi-Scale Depression Inventory; TOL: Tower of London; TOH: Tower Of Hanoi; VT-SAT: Visual Threshold Serial Addition Test; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EMB: Esclerosis Múltiple Benigna; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; SRT: Simple Reaction Time; CRT: Complex Reaction Time.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

En los últimos años, la investigación sobre deterioro cognitivo en EM ha centrado de manera importante su atención en el estudio de variables como la Velocidad de Procesamiento de la información (VP). Diferentes estudios han ilustrado el impacto negativo que la enfermedad tiene sobre este particular dominio del funcionamiento cognitivo. La mayoría de los resultados de estas investigaciones convergen en indicar que la lentitud en el procesamiento de la información es la principal alteración cognitiva que presentan los pacientes con EM (Forn et al., 2008; Macniven et al., 2008; DeLuca et al., 2004). A pesar de la importancia de este dominio cognitivo y del abundante número de investigaciones sobre el tema realizadas hasta el momento, todavía hoy permanecen abiertas al menos tres cuestiones.

La primera hace referencia a la relación entre la VP y los diferentes fenotipos de la enfermedad. Como se ha descrito en el apartado teórico, los pacientes con EM pueden encontrarse en diferentes momentos de evolución y presentar grados de disfunción neurológica variados. Además, difieren en el perfil y en la gravedad de las alteraciones cognitivas. Sin embargo, la práctica más común en las investigaciones sobre VP en EM ha sido mezclar diferentes sub-tipos de enfermedad, prestando poca atención al hecho de que esta enfermedad no es una entidad homogénea (ver Tabla 4.1.). En la literatura se encuentran sólo 6 estudios en los que se han comparado pacientes con diferentes formas clínicas de la enfermedad. En su conjunto, los resultados indican la existencia de una relación entre curso clínico de la enfermedad y gravedad de los déficits de velocidad. De hecho, todos los estudios coinciden en indicar que la ralentización de los pacientes con EMSP es mucho más acusada que la que presentan los pacientes con EMRR. Hay incluso evidencias que apuntan a que la disminución de la velocidad en pacientes con EMRR es mínima, tanto que en algunas tareas no se evidencian diferencias entre este grupo de pacientes y los controles sanos (De Sonneville et al., 2002; Archibald y Fisk, 2000). A la vista de estos últimos hallazgos, la heterogeneidad de las muestras de pacientes incluidas en la mayoría de las investigaciones hace que las conclusiones avanzadas sobre el déficit de velocidad en EM pierdan validez y especificidad. La cuestión cobra especial importancia al considerar los pacientes con EMRR ya que cabe la posibilidad de que se haya magnificado el déficit de velocidad

que presentan o que se les haya atribuido este déficit sin padecerlo. En conclusión, la heterogeneidad de las muestras dificulta la interpretación de los resultados en cuanto a su significación última. En este sentido, una forma de ir definiendo las características del patrón de afectación neuropsicológica de los pacientes con EM sería obtener datos a partir del estudio de muestras bien definidas.

La segunda cuestión hace referencia a la relación entre VP y depresión. Debido a su alta prevalencia (McGuigan y Hutchinson, 2006; Minden y Schiffer, 1990; Nocentini, 2006), a las consecuencias para la calidad de vida (Pozzilli et al., 2012; Yamout et al., 2013) y posiblemente para la progresión de la enfermedad (Arnett et al., 2008; Landro et al., 2004), la depresión ha sido ampliamente estudiada en esta población clínica en los últimos 25 años. Sin embargo, y contrariamente a las evidencias provenientes de estudios desarrollados en la población general y en otras poblaciones clínicas que indican la presencia de una clara relación entre VP y depresión, todavía se desconoce en qué medida la depresión constituye un factor clave en la aparición de las alteraciones de velocidad en los pacientes con EM. El motivo de este desconocimiento reside principalmente en las limitaciones metodológicas de la gran mayoría de los estudios desarrollados hasta el momento. Una revisión crítica de la literatura revela que la metodología más común ha sido controlar el posible efecto de la depresión mediante métodos estadísticos tales como el análisis de covarianza, lo que ha llevado a concluir que la EM afecta a la VP independientemente de la depresión. Sin embargo, la ausencia de relación entre VP y depresión en estos estudios podría ser debida a un control ineficiente de los síntomas depresivos, más que a una verdadera relación de independencia entre las dos variables. De hecho, se ha señalado que el análisis de covarianza es una estrategia poco eficaz en el estudio de la relación entre depresión y deterioro cognitivo (Arnett et al., 1999a, Demaree et al., 2003). Lo confirman los resultados de los pocos estudios que, en lugar de controlar el efecto de confusión de la depresión, la han considerado como variable de agrupamiento, comparando pacientes con EM con y sin síntomas depresivos. Los hallazgos de estas investigaciones parecen indicar que la depresión juega un papel fundamental en determinar la ralentización que caracteriza los pacientes con EM, llegando incluso a constituir en algunos casos la única variable responsable de la pobre ejecución de los pacientes en pruebas de velocidad (Arnett et al., 1999a; Demaree et al., 2003). De estos últimos hallazgos se deduce la

importancia de considerar esta variable a la hora de estudiar la disminución de la VP en EM.

La tercera cuestión que permanece abierta hace referencia al origen de la disminución de la VP en esta población clínica. A pesar de que los déficits de velocidad están ampliamente documentados en EM, todavía se desconoce cuáles son las fases del procesamiento de la información (perceptiva, motora y cognitiva) que están ralentizadas. Al menos dos aspectos han dificultado la clarificación de esta cuestión. El primer problema deriva de las limitaciones de los instrumentos empleados habitualmente para la evaluación de la VP. Así, y pese a que los test neuropsicológicos tradicionales proporcionan una información relevante sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM, la interpretación de las puntuaciones que obtienen los pacientes es dificultosa por los efectos de “aumento” y de “confusión” (Lynch et al., 2010) descritos en el apartado 4.3. Con el objetivo de superar las limitaciones de estos instrumentos, recientemente se ha propuesto la incorporación de herramientas de evaluación alternativas como las tareas de TR cuyas ventajas respecto a los tests neuropsicológicos tradicionales se han comentado extensamente en el Capítulo 3. Hasta la fecha, dos razones principales han dificultado la incorporación de estas medidas en la práctica clínica (Erlanger et al., 1999): el limitado número de estudios comparando la sensibilidad relativa de las tareas de TR y de las medidas neuropsicológicas tradicionales para detectar los déficits de velocidad en EM y la falta de datos normativos necesarios para la interpretación de los resultados obtenidos por parte de los pacientes en las tareas de TR. El segundo problema que ha obstaculizado la clarificación de qué fases del procesamiento de la información están afectadas en EM, guarda relación con las limitaciones de los trabajos experimentales con tareas de TR en EM. Así, como se ha descrito en el apartado 4.4., parece existir cierto consenso sobre la presencia de una disminución de la velocidad a nivel perceptivo-motor en los pacientes con EM; sin embargo, son muy escasos los intentos por evaluar de forma aislada los componentes perceptivo y motor. En otras palabras, se desconoce si los componentes perceptivo y motor se ven afectados por igual. Los resultados de los estudios tampoco son unánimes en cuanto a la presencia de ralentización de los procesos cognitivos. Así, a modo de ejemplo, algunos autores proponen la existencia de una ralentización de la VP a nivel puramente perceptivo-motor (Jenekens-Schinkel et al., 1988; Janculjak et al., 2002; Stoquart-Elsankari et al., 2010); otros, por el contrario, ofrecen evidencias a

favor de una ralentización que afecta a la esfera cognitiva (Kail,1998; Foong et al., 2000, De Sonneville et al., 2002; Kujala et al., 1994; Reicker et al., 2007). Además, hay que señalar que algunos de estos últimos estudios presentan limitaciones metodológicas que no permiten inferir la presencia de una ralentización cognitiva “pura”, independiente del componente perceptivo-motor. Por último, el análisis de la literatura revela que sólo un trabajo previo ha evaluado el efecto de la complejidad tanto entre tareas como intra tarea con el objetivo específico de desvelar si la disminución de la VP afecta a todos los procesos cognitivos implicados en su realización o si la afectación es más selectiva (Reicker et al., 2007). Resumiendo, los resultados de los estudios con tareas de TR no son consistentes en relación a la afectación de las fases centrales del procesamiento de la información. A la luz de lo descrito anteriormente, parece necesario desarrollar estudios con tareas de TR que permitan aclarar si existe una disminución de la velocidad a nivel central y, en caso de existir, cuáles son los procesos cognitivos afectados.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del presente estudio se centra en profundizar en la naturaleza de las alteraciones de la VP en EM (perceptivo-motora y/o cognitiva) y su relación con la presencia de síntomas depresivos.

Este objetivo general puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos.

Objetivo del Experimento I

Objetivo 1. Determinar el impacto de la EM en la realización de tests neuropsicológicos sensibles a las alteraciones de la VP en una muestra homogénea de pacientes con EMRR.

Objetivo 2. Determinar la influencia de los síntomas depresivos en la realización de tests neuropsicológicos sensibles a las alteraciones de la VP en pacientes con EMRR.

Objetivo 3. Testar la validez de la hipótesis planteada por el modelo *Relative Consequence* (De Luca et al., 2004) en pacientes con EMRR con y sin síntomas depresivos.

Hipótesis del Experimento I

Hipótesis 1. (Objetivo 1) Si tal y como sugieren la mayoría de los estudios en los que se ha comparado el rendimiento de pacientes con EM y controles sanos (Macniven et al., 2008; Lengerfelder et al., 2006; De Luca et al., 2004), el impacto de la EM sobre la VP es de carácter generalizado, entonces los pacientes con EMRR obtendrán puntuaciones peores que los controles en todos los test neuropsicológicos de velocidad.

Hipótesis 2. (Objetivo 2) Si tal y como plantean autores como Denney et al. (2004) y Arnett et al. (1999a) los síntomas depresivos afectan al rendimiento de los pacientes con EMRR en tests neuropsicológicos de velocidad, entonces la ejecución de los pacientes con síntomas depresivos será inferior a la de los pacientes sin síntomas depresivos al menos en uno de los tests neuropsicológicos.

Hipótesis 3. (Objetivo 3) Si tal y como plantea el modelo *Relative Consequences* (DeLuca et al., 2004), las alteraciones cognitivas de los pacientes con EM son debidas principalmente a alteraciones en la VP, entonces las diferencias entre los pacientes con EMRR sin depresión y los controles sanos en la realización de los tests neuropsicológicos desaparecerán al controlar el efecto de la VP.

Objetivo del Experimento II

Objetivo 4. Desarrollar una batería de tareas de TR cuyo nivel de complejidad aumente de forma progresiva y que requieran desde una simple respuesta motora hasta la puesta en marcha de procesos cognitivos más complejos.

Objetivo 5. Explorar si variables demográficas como genero, edad y educación afectan de forma significativa la ejecución de los pacientes en tareas de TR.

Objetivo 6. Proporcionar datos normativos para población española de cada una de las tareas de TR según las variables demográficas que resulten tener un impacto significativo sobre su realización.

Hipótesis del Experimento II

Hipótesis 4. (Objetivo 5) Si la edad, la educación el género afectan la ejecución de los participantes en las tareas de TR, entonces esta variable explicará una porción significativa en la variabilidad de los resultados obtenidos por los participantes.

Objetivo del Experimento III

Objetivo 7. Determinar el impacto de la EM en la realización de tareas de TR en una muestra homogénea de pacientes con EMRR.

Objetivo 8. Determinar la influencia de los síntomas depresivos en la realización de tareas de TR en pacientes con EMRR.

Objetivo 9. Determinar cuáles son los estadios del procesamiento de la información (perceptivo, motor, cognitivo) afectados en pacientes con EMRR con y sin síntomas depresivos.

Hipótesis del Experimento III

Hipótesis 5. (Objetivo 7) Si, tal y como plantean autores como Reicker et al. (2007), Parmenter et al. (2007), Janculjak et al. (2002); Stoquart-Elsankari et al. (2010), el impacto de la EM es de carácter generalizado, entonces los pacientes con EMRR obtendrán puntuaciones peores que los controles en todas las tareas de TR.

Hipótesis 6. (Objetivo 8) Si, tal y como plantean autores como Denney et al. (2004) y Arnett et al. (1999a), los síntomas depresivos afectan al rendimiento de los pacientes con EMRR en tests neuropsicológicos de velocidad, entonces cabe esperar que la realización de los pacientes con síntomas depresivos será inferior a la de los pacientes sin síntomas depresivos también en las tareas de TR.

Hipótesis 7. (Objetivo 9) Si, tal y como plantean autores como , hay una ralentización a nivel motor en pacientes con EM, entonces se evidenciarán diferencias entre pacientes y controles en la tarea de Finger Tapping.

Hipótesis 8. (Objetivo 9) Si, tal y como plantean Kujala et al. (1994), hay una ralentización a nivel perceptivo en pacientes con EM, entonces las diferencias entre pacientes con EM y controles sanos en la tarea TRS seguirán siendo significativas tras controlar el efecto de la velocidad a nivel motor.

Hipótesis 9 (Objetivo 9) Si, tal y como sugieren los trabajos de Reicker et al. (2007) y Kujala et al. (1994), la ralentización en pacientes con EM afecta tanto al procesamiento periférico como al procesamiento central de la información, entonces las diferencias entre pacientes con EM y controles sanos en las tareas de TR seguirán siendo significativas tras controlar el efecto de la velocidad a nivel perceptivo-motor.

6. EXPERIMENTO I

6.1. Materiales y método

6.1.1. Participantes

Cuarenta y dos pacientes con EM de la Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz de Madrid fueron seleccionados para este estudio de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de EMRR según los criterios de McDonald (Polman et al., 2005); puntuación <6 en la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS; Kurtzke, 1983); en caso brote reciente se requería que hubiera transcurrido al menos un mes desde la remisión de los síntomas; y no haber recibido tratamiento con esteroides en el mes previo a la evaluación. Los pacientes con EM fueron asignados a dos grupos a partir de sus puntuaciones en la versión española del Inventario de Depresión de Beck (BDI; Sanz y Vázquez, 1998; Beck y Steer, 1987). Resultado de ello, 22 pacientes con EM fueron asignados al grupo de pacientes con síntomas depresivos y 20 al grupo de pacientes sin síntomas depresivos, estableciendo el punto de corte para el grupo con síntomas depresivos en la puntuación $BDI > 13$ (Lasa et al., 2000, Stoquart-Elsankari et al., 2010). Veinticuatro sujetos control equiparados en género, edad y nivel educativo con ambos grupos de pacientes reclutados mediante anuncios en el hospital y en la universidad también participaron en el estudio. Los participantes sanos no presentaron síntomas depresivos (puntuación $BDI < 13$ en todos los casos). Los criterios de exclusión para los 66 participantes fueron: presencia de antecedentes de traumatismo craneoencefálico, accidentes cerebrovasculares u otras enfermedades del Sistema Nervioso Central, presencia de abuso de alcohol u otras drogas (excluida nicotina), presencia de trastornos visuales no corregidos o motores que pudieran interferir en la adecuada realización de las pruebas.

Todos los participantes eran diestros según los resultados obtenidos en el test de preferencia manual *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971). Las características demográficas y clínicas de los participantes se muestran en la Tabla 6.1. Todos los participantes fueron informados de los detalles de la evaluación y manifestaron por escrito su consentimiento para participar en el estudio, de acuerdo a la declaración de Helsinki.

6.1.2. Materiales y procedimiento

La evaluación de los pacientes se llevó a cabo en dos sesiones. Previamente a la citación de los pacientes, se realizó una labor de revisión de historias clínicas para recoger los datos clínicos de cada paciente y así evitar que la primera de las entrevistas con el sujeto fuera demasiado extensa. Todos los pacientes fueron evaluados en las mismas condiciones de luz, temperatura y sonoridad. En la primera entrevista se les explicó a los pacientes (y al acompañante) el estudio que se iba a llevar a cabo, en qué consistía, cuáles eran los objetivos y que en todo momento se le proporcionaría toda la información que precisaran. Después, se realizó una breve entrevista clínica, se exploró cómo se encontraba en ese momento el paciente y se valoró su grado de funcionalidad actual. La entrevista clínica y la prueba de la EDSS se realizaron por médicos neurólogos. Al finalizar la sesión, los pacientes firmaron el consentimiento informado y recibieron una cita para la siguiente sesión, que en ningún caso excedió de una semana desde la valoración de la funcionalidad. La segunda sesión duró aproximadamente 45 minutos y se realizó entre las 9 y las 12 de la mañana. Con los sujetos que forman parte del grupo control se realizó una única entrevista. En primer lugar se le explicó brevemente el estudio y se les realizó una serie de preguntas acerca de su estado de salud general (antecedentes personales y familiares, tratamientos, etc). Después de la firmas del consentimiento informado, se comenzó con la valoración cognitiva (siguiendo el mismo orden que en el caso de los pacientes).

Se administraron a los participantes los siguientes test neuropsicológicos:

Symbol Digit Modality Test (SDMT): en este test, ideado por Smith en el 1982, se le muestra al examinado una lámina en la que aparecen una serie de símbolos a cada uno de los cuales corresponde un dígito diferente. La función del examinado es anotar el número correspondiente al símbolo indicado. Debe proceder de forma consecutiva, sin dejar ningún espacio vacío. Después de los ítems de práctica en los que se corrigen los posibles errores del sujeto, se empieza a contabilizar el tiempo de ejecución. Se detiene la ejecución del sujeto después de 90 segundos. La puntuación en el test es el número de símbolos correctamente completados.

Test de colores y palabras (Stroop): la versión estandarizada empleada (Golden, 1978) consta de tres láminas, cada una de las cuales contiene 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. En la primera lámina aparecen las palabras

‘ROJO’, ‘VERDE’ y ‘AZUL’, ordenadas al azar e impresas en tinta negra, en una hoja de tamaño A4. El examinado debe leer las palabras (Stroop-P). La segunda lámina consiste en 100 elementos iguales (‘XXXX’) impresos en tinta azul, verde o roja. El examinado debe decir cuál es el color de la tinta (Stroop-C). En la tercera lámina aparecen las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda; el examinado debe nombrar el color de la tinta con la que esta impresa la palabra, ignorando el significado (Stroop-PC). Se registró el número de respuestas correctas en 45 segundos en cada una de las tres condiciones. También se calculó una puntuación derivada llamada (Stroop-I) que informa sobre la capacidad del sujeto para inhibir la respuesta prepotente, eliminando el efecto de la VP. La fórmula para el cálculo de esta puntuación se basa en el contraste entre la puntuación real en la condición PC y una puntuación predicha en función del rendimiento del sujeto en las dos condiciones preliminares. La puntuación predicha deriva de $(C \times P) / (C + P)$ e incluye el supuesto de que el rendimiento de un sujeto en cada ítem de la condición PC es una función aditiva del tiempo para leer una palabra y del tiempo para nombrar un color (Golden, 1978).

Trail Making Test (TMT): este test, incluido en la Batería Neuropsicológica de Halstead-Reitan (Reitan y Wolfson, 1985), consta de dos partes (A y B) que se deben realizar de forma precisa y tan rápida como sea posible. El TMT-A requiere que el examinado conecte con una línea 25 círculos numerados y distribuidos al azar en una hoja de papel (es decir, 1-2-3-4, etc.) En el TMT-B, el examinado debe conectar dibujando una línea números (1-13) y letras (A-L) de forma alterna (es decir, 1-A-2-B-3-C, etc.). La puntuación en cada parte representa la cantidad de tiempo necesario para completar la tarea. Además se calcularon las puntuaciones derivadas B/A y B-A, libre del peso de la velocidad de procesamiento. La puntuación obtenida al dividir el tiempo de ejecución de la parte B entre el tiempo de la parte A proporciona un índice del componente ejecutivo de la prueba. La comparación entre ambas partes supone una medida del control ejecutivo implicado en la alternancia entre las dos secuencias que debe seguir el sujeto, de modo que puntuaciones superiores a tres puntos son indicativas de una alteración ejecutiva de cambio atencional (Periañez et al., 2007; Arbuthnott y Frank, 2000).

Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT): este test, que pertenece a la Batería Neuropsicológica Breve (BNB) propuesta por Duque et al., (2011), es una versión

modificada del test original. Está constituida por 60 números que van del 1 al 9 que se presentan aleatoriamente de forma auditiva. La tarea que se debe realizar consiste en sumar el primer número al segundo y decir la suma, el segundo al tercero y decir la suma, y así sucesivamente, de tal forma que si se presentan los números 3, 6 y 2 los participantes deben responder 9, de la suma entre el 3 y el 6, y 8, de la suma entre el 6 y el 2. La diferencia fundamental con el test original es que en esta versión el intervalo inter-estimular no es fijo sino que depende del tiempo de respuesta del sujeto. De hecho, el examinador espera a que el sujeto emita su respuesta antes de presentar el estímulo siguiente. Las puntuaciones en el test son el número de respuestas correctas y el tiempo total de ejecución.

Las puntuaciones en el Stroop, TMT y PASAT-BNB no pudieron registrarse en todos los participantes del grupo EM con síntomas depresivos, mientras que las puntuaciones del Stroop no pudieron registrarse en un participante del grupo EM sin síntomas depresivos debido al extravío de los protocolos. Pese a ello, y dado el carácter independiente de las comparaciones estadísticas realizadas entre las puntuaciones de los tests neuropsicológicos seleccionados, ninguno de estos participantes fue eliminado de los análisis.

5.2. Análisis de datos

Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de las variables. Para determinar la presencia de diferencias entre los grupos en las variables demográficas y clínicas (edad, educación, BDI, EDSS, duración de la enfermedad) se emplearon ANOVAs de un factor, la prueba *t de Student* o *Chi cuadrado*. Con el fin de evitar posibles diferencias en el rendimiento entre los grupos de pacientes debidas a la medicación se comparó el número total de fármacos con posible efecto psicomotor consumidos por los dos grupos de pacientes. Se consideraron para el análisis las siguientes categorías de medicación: antiespasmódicos y relajantes musculares, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos y benzodiazepinas (Arnett et al., 1999a). También se comparó el número de pacientes con EM con y sin síntomas depresivos en tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor en el momento de la evaluación. Para la comparación del rendimiento neuropsicológico entre grupos se realizaron ANOVAs de 1 factor para las variables seleccionadas. El nivel de significación adoptado fue de $p < 0,05$ para todos los análisis. Se adoptó un nivel de

significación de $p < 0,05$ corregido por Bonferroni para todas las pruebas con comparaciones múltiples. Todos los análisis se realizaron mediante el software de análisis estadístico SPSS v17.0.

6.3. Resultados

6.3.1. Demográficos

Dada la ausencia de puntuaciones neuropsicológicas de algunos de los pacientes, los sujetos que conformaron los tres grupos de comparación variaron en cada test (Tabla 6.1.) Por este motivo se analizó la presencia de diferencias en género, edad y educación entre grupos de forma separada en cada una de las pruebas. Los resultados mostraron ausencia de diferencias en género entre los tres grupos considerados en la realización de las pruebas SDMT ($\chi^2 (2)=0,911$; $p=0,634$), Stroop ($\chi^2 (2)=0,603$; $p=0,74$), TMT ($\chi^2 (2)=0,778$; $p=0,678$) y PASAT-BNB ($\chi^2 (2)=1,281$; $p=0,527$). Asimismo no se registraron diferencias en edad entre los tres grupos considerados para la comparación de las pruebas SDMT ($F (2, 65)=0,627$; $p=0,538$), Stroop ($F (2, 62)=0,856$; $p=0,43$), TMT ($F (2, 63)=0,657$; $p=0,522$) y PASAT-BNB ($F (2, 63)=0,498$; $p=0,61$). No se registraron diferencias en nivel educativo entre los tres grupos comparados en la ejecución de las pruebas SDMT ($F (2, 65)=2,6$; $p=0,08$), Stroop ($F (2, 62)=1,8$; $p=0,169$), TMT ($F (2, 63)=1,4$; $p=0,253$) y PASAT-BNB ($F (2, 63)=2,4$; $p=0,1$).

Sin embargo se confirmó la presencia de diferencias significativas en el cuestionario BDI de síntomas depresivos (SDMT: $F (2, 65)=69,2$; $p < 0,001$; Stroop: $F (2, 62)=64,3$; $p < 0,001$; TMT: $F (2, 63)=68,6$; $p < 0,001$; PASAT-BNB: $F (2, 63)=69,1$; $p < 0,001$), obteniendo los pacientes asignados al grupo con síntomas depresivos mayores puntuaciones en comparación con los pacientes sin síntomas depresivos y los controles sanos ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre los pacientes sin síntomas depresivos y los controles en relación con la puntuación en el BDI ($p > 0,393$). Dieciocho pacientes con EM sin síntomas depresivos (82%) y 20 pacientes con EM y síntomas depresivos (90%) estaban en tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor en el momento de la evaluación. Los fármacos inmunomoduladores administrados fueron el Interferón beta-1a intramuscular o subcutáneo, el Interferón beta-1b y el Acetato de Glatiramero mientras que el medicamento inmunosupresor fue el Natalizumab. El número de pacientes tratados no difirió estadísticamente entre los grupos de pacientes con EM con y sin síntomas depresivos ($\chi^2 (1)=0,937$; $p=0,333$).

Los dos grupos de pacientes no mostraron diferencias en ninguna de las restantes variables clínicas ($p > 0,249$; véase Tabla 6.1.).

Tabla 6.1. Características demográficas y clínicas de cada grupo de participantes. Los valores indican las puntuaciones medias (desviación estándar).

		SDMT	Stroop	TMT	PASAT-BNB
EM deprimidos	N (varones)	20 (7)	18 (6)	18 (6)	18 (7)
	Edad (años)	43,3 (7,6)	43,8 (7,3)	43,4 (6,8)	43,2 (8)
	Educación (años)	11,8 (4)	12,2 (3,8)	12,6 (3,4)	11,8 (4,2)
	BDI*	22,8 (7,9)	22,3 (7,8)	22,5 (7,6)	22,4 (7,5)
	N medic.	0,5 (0,8)	0,4 (0,8)	0,6 (0,8)	0,4 (0,8)
	EDSS	3,1 (1,5)	3,1 (1,6)	3,2 (1,5)	3,1 (1,5)
	Duración EM (meses)	150 (84,9)	153,3 (86,8)	150,7 (85,1)	139,3 (81,6)
EM no deprimidos	N (varones)	22 (5)	21 (5)	22 (5)	22 (5)
	Edad (años)	40,5 (7,9)	40,4 (8,1)	40,5 (7,9)	40,5 (7,9)
	Educación (años)	13,5 (3,3)	13,6 (3,4)	13,5 (3,3)	13,5 (3,3)
	BDI*	7,4 (3,5)	7,3 (3,5)	7,4 (3,5)	7,4 (3,5)
	N medic.	0,2 (0,5)	0,2 (0,5)	0,2 (0,5)	0,2 (0,5)
	EDSS	2,4 (1,5)	2,5 (1,5)	2,4 (1,5)	2,4 (1,5)
	Duración EM (meses)	115,1 (74)	116 (75,7)	115,1 (74)	115,1 (74)
Controles	N (varones)	24 (8)	24 (8)	24 (8)	24 (8)
	Edad (años)	41,5 (9,1)	41,5 (9,1)	41,5 (9,1)	41,5 (9,1)
	Educación (años)	14,6 (4,7)	14,6 (4,7)	14,6 (4,7)	14,6 (4,7)
	BDI*	5,2 (3,6)	5,2 (3,6)	5,2 (3,6)	5,2 (3,6)
	N medic.	0,04 (0,2)	0,04 (0,2)	0,04 (0,2)	0,04 (0,2)

Nota. BDI: Beck Depression Inventory; N medic.: Número de medicamentos; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Esclerosis Múltiple; SDMT: Symbol Digit Modality Test; TMT: Trail Making Test; PASAT-BNB: Paced Auditory Serial Addition Test-BNB. *: Solo se registraron diferencias entre los tres grupos en la variable BDI obteniendo los pacientes con EM y depresión una puntuación mayor que los pacientes con EM sin depresión y que los controles sanos, no diferenciándose estos dos últimos entre sí.

6.3.2. Tests neuropsicológicos

Los ANOVAs de un factor sobre las variables Stroop-P, Stroop-C y Stroop-PC mostraron un efecto significativo del factor grupo en todos los casos (Stroop-P: $F(2, 62)=15,8$; $p<0,001$; Stroop-C: $F(2, 62)=10,6$; $p<0,001$; Stroop-PC: $F(2, 62)=6,6$; $p=0,002$). Las pruebas *post hoc* mostraron diferencias de rendimiento entre los dos grupos de pacientes y los controles en todas las pruebas (EM sin síntomas depresivos vs controles: Stroop-P: $p=0,002$; Stroop-C: $p=0,011$; Stroop-PC: $p=0,035$; EM con síntomas depresivos vs controles: Stroop-P: $p<0,001$; Stroop-C: $p<0,001$; Stroop-PC: $p=0,003$). Por el contrario, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes en ninguna de las condiciones del test (Stroop-P: $p=0,139$; Stroop-C: $p=0,419$; Stroop-PC: $p=1$). En contraste con los resultados mostrados en el análisis de las puntuaciones directas del test, el ANOVA realizado sobre la puntuación derivada Stroop Interferencia no mostró diferencias asociadas al factor Grupo ($F(2, 62)=0,3$; $p<0,77$; véase Tabla 6.2.).

Tabla 6.2. Puntuaciones medias (desviación estándar) y resultados de los ANOVAs comparando el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EM con síntomas depresivos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos en los tests neuropsicológicos empleados.

Test	EM deprimidos	EM no deprimidos	Controles	F	p	Post hoc
SDMT	29,6 (10,6)	40,6 (13,5)	48,2 (8,6)	15,5	0,001	* **
TMT A	55,2 (19,6)	40,3 (19,1)	32,7 (12,6)	9,1	0,001	* **
TMT B	166,8 (109,9)	96,5 (62,3)	70,1 (24,2)	10,1	0,001	* **
TMTB-A	111,66 (97,1)	56,1 (60,2)	38,3 (20,2)	6,9	0,001	* **
Stroop P	87,2 (17,3)	98,1 (15,4)	114,7 (17)	14,5	0,001	** ***

Stroop C	60,4 (15,8)	67 (11,3)	79 (13,5)	9,9	0,001	** ***
Stroop PC	35,3 (10,7)	38,8 (11,3)	47,4 (12,5)	6	0,002	** ***
Stroop I	-0,2 (8,5)	-0,7 (7,6)	-0,8 (7,4)	0,1	0,770	-
PASAT-BNB t	282,3 (56,5)	236,5 (62,7)	197,5 (37,5)	13,3	0,001	* ** ***
PASAT-BNB c	43,6 (7,2)	46,3 (9,3)	49,5 (5,6)	3,2	0,046	**

Nota. EM: Esclerosis Múltiple; SDMT: Symbol Digit Modality Test; TMT: Trail Making Test; Stroop P: Stroop Palabras; Stroop C: Stroop Color; Stroop PC: Stroop Palabra-Color; Stroop I: Stroop Interferencia; PASAT-BNB t: tiempo de ejecución en el Paced Auditory Serial Addition Test-BNB; PASAT-BNB c: número de respuestas correctas en el PASAT-BNB; p =valor de significación asociado al efecto principal del factor Grupo en los análisis de ANOVA. * Diferencias *post hoc* entre pacientes con EM sin síntomas depresivos y pacientes con EM con síntomas depresivos; ** Diferencias *post hoc* entre pacientes con EM con síntomas depresivos y controles; *** Diferencias *post hoc* entre pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles.

Los ANOVAs de un factor sobre el tiempo de ejecución en los ensayos del TMT revelaron la presencia de un efecto significativo del factor Grupo tanto en TMT-A ($F(2, 63)=8,6$; $p<0,001$) como en TMT-B ($F(2, 63)=10,1$; $p<0,001$). Los análisis *post hoc* revelaron que los pacientes con EM y síntomas depresivos tardaron más en realizar las dos condiciones del test que los pacientes con EM sin síntomas depresivos (TMT-A: $p=0,028$; TMT-B: $p=0,008$) y los controles (TMT-A: $p<0,001$; TMT-B: $p<0,001$). No se encontraron diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles en ninguna de las dos condiciones (TMT-A: $p=0,433$; TMT-B: $p=0,622$). El ANOVA de 1 factor sobre TMT B-A reveló la presencia de un efecto significativo del factor Grupo ($F(2, 63)=7,3$; $p=0,001$), diferenciándose los pacientes con EM y síntomas depresivos tanto de los pacientes con EM sin síntomas depresivos ($p=0,023$) como de los controles sanos ($p=0,001$). Por el contrario no se registraron diferencias significativas en la puntuación TMT B-A entre los pacientes con EM sin síntomas deprimidos y los controles ($p=0,956$).

El ANOVA de un factor sobre el SDMT reveló la presencia de un efecto significativo del factor Grupo ($F(2, 65)=15,5; p<0,001$), obteniendo los pacientes con EM y síntomas depresivos menor número de respuestas correctas que los pacientes sin síntomas depresivos ($p=0,006$) y los controles ($p<0,001$). Los análisis *post hoc* no mostraron diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos ($p=0,073$).

Los ANOVAs de un factor realizados sobre las puntuaciones del PASAT-BNB revelaron la presencia de un efecto significativo del factor grupo tanto en tiempo de ejecución ($F(2, 63)=13,3; p<0,001$) como en número de respuestas correctas ($F(2, 63)=3,2; p=0,046$). Los análisis *post hoc* sobre el tiempo de ejecución revelaron que los pacientes con EM y síntomas depresivos tardaron más en realizar la tarea que los pacientes con EM sin síntomas depresivos ($p=0,024$) y los controles ($p<0,001$). También se evidenciaron diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles, siendo el tiempo de ejecución más elevado en los primeros ($p=0,045$). En cuanto al número de respuestas correctas, los análisis *post hoc* revelaron que los pacientes con EM y síntomas depresivos obtuvieron puntuaciones inferiores a los controles ($p=0,043$). Ninguna otra comparación resultó significativa ($p>0,456$ en todos los casos; véase Tabla 6.2.).

6.4. Discusión

El primer objetivo del presente estudio fue determinar el impacto de la EM en la realización de tests neuropsicológicos sensibles a las alteraciones de la VP. De acuerdo con los hallazgos de la mayoría de los estudios previos se planteó la hipótesis (Hipótesis 1) de que el deficiente rendimiento de los pacientes con EM se evidenciaría de forma generalizada en los tests neuropsicológicos (Macniven et al., 2008; Lengerfelder et al., 2006; De Luca et al., 2004). Los resultados de la comparación en el rendimiento neuropsicológico entre los pacientes con EM y sin síntomas depresivos y los controles sanos mostraron, por un lado, que los pacientes obtuvieron peores puntuaciones en Stroop-P, Stroop-C, Stroop-PC y PASAT-BNB (tiempo de ejecución), mientras que no se encontraron diferencias entre los grupos en el SDMT y en el TMT-A y TMT-B. La ausencia de diferencias entre pacientes y controles en pruebas de velocidad como el SDMT o el TMT parecería contradecir los resultados de los estudios anteriores que

sugieren la presencia de una disminución de la VP en pacientes con EM de carácter generalizado y que se evidencia en todos los test neuropsicológicos en los que su ejecución se compare con la de un grupo de sujetos control. Sin embargo, el análisis detallado de la literatura evidencia que todos los estudios en los que se han encontrado diferencias entre pacientes con EM y controles en SDMT y TMT no se controló de forma adecuada el posible impacto de la depresión (Arnett et al., 1999a). De hecho, los trabajos que hasta la fecha han incluido un grupo de pacientes sin depresión no han encontrado diferencias en comparación con los controles en pruebas como el SDMT (Arnett et al., 1999a, b), lo que apoyaría los resultados del presente estudio. Además cabe señalar que la mayoría de los estudios anteriores han incluido muestras heterogéneas, compuestas por pacientes que presentan diferentes sub-tipos de enfermedad. Como ya se ha señalado anteriormente, esta práctica no es adecuada ya que los pacientes con EMRR han mostrado diferencias en rendimiento neuropsicológico respecto a los pacientes que presentan un curso progresivo de la enfermedad, no sólo en magnitud del déficit sino también en el patrón de disfunción cognitiva (Zakzanis, 2000; Denney et al., 2004; Huijbregts et al., 2004). El hecho de no considerar la importancia de estudiar separadamente los problemas cognitivos de los pacientes con diferentes cursos clínicos de la enfermedad conlleva el riesgo de proporcionar conclusiones erróneas sobre los problemas de velocidad en pacientes con EMRR, bien atribuyéndoles un déficit de velocidad que en realidad no presentan, bien sobrestimando la magnitud del problema (De Sonneville et al., 2000). Los resultados del presente estudio refuerzan la idea de que es necesario considerar muestras homogéneas de pacientes, mostrando que los pacientes con EMRR no siempre obtienen puntuaciones peores que los controles en los test de velocidad, a diferencia de lo que cabría esperar a la luz de las conclusiones de los estudios anteriores acerca de la existencia de un déficit de velocidad generalizado en pacientes con EM. En este sentido nuestros datos constituirían la primera evidencia sobre las dificultades de rendimiento en tests de VP de un grupo de pacientes con EMRR.

El segundo objetivo del presente estudio fue determinar la influencia de los síntomas depresivos en la ejecución en tests neuropsicológicos de velocidad de pacientes con EMRR. De acuerdo con los hallazgos de los estudios anteriores, se planteó la hipótesis (Hipótesis 2) de que los síntomas depresivos podrían desempeñar un papel en la

determinación de la disminución de la VP en EM (Arnett et al, 1999a; Diamond et al, 2008). Los resultados demuestran que los pacientes con EMRR y síntomas depresivos realizaron peor que los pacientes sin síntomas depresivos el SDMT y el TMT. De igual forma, los pacientes con síntomas depresivos necesitaron más tiempo para finalizar la tarea en el PASAT-BNB comparados con los pacientes con EM sin síntomas depresivos cometiendo un mayor número de errores que los controles. No se evidenciaron diferencias entre los dos grupos de pacientes en el test de Stroop. En conjunto, estos datos sugieren que los síntomas depresivos parecen afectar el rendimiento de los pacientes con EMRR en pruebas de velocidad y que su impacto varía en función del test neuropsicológico empleado. En concreto, los síntomas depresivos se perfilan como la principal variable responsable de la ejecución de los pacientes con EMRR en los tests SDMT, TMT y PASAT-BNB (número de errores), mientras que en el PASAT-BNB (tiempo de ejecución) los síntomas depresivos parecen agravar los déficits de velocidad achacables a la EM. Por último, la pobre ejecución de los pacientes con EMRR en el test de Stroop parece ser independiente de la presencia de síntomas depresivos. Las comparaciones con los resultados de los estudios anteriores sobre la relación entre síntomas depresivos y rendimiento en los test neuropsicológicos resultan difíciles ya que el número de estudios en los que se ha considerado la depresión como variable de agrupación, comparando pacientes con EM con y sin síntomas depresivos, es muy limitado. En general, los resultados del presente estudio replican los de los estudios anteriores en el caso del SDMT (Arnett et al., 1999a) y del test de Stroop (Denney et al. 2005), consolidando la idea de que la influencia de los síntomas depresivos es significativa en el primer caso y nula en el segundo. En el caso del test PASAT, la comparación no es del todo lícita ya que en los estudios anteriores se empleó la versión original del test. En cualquier caso, los resultados apuntan en la misma dirección y sugieren que los síntomas depresivos juegan un papel determinante en la ejecución del test (Arnett et al., 1999a; Demaree et al., 2003). A nuestro saber, el presente estudio representa la primera evidencia sobre el rendimiento de pacientes con EM con y sin síntomas depresivos en el TMT.

El tercer objetivo de este trabajo fue determinar si la disminución de la VP parece el principal factor que está en la base del deficiente rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EM con y sin síntomas depresivos (Hipótesis 3). El análisis de los

resultados de los pacientes sin síntomas depresivos mostró que, pese a la presencia de diferencias en las puntuaciones directas del test de Stroop, este grupo de pacientes no mostró diferencias en comparación con los controles en la puntuación de Interferencia. Además, estos pacientes necesitaron más tiempo para finalizar el PASAT-BNB en comparación con los controles pero no cometieron un mayor número de errores. En su conjunto, estos datos sugieren que las diferencias que se evidenciaron entre los pacientes sin síntomas depresivos y los controles en los test neuropsicológicos fueron debidas únicamente al problema de velocidad que caracteriza a estos pacientes. En consecuencia, y pudiéndose descartar la presencia de alteraciones de otros procesos cognitivos, independientes y disociables de la disminución de la VP, es posible concluir que la hipótesis de la VP propuesta por De Luca y colaboradores (2004) se mostró de utilidad para explicar el patrón de alteraciones en este grupo de pacientes.

Los pacientes con síntomas depresivos no mostraron diferencias respecto a los controles sanos en la puntuación Stroop-I. Sin embargo, sí mostraron diferencias en la puntuación TMT B-A con el resto de participantes. Además, los pacientes con síntomas depresivos necesitaron más tiempo para finalizar el PASAT-BNB que los otros dos grupos de participantes y cometieron un mayor número de errores que los controles. En conjunto, estos hallazgos apuntan a la posibilidad de que el déficit de velocidad por si solo no fue capaz de explicar la ejecución de los pacientes con síntomas depresivos en los test TMT y PASAT-BNB. En consecuencia, aunque la disminución de la velocidad de procesamiento fue un factor limitante en el rendimiento cognitivo de estos pacientes, parece haber un déficit genuino relacionado con otros procesos cognitivos implicados en la realización de los test. En conclusión, se puede afirmar que la hipótesis de la VP no es válida en los pacientes con EMRR y síntomas depresivos. Una hipótesis alternativa, la de la velocidad cognitiva/déficit ejecutivo (The cognitive speed and central executive hypothesis), constituye una explicación más plausible de los problemas de los pacientes con depresión ya que propone que el perfil neuropsicológico de estos pacientes está caracterizado por la alteración de al menos dos dominios cognitivos, independientes el uno del otro: el primero y el más importante es la VP; el segundo es el control atencional (Arnett et al., 2001). Los resultados de este estudio están respaldados por los de los estudios previos en los que se encontró que los pacientes con EM y síntomas depresivos ejecutaban peor que los pacientes sin síntomas

depresivos y los controles test que implicaban la puesta en marcha de procesos cognitivos como la memoria de trabajo y la capacidad de planificación y cuya realización era libre de la influencia de la VP (Beatty et al., 1998; Arnett et al., 1999a, 2002). La asunción de que los pacientes con EM deprimidos presentan tanto déficit de velocidad como de funcionamiento ejecutivo es coherente además con la literatura sobre depresión en otras poblaciones clínicas (Channon et al., 1993; Elliott et al., 1996; Veiel, et al., 1997; Ravnkilde et al., 2002; Rose y Ebmeier, 2006).

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con EMRR sin depresión no muestran un rendimiento neuropsicológico deficitario generalizado. Así mismo los síntomas depresivos parecen jugar un papel importante en la determinación de los déficits de velocidad en los pacientes con EMRR. Por último, y pese a que el impacto de la EM en las tareas neuropsicológicas parece ser explicable en términos de lentitud en el procesamiento de la información, los síntomas depresivos provocan déficits específicos en el rendimiento cognitivo disociables de los de velocidad.

Establecida la presencia de alteraciones en la VP de los pacientes el paso siguiente sería determinar cuál es el origen de la disminución de la VP que caracteriza los pacientes con EMRR. En otras palabras, interesa estudiar si las alteraciones en la VP constituyen un déficit global o si por el contrario la velocidad de procesamiento puede alterarse de manera independiente en las diferentes fases del procesamiento de la información (perceptivo, motor y cognitivo). Sin embargo, el empleo de test neuropsicológicos tradicionales no permite llegar a conclusiones claras y específicas sobre estas cuestiones dados dos inconvenientes principales. Por un lado, mediante su empleo resulta difícil aislar el posible impacto de los problemas de entrada y de salida (Smith et al. 2007; Hughes et al., 2011; Bruce et al., 2007; Arnett et al., 2008), lo que se conoce como el efecto de “aumento” (Lynch et al., 2010). La conclusión de que el pobre rendimiento de los pacientes con EM en test como el Stroop o el TMT es indicativo de una disminución de la velocidad de procesamiento a nivel central ha sido cuestionada por numerosos autores que han expresado su preocupación por la medida en que la velocidad motora (también verbal-motora, oculo-motora) puede influenciar el rendimiento de los pacientes en estas tareas (Denney et al., 2004; Bodling et al., 2008). Por otro lado, los test neuropsicológicos no permiten aislar el a menudo numeroso conjunto de procesos cognitivos implicados en su realización, lo que se conoce como el efecto de “confusión”

(Lynch et al., 2011). Así, por ejemplo, El SDMT es un test de requiere la puesta en marcha de muchos procesos cognitivos: atención dividida (Ponsford y Kinsella, 1992), búsqueda visual (Shum et al, 1990) y memoria (Laux y Lane, 1985; Lezak, 1995). Sin embargo, las puntuaciones obtenidas en este test no proporcionan información acerca de la preservación o afectación de cada uno de ellos, por lo que su utilidad a nivel clínico es muy limitada. En conclusión, a pesar de proporcionar información relevante sobre la presencia de déficit de velocidad de los pacientes con EM, los test neuropsicológicos carecen de especificidad. Por este motivo, recientemente se ha propuesto un instrumento de evaluación alternativo que superan las limitaciones de los test neuropsicológicos (Reicker et al., 2007; Tombaugh et al., 2007): las tareas de Tiempos de Reacción.

7. EXPERIMENTO II

7.1. Materiales y método

7.1.1. Participantes

Participaron en el estudio 165 voluntarios con una edad media de $44,3 \pm 17,6$ años y un nivel educativo medio de $14,5 \pm 4,7$ años de escolarización. La muestra estaba compuesta por 110 mujeres (66%) y 55 hombres (33%) reclutados mediante diferentes anuncios. Los participantes fueron estudiantes universitarios, personal administrativo universitario, personal hospitalario y familiares de pacientes, todos residentes en la Comunidad de Madrid. Con el fin de comparar los TR de los participantes en las diferentes tareas de TR y poder estudiar el efecto de complejidad de la tarea, se seleccionó una sub-muestra compuesta por los participantes de los cuales se disponían datos de la ejecución en todas las tareas de TR. La sub-muestra estaba constituida por 105 sujetos, la mayoría mujeres ($n=73$, 69%), con una edad media de $35,4 \pm 14,9$ y un promedio de $14,9 \pm 3,7$ años de escolarización. Fueron excluidos del estudio aquellos individuos con un historial de enfermedad del sistema nervioso central (accidente cerebrovascular, epilepsia, meningitis, traumatismo craneoencefálico, etc.). Asimismo, se excluyó a aquellos individuos que se encontraran en situaciones en las que la función cognitiva pudiera verse afectada (por ejemplo, enfermedad sistémica, tratamiento psicofarmacológico, tratamiento con esteroides en los últimos 30 días, etc.), así como a aquellos que tuviesen o pudiesen tener algún trastorno cognitivo secundario a una enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia, depresión crónica, etc.). Los participantes mayores ($\text{edad} > 50$ años) y con puntuaciones < 24 en el Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975) y > 14 en la Escala de Depresión Geriátrica (Brink et al., 1982) fueron excluidos de los análisis. Después de ser informados sobre todos los detalles de la investigación, los participantes manifestaron por escrito su consentimiento a tomar parte en el estudio.

7.1.2. Materiales y procedimiento

Se administraron las siguientes tareas de TR:

Finger Tapping (FT): en esta tarea, inspirada en la tarea de Finger Tapping descrita por Strauss et al. (2006), los participantes fueron instruidos a presionar varias veces y lo más rápido posible la barra espaciadora de un teclado de un ordenador con el dedo índice. La tarea consistió en diez ensayos de 10 segundos de duración (cinco ensayos con cada dedo índice). La variable dependiente fue el tiempo medio entre dos pulsaciones consecutivas.

Tiempo de Reacción Simple (TRS): en esta tarea, inspirada en la tarea de Tiempo de Reacción Simple de la batería *Computerized Tests of Information Processing* (CTIP, Reicker et al., 2007), los participantes fueron instruidos a presionar el botón izquierdo del ratón con el dedo índice de la mano dominante cuando aparecía el estímulo "+" (dimensiones espaciales de 2 x 2 cm) en el centro de la pantalla del ordenador. La tarea consistió en 50 ensayos con una duración total de aproximadamente 2-3 minutos. La duración de los estímulos fue de 200 ms, mientras que el intervalo entre el final de un estímulo y el inicio de la siguiente (ISI, Intervalo Inter-Estímulos) varió entre 1500 y 5000 milisegundos. El orden de presentación de los estímulos se mantuvo constante para todos los participantes (Fig. 7.1.).

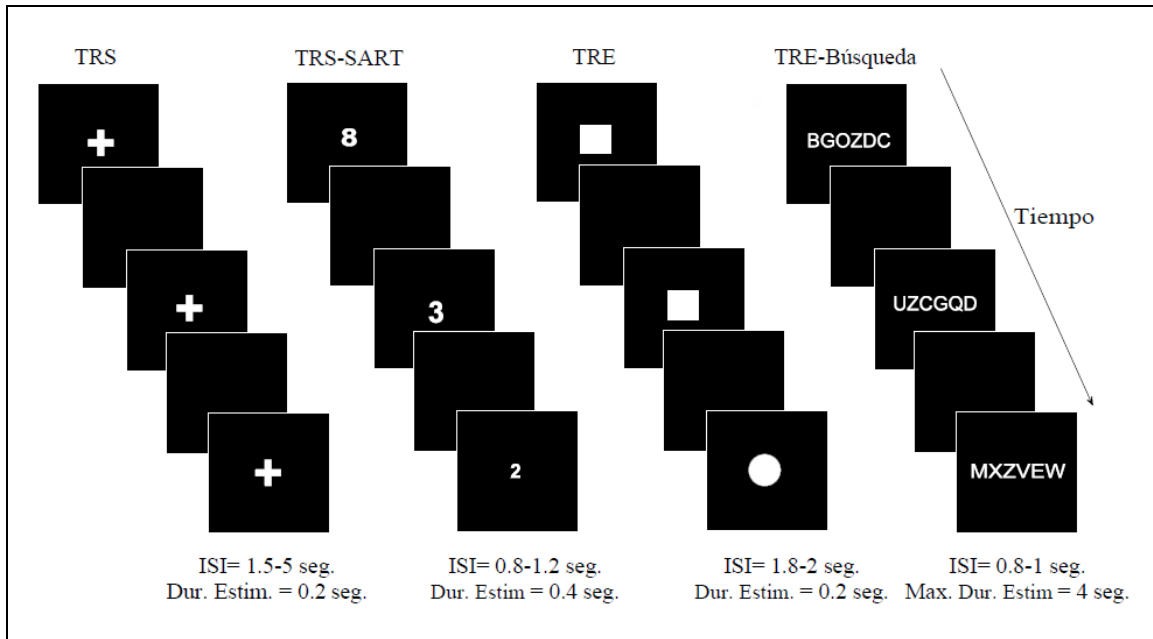
Tiempo de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test (TRS-SART): En esta tarea, inspirada en el paradigma SART (Robertson et al., 1997), los participantes fueron instruidos a presionar el botón izquierdo del ratón con el dedo índice de la mano dominante cada vez que un estímulo (un dígito entre 1 y 9) aparecía en el centro de la pantalla del ordenador, excepto cuando el estímulo era el número "3". Los estímulos fueron presentados en fuente Arial en uno de los tres tamaños de fuente asignados al azar (40, 70 y 100 puntos, que corresponden a una altura que varía entre 12 mm y 29 mm). La tarea consistió en 189 ensayos (21 de ellos fueron ensayos Go). Se estableció una pausa después del ensayo 94. La duración total de la tarea fue de aproximadamente 4 min. Los ensayos Go se distribuyeron de una forma semi-aleatoria a lo largo de la tarea, controlando que hubiera entre 5 y 17 ensayos Go entre 2 ensayos No Go. La duración de los estímulos era fija (400 milisegundos), mientras que el ISI varió entre 800 y 1200 milisegundos (ver Fig. 7.1.).

Tiempo de Reacción de Elección (TRE): En esta tarea, inspirada en la tarea de Tiempo de Reacción de Elección de Chiaravalloti et al. (2003), los participantes fueron instruidos a presionar el botón izquierdo del ratón si el estímulo que aparecía en el centro de la pantalla era un cuadrado blanco y a presionar el botón derecho si el estímulo era un círculo blanco. Todos los estímulos tenían la misma dimensión espacial de 4×4 cm. La tarea consistió en 80 ensayos. La duración total de la tarea fue de aproximadamente 2 minutos. 50 segundos. La duración del estímulo fue fija (200 milisegundos), mientras que el ISI varió entre 1800-2000 milisegundos. El orden de presentación de los estímulos fue aleatorio pero se mantuvo constante entre los participantes (ver Fig. 7.1.).

Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda (TRE-Búsqueda): en esta tarea, inspirada en uno de los paradigmas de Neisser (Neisser, 1964), los participantes fueron instruidos a presionar el botón izquierdo del ratón con el dedo índice de la mano izquierda cuando un estímulo que consistía en una serie de seis letras incluía la letra "Z". En caso contrario, tenían que presionar el botón derecho del ratón con el dedo índice derecho. Los estímulos fueron presentados en fuente Arial y las dimensiones espaciales de las cadenas de letras fueron de $4,5 \times 2,5$ cm. La tarea consistió en un total de 128 ensayos. Cada ensayo empezaba con la presentación de un estímulo que permanecía en la pantalla hasta la respuesta del sujeto o por un tiempo máximo de 4000 ms. El intervalo de respuesta desde el inicio del ensayo varió entre 4800 y 5000 milisegundos. El intervalo entre la respuesta y el siguiente ensayo varió entre 800 y 1000 milisegundos. El orden de presentación de los estímulos fue aleatorio pero se mantuvo constante entre los participantes. La duración total de la tarea varió entre 5 y 8 minutos. Los estímulos fueron clasificados de acuerdo a dos dimensiones diferentes: presencia / ausencia de la letra "Z" (tipo de estímulo: Diana vs No Diana) y las características visuales de las letras de la cadena (redondeadas o angulares, nivel de interferencia: Baja vs Alta, respectivamente). Por lo tanto, la combinación de tipo de estímulo y nivel de interferencia dio como resultado cuatro condiciones experimentales diferentes: Diana-Baja interferencia (por ejemplo, GODZCQ); Diana-Alta Interferencia (por ejemplo, VWMZEX); No Diana-Baja interferencia (por ejemplo, CQUGRD); No Diana-Alta Interferencia (por ejemplo, VXWEIM). En los ensayos Diana, la letra "Z" aparecía en una de las cuatro posiciones

centrales de la cadena de letras con la misma frecuencia, pero nunca en la primera y en la sexta posición (Fig. 7.1.).

Figura 7.1. Ejemplos de las secuencias de estímulos en las tareas TRS, TRS-SART, TRE y TRE-Búsqueda.

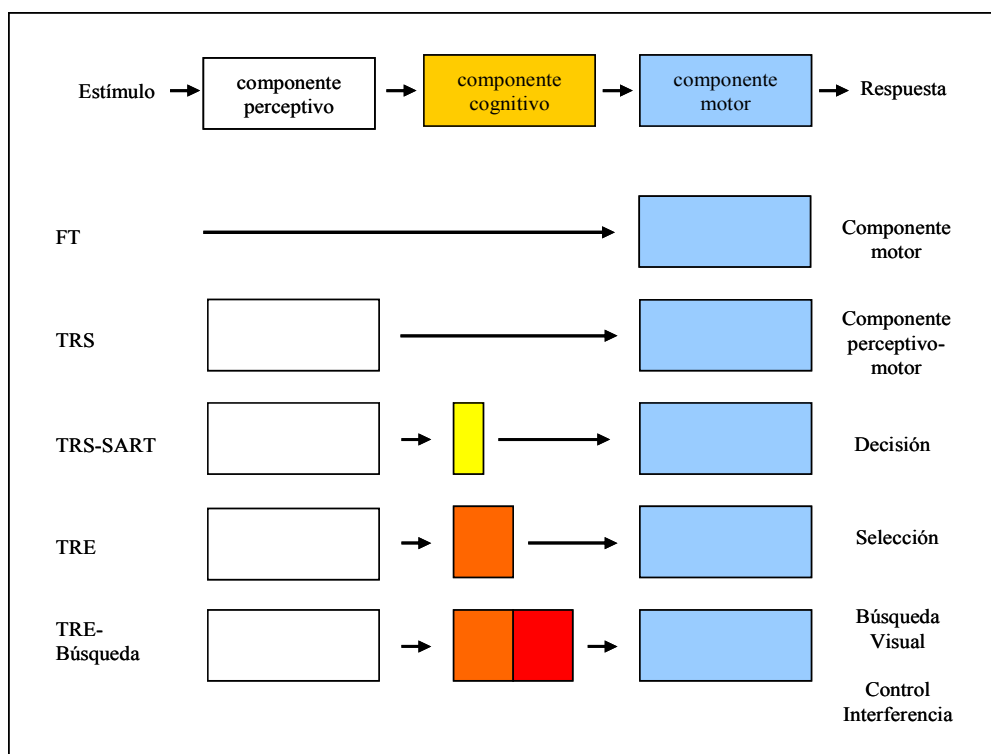


Nota. TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda; ISI: Intervalo Inter-Estímulos; Dur. Estim.: Duración del Estímulo; seg.: segundos.

Las tareas de TR propuestas se podrían situar en un continuum de complejidad (donde dicho nivel de complejidad está relacionado con las demandas cognitivas implicadas) en el que la tarea de FT ocupa la primera posición, siendo la menos compleja, seguida por las tareas TRS, TRS-SART, TRE y por último la tarea TRE-Búsqueda (véase Fig. 7.2.). En este sentido, la tarea FT es la más simple porque requiere sólo una respuesta motora. La siguiente, la tarea TRS requiere una respuesta perceptivo-motora. La inclusión de esta última tarea es indispensable para poder determinar cuáles son las fases ralentizadas, en particular para concluir si existe una disminución de la VP de origen cognitivo. La tarea TRS-SART requiere una respuesta disyuntiva, caracterizada por la decisión del sujeto sobre si presionar o no el botón de respuesta dependiendo de los estímulos presentados en

pantalla (proceso de Decisión). Es una tarea que requiere un procesamiento cognitivo mayor respecto a la tarea TRS en la que se instruye al sujetos que presione el botón de respuesta lo más rápidamente posible todas las veces que aparezca un estímulo (Sanders, 1980). Las tareas TRE y TRE-Búsqueda implican la elección de una respuesta, entre dos posibles; en este caso también se requiere al sujeto que tome una decisión pero no sobre si presionar o no el botón de respuesta sino sobre si presionar el botón derecho o el botón izquierdo de respuesta (proceso de Selección). Sin embargo, las dos tareas implican un tipo diferente de selección. La tarea TRE requiere un procesamiento concreto o literal ya que los estímulos son los mismos a lo largo de la tarea. Al contrario, en la tarea TRE-Búsqueda, los estímulos varían y la elección requiere la puesta en marcha de procesos atencionales como el Control de la Interferencia y la Búsqueda Visual (véase Fig. 7.2.)

Figura 7.2. Descripción de los componentes del procesamiento de la información evaluados por las tareas de TR incluidas en el experimento.



Nota: FT: Finger Tapping; TRS: Tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: Tarea de Tiempos de Reacción-Sustained Attention to Response Test; TRE: Tarea de Tiempos de

Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: Tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda.

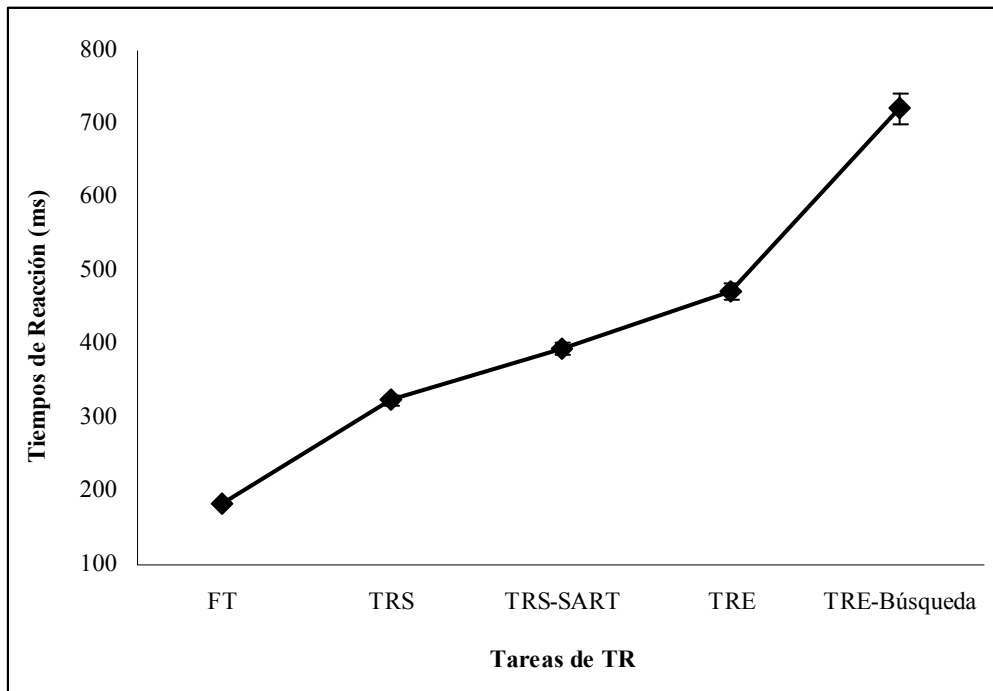
7.2. Análisis de datos

Con el fin de comparar los TR de los participantes en las diferentes tareas de TR y poder estudiar el efecto de complejidad de la tarea se consideró la sub-muestra de 105 sujetos y se realizó un ANOVA de medidas repetidas donde el factor intra-sujetos fue Tarea con 5 niveles (FT, TRS, TRS-SART, TRE, TRE-Búsqueda). Para la elaboración de los baremos de las tareas FT, TRS, TRE y TRE-Búsqueda se consideró la muestra total de 165 participantes mientras que en el caso de la tarea TRS-SART se consideró la sub-muestra de 105 sujetos. En todos los casos se realizaron en primer lugar análisis de correlación de *Pearson*, un modelo lineal general y análisis de regresión lineal múltiple dependiendo de las propiedades de las variables demográficas estudiadas. Ello permitió establecer la importancia de las variables edad, educación y género e identificar aquellas que constituían los mejores criterios de estratificación de la muestra. De cara a determinar los puntos de corte para dividir a la muestra en sub-grupos en función de las variables demográficas elegidas, se realizaron test *t de Student* y análisis de varianza donde las variables dependientes fueron los TR en cada una de las tareas. Finalmente, se calcularon las puntuaciones percentiles en cada uno de los grupos establecidos. El nivel de significación adoptado para todos los análisis fue de $p < 0,05$. Se empleó la corrección de Bonferroni para todas las pruebas que implicaron comparaciones múltiples. Todos los análisis se realizaron mediante el software de análisis estadístico SPSS v17.0.

7.3. Resultados

El ANOVA de medidas repetidas reveló un efecto significativo del factor intra-sujetos Tarea ($F(2, 104) = 513,2; p < 0,001$), indicando que los tiempos de reacción se modularon en relación al tipo de tarea. En particular los análisis post-hoc mostraron diferencias entre todos los niveles del factor ($p_s < 0,001$; véase Fig. 7.3.).

Figura 7.3. Tiempos de Reacción (ms) y error estándar de la media obtenidos por los participantes en cada una de las tareas de TR.



Nota. FT: Finger Tapping; TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda; ms: milisegundos.

Las correlaciones entre las variables demográficas (edad y educación) y los TR en cada tarea constituyeron la primera aproximación a la selección de las variables de estratificación. Los resultados revelaron que los TR correlacionaron más con la variable edad que con la variable educación (véase Tabla 7.1.).

Tabla 7.1. Matriz de correlaciones entre las variables demográficas y los Tiempos de Reacción en cada tarea de la batería.

	Edad	Edu	FT	TRS	TRS-SART	TRE	TRE-Bús
Edad	1						
Edu	-0,317**	1					
FT	0,278**	-0,45**	1				
TRS	-0,03	-0,115	0,191*	1			
TRS-SART	0,188	-0,074	0,204*	0,646**	1		
TRE	0,251**	-0,064	0,141	0,511**	0,792**	1	
TRE-Bús	0,495**	-0,302**	0,438**	0,402**	0,706**	0,697**	1

Nota. Edad: edad en años; edu: nivel educativo en años; FT: Finger Tapping; TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Bús: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda

El efecto relativo de estas variables sobre la ejecución de las tareas de TR se exploró ulteriormente mediante análisis de regresión múltiple. La edad y la educación explicaron juntas un porcentaje significativo de la varianza en las tareas FT (21,3%; $p=0,001$), TRE (5,2%; $p=0,005$) y TRE-Búsqueda (26%; $p<0,001$) pero no en las tareas TRS (0,4%; $p=0,227$) y TRS-SART (1,6%; $p=0,16$). La edad explicó por sí sola un porcentaje significativo de la varianza en las tareas FT (2,5%; $p=0,042$), TRE (5,6%; $p=0,002$) y TRE-Búsqueda (19,5%; $p<0,001$). La educación por sí sola explicó un porcentaje significativo de la varianza en la tarea FT (15,7%; $p<0,001$) y en la tarea TRE-Búsqueda (3,1%; $p=0,024$) pero no en la tarea TRE (0,03%; $p=0,827$). El empleo del modelo lineal general (MLG) permitió determinar el porcentaje de varianza explicado por la variable género por medio de la substracción de la varianza explicada por edad y educación (obtenida en los modelos de regresión) del total de la varianza explicado por edad, educación y género conjuntamente (obtenida en el MLG). En particular género explicó una porción significativa de la varianza en todas las tareas: FT (2,8%; $p=0,01$), TRS (6,6%; $p=0,001$), TRS-SART (9,5%; $p=0,001$), TRE (2,9%; $p=0,014$), TRE-Búsqueda (2,4%; $p=0,011$). Sin embargo, siendo la muestra constituida en mayor medida por mujeres (110 varones y 55 mujeres), se decidió no considerar el género como variable de estratificación en las tareas FT, TRE y TRE-Búsqueda ya que el limitado número de

participantes de sexo masculino no habría permitido llevar a cabo ulteriores estratificaciones por edad o por educación, siendo estas las variables que explicaron un porcentaje de varianza mayor. Como consecuencia, edad y educación fueron las variables elegidas para la estratificación en las tareas FT y TRE-Búsqueda mientras que sólo edad fue elegida para la estratificación de la tarea TRE. Género fue elegido para la estratificación en las tareas TRS y TRS-SART siendo la única variable que explicó un porcentaje significativo de la varianza en estas tareas. A continuación se describen los análisis realizados con el fin de determinar los puntos de corte para dividir a la muestra en sub-grupos en función de las variables demográficas elegidas en cada tarea.

El la tarea FT, se decidió usar el percentil 50 para dividir a los participantes en dos grupos según la edad: (1) jóvenes (17-48 años; n=82), (2) mayores (+48 años; n=83). Los resultados del test *t de Student* revelaron la presencia de diferencias significativas en los tiempos de respuesta en esta tarea entre los dos grupos, siendo los participantes jóvenes más rápidos que los mayores ($t(163)=-2$; $p=0,043$; véase Tabla 7.2.). A continuación, se dividió a los jóvenes en dos grupos según el nivel educativo considerando como punto de corte el percentil 50 pero los resultados del test *t de Student* revelaron la ausencia de diferencias significativas en los tiempos de respuesta en esta tarea ($t(80)=-0,3$; $p=0,793$). La consideración alternativa de los percentiles 33 y 66 como criterio de estratificación mostró que ambos coincidían con el percentil 50 (16 años de educación), por lo que se desestimó la posibilidad de seguir explorando nuevos criterios por el limitado número de sujetos que quedarían incluidos en los grupos. Tercero, se dividió a los mayores en dos grupos según el nivel educativo considerando el percentil 50: nivel bajo-medio (3-12 años de educación; n=35), (2) nivel alto (+12 años de educación; n=48). Los resultados del test *t de Student* revelaron la presencia de diferencias significativas en los tiempos de respuesta en esta tarea entre los dos grupos, siendo más rápidos los participantes con nivel educativo alto ($t(81)=2,7$; $p<0,009$; véase Tabla 7.2.).

En las tareas TRS y TRS-SART, se dividió a los participantes en dos grupos considerando la variable género: (1) varones, (n=55); (2) mujeres, (n=110) en el caso de la tarea TRS y (1) varones (n=32); mujeres (n=73) en el caso de la tarea TRS-SART. Los resultados del test *t de Student* revelaron la presencia de diferencias significativas entre

varones y mujeres en los TR en las tareas TRS ($t(163)=-3,8$; $p<0,001$) y TRS-SART ($t(103)=-3,4$; $p=0,001$), siendo los participantes de género masculino más rápidos que los de género femenino en ambos casos (véase Tabla 7.2.).

En la tarea TRE se usó el percentil 50 para dividir a los participantes en dos grupos de edad: (1) jóvenes (17-48 años; $n=81$), (2) mayores (+48 años; $n=83$). Los resultados del test *t de Student* revelaron la presencia de diferencias significativas en los TR en esta tarea entre los dos grupos, siendo los jóvenes más rápidos ($t(162)=-2,5$; $p=0,014$; véase Tabla 7.2.).

En la tarea TRE-Búsqueda la estratificación se llevó a cabo en dos pasos: primero, se dividió a los participantes en dos grupos de edad usando como punto de corte el percentil 50: (1) jóvenes (17-48 años; $n=82$), (2) mayores (+48 años; $n=83$). Los resultados del test *t de Student* revelaron la presencia de diferencias significativas en los tiempos de respuesta en esta tarea entre los dos grupos, siendo los jóvenes más rápidos que los mayores ($t(163)=-5,9$; $p<0,001$; véase Tabla 7.2.). Sucesivamente se dividió a los jóvenes en dos grupos según el nivel educativo considerando como punto de corte el percentil 50: (1) jóvenes bajo-medio nivel educativo (3-16 años de educación; $n=64$), jóvenes alto nivel educativo (+16 años de educación; $n=18$). Los resultados del test *t de Student* revelaron la presencia de diferencias significativas en los tiempos de respuesta en esta tarea entre los dos grupos, siendo los participantes con nivel educativo alto más rápidos ($t(80)=2,5$; $p=0,012$; véase Tabla 7.2.). Tercero, se dividió a los mayores en dos grupos según el nivel educativo considerando el percentil 50 pero el test *t de Student* reveló la ausencia de diferencias significativas en los TR entre los dos grupos ($t(82)=1,6$; $p=0,117$). Con el fin de explorar ulteriormente la presencia de diferencias significativas, se decidió entonces llevar a cabo una división de los mayores en tres grupos de educación considerando los percentiles 33 y 66. Los resultados del ANOVA revelaron la ausencia de diferencias significativas entre los grupos ($F(2, 82)=1,9$; $p=0,162$). Como consecuencia, se decidió no considerar educación como variable de estratificación en este grupo de edad.

.....

En la Tabla 7.2. se describen los estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, mínimo, máximo, asimetría y curtosis) de los TR en cada tarea para cada grupo de estratificación. En la Tabla 7.3. se describen los datos normativos para las diferentes tareas de TR, estratificados por edad en el caso de las tarea de TRE, por edad y educación en el caso de las tareas FT y TRE-Búsqueda y por género en las tareas TRS y TRS-SART.



Tabla 7.2. Estadísticos descriptivos de los Tiempos de Reacción en cada tarea de la batería para cada grupo de estratificación.

Tarea	Edad	Educación	Género	N	Media	D.E.	Mínimo	Máximo	Asimetría	Curtosis
FT	17-48	8-29		82	177,2	16,2	135	213	-0,3	0,1
	+ 48	3-12		35	201,5	39	153,8	342,8	2,1	6,1
		+12		48	176,6	23,2	122,7	237,4	0,6	0,7
TRS	17-77	3-29	H	55	292,1	60,3	214,5	498,2	1,4	1,9
			M	110	328,7	57,9	233,9	529,8	0,8	1,1
TRS-SART	17-76	5-29	H	32	354	68,6	246,9	485,7	0,4	-1,1
			M	73	411,1	84,3	272,8	684,9	1	1,5
TRE	17-48	3-29		82	463,9	84,2	317	651,6	0,1	-0,9
	+ 48			83	499,7	99,6	331,6	897,6	1,3	3,6
TRE-Búsqueda	17-48	3-16		64	694,4	131,8	452,7	970,6	0,2	-0,9
		+16		18	607,9	104,1	459,3	820,8	0,4	-0,8
	+ 48	3-27		83	838,6	210,6	592,5	2218,1	3,6	21,7

Nota. FT: Finger Tapping; TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción Simple-; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda; Edad: rango de edad en años; Educación: rango de años de educación; H: Hombres; M: Mujeres; D.E.: Desviación Estándar.

Tabla 7.3. Rangos percentiles para la tarea FT y cada una de las tareas de Tiempos de Reacción.

Percentiles	FT			TRS		TRS-SART		TRE		TRE-Búsqueda			
Rango Edad	17-48	+ 48		17-77		17-76		17-48	+ 48		17-48	+ 48	
Rango Educación	8-29	3-12	+12	3-29		5-29		3-29		3-16	+ 16	3-27	
Género				H	M	H	M						
5	149,1	156,9	145,8	216,2	246,7	258,1	290,9	335,1	365,1	501,5	459,3	603,6	
10	157,8	161,4	152,1	233,8	260,2	276,8	322,8	351,3	395,5	522,3	478,9	666,1	
15	160,7	164,1	155	240,4	269,8	283,5	329,4	370,2	402	531,3	500,9	697,7	
20	163,1	166	156,5	244,4	274,6	294,2	333,4	379,7	420,2	567,7	507,7	710,9	
25	166,1	184	161,4	244,4	283,9	299,5	339,8	39,4	428,5	590,8	515,9	721	
30	167,8	186	163,4	256,6	289,1	305,3	344,9	407,5	456,1	606,9	527,9	729,4	
35	170,1	188	167,3	258,9	304	308,5	375,4	413,6	460,7	621,2	543,9	738,7	
40	174	191,6	168,9	262,2	306,9	310,5	387,8	417,7	467,8	645,4	555,9	749	
45	176,4	195	171,2	273,9	310,6	316	393,8	446,7	480,6	660,7	564	771,5	
50	179,8	195,3	171,7	278,9	317,6	344,6	401,9	461,3	488,1	679,5	587,9	798,1	
55	181,2	200,3	172,9	285,9	329	350,1	418,7	479	496,8	712,8	611,9	814,9	
60	182,4	205,5	175,9	289,3	344,6	354,7	424,9	505	504,2	730,4	632,3	824,4	
65	183,9	205,7	180,1	292,7	348,5	384,3	431,6	516,4	520,6	740,4	659,8	877,8	
70	185,6	209,7	190,9	301,6	360,8	406,7	445,5	520,7	527,8	780,7	681,7	885,9	
75	188	216,3	192,2	320	366,2	415,3	457,7	531,8	534,9	805,8	719,8	911,9	
80	190,4	218,1	193,6	333,2	375,8	436,7	471,5	547,5	569	831,6	722,4	938,6	
85	194,5	222,1	198,7	357,6	384,7	444,6	488,4	554,3	590,8	847,4	725,7	991,7	
90	198,1	228,7	208,5	383,9	403,6	455,7	521,2	573,6	611,1	868,9	736,7	1048,2	
95	202	324,6	229,7	425,3	421,1	476,1	579	591,7	682,8	939	820,8	1181	

Nota. FT: Finger Tapping; TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción Simple-; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda; Rango de edad: rango de edad en años; Rango educación: rango de años de educación; H: Hombres; M: Mujeres.

7.4. Discusión

El primer objetivo de este experimento fue diseñar una batería de tareas de TR para la evaluación de la VP de la información. La razón principal que está en la base deriva de las tareas de TR ofrecen una serie de ventajas adicionales respecto a los tests neuropsicológicos tradicionales. Además de permitir una evaluación más precisa de la velocidad, gracias al estudio de la complejidad entre e intra tareas, ofrecen la posibilidad de valorar cuáles son los estadios del procesamiento de la información (perceptivos, motores, cognitivos) que están ralentizados. Además, en el caso de las tareas que implican la puesta en marcha de diferentes procesos cognitivos, permiten determinar si la disminución de la VP afecta a todos ellos de forma generalizada o si, por el contrario, la lentitud es de carácter selectivo (Reicker et al., 2007).

Las ventajas de las tareas de TR frente a otros instrumento de evaluación las convierten en instrumentos de gran utilidad en el estudio de los problemas de velocidad en poblaciones clínicas como la Esclerosis Múltiple. A nivel experimental los paradigmas de TR se han empleado ampliamente en pacientes con EM. La revisión de la literatura revela que la mayoría de los estudios en los que se proponen tareas de TR incluyen una medida de la velocidad a nivel perceptivo-motor que suele estar constituida por tareas de TR simple en las que se les pide a los participantes que detecten la aparición de un estímulo pulsando lo más rápido posible un botón (ver Tabla 4.1.). Los resultados de las investigaciones son congruentes e indican que existe una disminución de la velocidad perceptivo-motora en pacientes con EM, por lo que la lentitud de sus respuestas es debida, al menos en parte, a la presencia de sutiles déficits a nivel periférico. Sin embargo, son muy escasas las investigaciones en las que se hayan incluido tareas para evaluar de forma aislada los componentes perceptivo y motor. Como consecuencia, en el momento actual se desconoce si estos dos componentes se ven afectados por igual. Con el objetivo de determinar si existe una lentitud que afecta al componente cognitivo, independiente de la velocidad a nivel periférico, los investigadores han manipulado el nivel de complejidad de las tareas administradas a los participantes de sus estudios. Sin embargo, el análisis de la literatura revela que todavía no hay acuerdo sobre la posible afectación de las fases centrales del procesamiento de la información en esta población clínica.

La administración de la batería de TR a una muestra de participantes control permitió demostrar el efecto de la complejidad de las tareas planteado a nivel teórico. Los resultados del ANOVA de medidas repetidas de un factor mostraron que los TR aumentaron de forma

progresiva con la complejidad de las tareas, desde la tarea de la tarea FT a la TRS, la TRS-SART, la TRE y TRE-Búsqueda.

El segundo objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de variables demográficas como la edad, la educación y el género sobre la ejecución en las tareas de TR (Hipótesis 4). Los análisis de correlación y de regresión múltiple mostraron que en la tarea FT tanto la edad como la educación resultaron ser variables predictoras de la ejecución de los participantes en consonancia con la literatura previa (véase Tabla 7.1.). Más concretamente, diferentes autores han señalado por un lado, que el rendimiento en la tarea FT empeora a medida que aumenta la edad (Bornstein, 1985; Goldstein y Braun, 1974; Heaton et al., 1991; Leckliter y Matarazzo, 1989; McCurry et al., 2001; Mitrushina et al., 2005; Ott et al., 1995; Shimoyama et al., 1990; Heaton et al., 2004; Jiménez-Jiménez et al., 2011). Por otro lado, un nivel educativo más alto se ha asociado a una mejor ejecución en la tarea (Bornstein, 1985; Heaton et al., 1991; McCurry et al., 2001; Ruff y Parker, 1993; Ylikoski et al., 1998; Ashendorf et al., 2009). El efecto del género también se ha evidenciado en esta tarea, lo que concuerda con los estudios anteriores en los que se ha sugerido cierta ventaja a favor de los hombres en tareas de velocidad motora (Wolff y Hurwitz, 1976; Shimoyama et al., 1990; Ruff y Parker, 1993; Jiménez-Jiménez et al., 2011; Ashendorf et al., 2009).

En las demás tareas de la batería, la edad y la educación resultaron también ser importantes variables de predicción. Más concretamente, la edad explicó una porción significativa de la varianza en las tareas TRE y TRE-Búsqueda mientras que la educación resultó una variable significativa en la tarea TRE-Búsqueda. Los resultados sugieren que la influencia de estas dos variables demográficas podría estar modulada por la complejidad de las tareas. De hecho, la influencia de la edad se manifestó sólo en las dos tareas de TR de Elección frente a las de TR Simple y la influencia de la educación se hizo evidente sólo en la tarea más compleja de las dos tareas de TR de Elección. Los resultados del presente estudio concuerdan parcialmente con los de investigaciones anteriores. El efecto de la complejidad de las tareas ha sido previamente descrito. La literatura recoge estudios en los que se ha encontrado que las diferencias entre jóvenes y mayores se hacen más evidentes en las tareas más complejas y que el impacto de la educación se manifiesta en mayor medida en las tareas más demandantes desde el punto de vista cognitivo en las que hay más variabilidad interindividual en la forma de solucionarlas (Tun y Lachmanet, 2008; Era et al., 2011). La discrepancia entre el presente y los estudios anteriores reside en que en estos últimos el

efecto de la edad y de la educación se ha manifestado tanto en tareas de TR Simple como en las de Elección, siendo los participantes más jóvenes y los más cultos los más rápidos (Cepeda et al., 2001; Reimers y Maylor, 2005; Deary et al., 2001). Las características de la muestra incluida en el presente experimento podrían explicar la discordancia entre los resultados. A este respecto, es importante señalar que un porcentaje elevado de los participantes en este estudio eran jóvenes y cultos. Más en detalle, el 23% de los participantes tenía 22 o 23 años y el 26% presentaba un nivel educativo relativamente alto con 16 años de estudios. De la sub-muestra de 105 sujetos, el 36% tenían 22 o 23 años y el 39% 16 años de educación. La escasa variabilidad en edad y en educación en la muestra podría explicar el hecho de que en el presente estudio no se haya evidenciado el efecto de estas dos variables demográficas en la ejecución de las tareas más simples. El género resultó ser una variable de predicción en todas las tareas. Cierta ventaja de los hombres frente a las mujeres ha sido previamente descrita tanto en tareas de TR Simple como en tareas de TR de Elección (Deary y Der, 2005; Der y Deary, 2006; Fozard et al., 1994; Anstey et al., 2005).

El tercer objetivo fue proporcionar datos normativos para población española para cada una de las tareas de TR. A pesar de las ventajas que las tareas de TR ofrecen frente a los test neuropsicológicos tradicionales, rara vez han sido utilizadas en las evaluaciones clínicas estándar (Erlanger et al., 1999; Tombaugh et al., 2007). La falta de incorporación de medidas de TR en la práctica clínica proviene principalmente de la falta de datos normativos necesarios para la interpretación de los resultados obtenidos por parte de los pacientes. La importancia de aportar datos normativos es mejorar la aplicabilidad clínica de las tareas de TR tanto para la detección como el seguimiento de la evolución de los problemas de velocidad de los pacientes con EM. Se han proporcionado datos normativos sólo para algunas de las baterías de TR validadas en EM. En concreto para el Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM, Reeves et al., 2006), el Mindstreams Computerized Cognitive Battery (MCCB, Dwolatzky et al., 2004), el Cognitive Stability Index (CSI, Erlanger et al. 2002), el Amsterdam Neuropsychological Tasks ANT, Marchetta et al., 2008), el Cognitive Drug Research (CDR, Edgar et al., 2011) y el Computerized Tests of Information Processing (CTIP, Tombaugh y Rees (2000). Además, hay que subrayar que, para la mayoría de estas baterías, los datos normativos disponibles suelen considerar sólo la edad como criterio de estratificación. A pesar de que el efecto del nivel educativo en la ejecución de las tareas de TR haya sido ampliamente documentado (Deary et al., 2001; Ashendorf et al., 2009), se han proporcionado datos normativos según educación sólo para

una de las baterías de TR arriba mencionadas, el MCCB (Dwolatzky et al., 2004). En este sentido, el presente trabajo, al considerar el efecto de edad, educación y género constituye un avance en la interpretación del rendimiento en las tareas de TR, mejorando la aplicabilidad clínica de esta herramienta de evaluación.

8. EXPERIMENTO III

8.1. Materiales y método

8.1.1. Participantes

Cuarenta y dos pacientes con EM de la Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz de Madrid fueron seleccionados para este estudio de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de EMRR según los criterios de McDonald (Polman et al., 2005) puntuación <6 en la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS; Kurtzke, 1983); en caso de haber tenido un brote recientemente se requería que hubiera transcurrido al menos un mes desde la remisión de los síntomas; no haber recibido tratamiento con esteroides en el mes previo a la evaluación. Los pacientes con EM fueron asignados a dos grupos a partir de las puntuaciones obtenidas en la versión española del Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck y Steer, 1987; Sanz y Vázquez, 1998) considerado una herramienta útil para la evaluación de la depresión en esta población clínica (Moran y Mohr, 2005; Randolph et al., 2000). Resultado de ello, 22 pacientes fueron asignados al grupo de pacientes con síntomas depresivos y 20 al grupo de pacientes sin síntomas depresivos, estableciendo el punto de corte para el grupo con síntomas depresivos en la puntuación $BDI > 13$ (Lasa et al., 2000; Stoquart-Elsankari et al., 2010). Veintitrés sujetos control equiparados en género, edad y nivel educativo con ambos grupos de pacientes también participaron en el estudio y fueron reclutados mediante anuncios en el hospital y en la universidad. Los participantes sanos no presentaban síntomas depresivos (puntuación $BDI < 13$ en todos los casos). Los criterios de exclusión para los 65 participantes fueron: presencia de antecedentes de traumatismo craneoencefálico, accidentes cerebrovasculares u otras enfermedades neurológicas, presencia de abuso de alcohol u otras drogas (excluida nicotina), presencia de trastornos visuales no corregidos o motores que pudieran interferir en la adecuada realización de las pruebas. Las características demográficas y clínicas de los participantes se muestran en la Tabla 8.1. Todos los participantes fueron informados de los detalles de la evaluación y manifestaron por escrito su consentimiento para participar en el estudio, de acuerdo a la declaración de Helsinki.

Tabla 8.1. Características demográficas y clínicas de cada grupo de participantes. Los valores indican las puntuaciones medias (desviación estándar).

	EM Deprimidos	EM No-Deprimidos	Controles sanos
N (varones)	20 (7)	22 (5)	23 (8)
Edad (años)	43,3 (7,7)	40,5 (10,3)	41,8 (11,9)
Educación (años)	11,9 (4)	13,6 (3,3)	14,4 (5)
Puntuación BDI	22,8 (7,9)	7,4 (3,5)	5,3 (3,6)
Medicación (número)	0,5 (0,8)	0,2 (0,5)	-
EDSS	3,1 (1,5)	2,2 (1,7)	-
Duración EM (meses)	150 (84,9)	115,1 (74)	-

Nota: BDI: Beck Depression Inventory; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Esclerosis Múltiple.

8.1.2. Materiales y procedimiento

Se administraron a los participantes una tarea de Finger Tapping y 4 tareas de TR (véase Capítulo 7) en el contexto de una batería neuropsicológicas más extensa. La evaluación se llevó a cabo en una única sesión de entre 70 y 90 minutos de duración. Todas las tareas se realizaron en un ordenador portátil, con una pantalla de 15 pulgadas, controlado por el software Presentación® (<http://www.neurobs.com>). Durante la sesión experimental, los participantes estaban cómodamente sentados a una distancia de aproximadamente 60 cm de la pantalla del ordenador y fueron instruidos a mantener la mirada en el punto de fijación localizado en el centro de la pantalla. Antes del comienzo de cada tarea, se mostraban en la pantalla del ordenador las instrucciones que permanecían disponibles hasta que los participantes manifestaran haber comprendido la tarea. Además, se invitaba a los participantes a realizar unos ensayos de práctica durante los cuales el examinador comprobaba si las instrucciones habían sido entendidas de forma correcta. Los ensayos de práctica no fueron incluidos en los análisis. El orden de

presentación de la tarea se contrabalanceó entre los participantes. En todas las tareas se pidió a los participantes que contestaran lo más rápido posible pero sin cometer errores. Las variables dependientes en todas las tareas realizadas fueron los TR y el porcentaje total de errores. Las dos primeras respuestas de cada tarea se descartaron para el análisis tanto de los TR como de los errores. Todos los estímulos eran de color blanco y aparecían en una pantalla de color negro.

8.2. Análisis de datos

Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de las variables. Las diferencias entre los grupos en las variables demográficas y clínicas (género, edad, educación, BDI) se determinaron mediante ANOVAs de un factor, la prueba *t de Student* o de *Chi cuadrado*. El número total de medicamentos con posible efecto psicomotor se comparó entre los dos grupos de pacientes. Se consideraron para el análisis las siguientes categorías de drogas: antiespasmódicos y relajantes musculares, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos y benzodiazepinas (Arnett et al., 1999a). Para evaluar las diferencias en los tiempos de respuesta entre los grupos en la tarea de FT, se realizó un ANOVA mixto 3 X 2, con Grupo como factor inter-sujetos (EM no deprimidos, EM deprimidos, controles sanos) y Mano como factor intra-sujeto (mano derecha, mano izquierda). Para evaluar las diferencias en los TR y en el porcentaje de respuestas correctas en el resto de las tareas, se realizó un ANOVA mixto 3 X 4, con Grupo como factor inter-sujetos y Tarea como factor intra-sujetos (TRS, TRS-SART, TRE, TRE-Búsqueda). Por último, se llevó a cabo una serie de ANCOVAs para aislar componentes específicos del procesamiento de la información: (1) el componente Perceptivo fue aislado mediante un ANCOVA con los TR en la tarea TRS como variable dependiente y los TR en la FT (ensayos con la mano dominante) como covariable; (2) el componente de Selección de Respuesta se aisló por medio de un ANCOVA con los TR en la tarea TRE como variable dependiente y los TR en la tarea TRS como covariable; (3) el componente atencional de Control de la Interferencia fue aislado por medio de un ANCOVA con los TR en la condición "No Diana-Alta interferencia" de la tarea TRE-Búsqueda como variable dependiente y los TR en la condición "No Diana-Baja Interferencia" como covariable. El motivo fue que las condiciones "No Diana-Alta interferencia" y "No Diana-Baja Interferencia" implican el mismo tipo de búsqueda visual pero diferentes niveles de interferencia debido a la presencia/ausencia de distractores. De hecho, en la condición "No Diana-

Baja Interferencia" el proceso de búsqueda visual es más rápido que en la condición "No Diana-Alta Interferencia" ya que los distractores son muy diferentes del estímulo diana; (4) el componente atencional de Búsqueda Visual se aisló por medio de un ANCOVA con los TR en la condición "Diana-Baja Interferencia" de la tarea TRE-Búsqueda como variable dependiente y los TR en la condición "No Diana-Baja Interferencia" como covariable. El motivo fue que las condiciones "Diana- Baja Interferencia" y "No Diana-Baja Interferencia" implican el mismo nivel de interferencia causada por la presencia de distractores pero diferentes tipos de búsqueda visual. De hecho, en la condición "Diana-Baja Interferencia" el proceso de búsqueda visual es más rápido que en la condición "No Diana-Baja Interferencia" por la capacidad del estímulo diana de destacar entre el resto de los estímulos (efecto "pop-out"; Treisman, 1988).

El nivel de significación adoptado fue de $p < 0,05$ para todos los análisis. En aquellos casos en que no se cumplía el supuesto de esfericidad del modelo general lineal, se aplicó el corrector epsilon (ϵ) de Greenhouse-Geisser al ANOVA, que corrige los grados de libertad. Se adoptó un nivel de significación de $p < 0,05$ corregido por Bonferroni para todas las pruebas de efectos principales con comparaciones múltiples. Todos los análisis se realizaron mediante el software de análisis estadístico SPSS v17.0.

8.3. Resultados

8.3.1 Demográficos

Todas las variables demográficas se distribuyen normalmente ($p > 0,228$). Además, no se encontraron diferencias entre los tres grupos en sexo ($\chi^2 (1) = 1$; $p = 0,604$), edad ($F (2, 61) = 0,4$; $p = 0,614$) y educación ($F (2, 61) = 2,1$; $p = 0,131$). Como esperado, se verificó un efecto significativo de los síntomas depresivos ($F (2, 62) = 67,1$; $p < 0,001$) obteniendo los pacientes con síntomas depresivos mayores puntuaciones en el cuestionario BDI, en comparación con los pacientes sin síntomas depresivos y los controles sanos ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre los pacientes sin síntomas deprimidos y los controles sanos en relación con los síntomas depresivos ($p = 0,565$). Los dos grupos de pacientes no mostraron diferencias significativas en ninguna de las otras variables clínicas ($p > 0,147$, véase Tabla 8.1.).

8.3.2. Tiempo de Reacción

El análisis de los tiempos de respuesta en la tarea de FT reveló efectos significativos de los factores principales Grupo ($F(2, 59)=10,72$; $p<0,001$) y Mano ($F(1, 59)=44,83$; $p<0,001$), pero no de la interacción entre ellos ($F(2, 59)=0,009$; $p=0,991$). Los análisis *post-hoc* revelaron, por un lado, que los pacientes con síntomas depresivos fueron más lentos que los pacientes sin síntomas depresivos y los controles ($p<0,005$), sin evidenciarse diferencias entre los últimos dos grupos ($p=0,722$). Por otro lado, todos los participantes demostraron ser más rápido con la mano derecha (dominante) que con la izquierda (Fig. 8.1.).

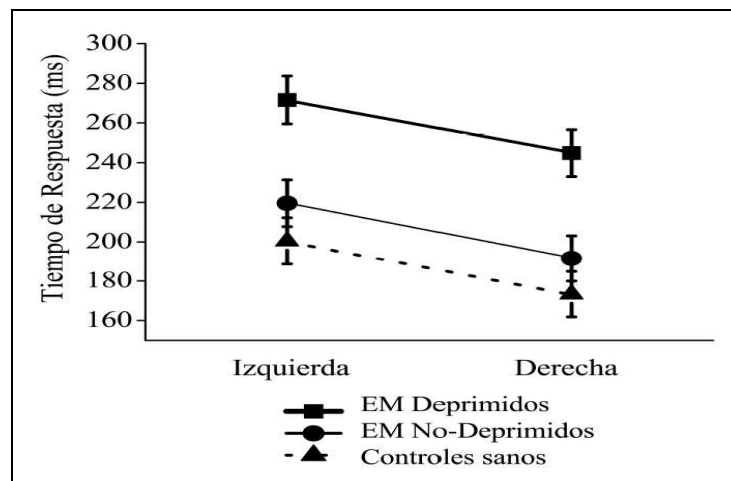
Tabla 8.2. Tiempos de Reacción medios (desviación estándar) y porcentajes de errores en la tarea Finger Tapping y en las cuatro tareas de TR para los tres grupos de participantes: pacientes con EM y síntomas deprimidos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos.

		EM Deprimidos	EM No-deprimidos	Controles sanos
FT	Tiempos de respuesta	252,7 (81,2)	202,4 (25,3)	185 (21,3)
TRS	TR ms	375 (173,7)	332,7 (58,8)	273,7 (44,9)
	% errores	94,6 (12,3)	96,8 (4,91)	97,6 (2,8)
TRS-SART	TR ms	423,6 (94,9)	409,6 (74,9)	359,1 (50,8)
	% errores	94,7 (4)	95,5 (3,9)	96,5 (4,2)
TRE	TR ms	575,4 (206,9)	482,3 (93)	420,9 (62,5)
	% errores	88,5 (8,6)	88 (18,1)	93,4 (9,5)
TRE-Búsqueda	TR ms	1019,2 (334,2)	835,5 (201,4)	650,7 (119,2)
	% errores	94,1 (5,3)	95,7 (3,7)	96,4 (3,6)
<i>Diana Alta Int.*</i>	TR ms	949,5 (363,3)	753,9 (127,8)	635,3 (113)
	% errores	91,9 (7,1)	92,3 (7,8)	94,5 (6,5)
<i>Diana Baja Int.*</i>	TR ms	886,2 (345,6)	721,8 (147,7)	603,5 (95,5)
	% errores	91,5 (7,9)	94,6 (6,1)	95,9 (6)
<i>No Diana Alta Int.*</i>	TR ms	1176,2 (343,2)	1029 (320,6)	766,3 (139,2)
	% errores	95,8 (6)	96,5 (5)	96,6 (4,2)
<i>No Diana Baja Int.*</i>	TR ms	1069,5 (344,8)	844,7 (256,1)	665,5 (172,7)
	% errores	97,3 (3,3)	99,4 (1,6)	98,6 (2,7)

Nota: TR: Tiempos de Reacción; % errores: porcentaje de errores; FT: Finger Tapping; TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda; * Condiciones de la tarea TRE-Búsqueda; Int: Interferencia; ms: milisegundos.

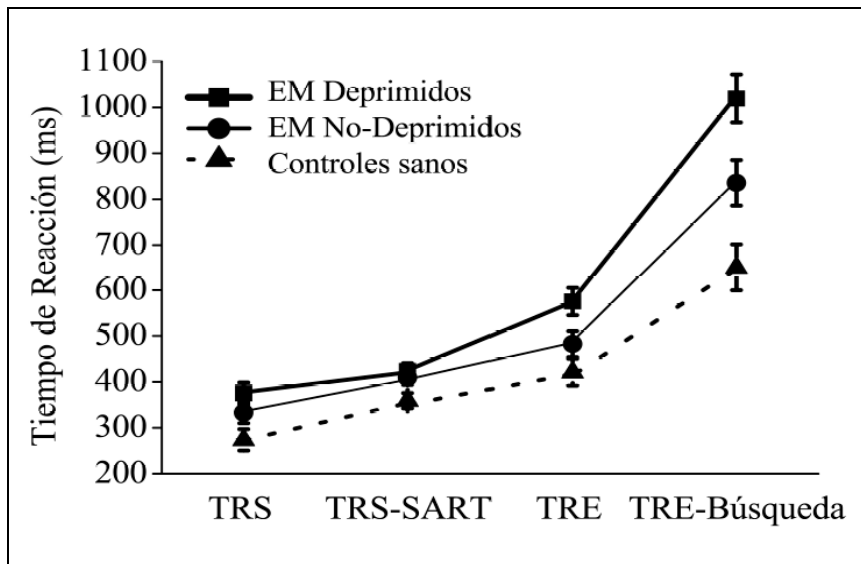
El ANOVA mixto 3 X 4 reveló un efecto significativo del factor principal Grupo ($F(2, 60)=10,22, p<0,001$), mostrando que los pacientes con síntomas depresivos fueron más lentos que los controles sanos ($p=0,001$), pero no diferían de los pacientes sin síntomas depresivos ($p=0,093$). Las diferencias entre los pacientes sin síntomas depresivos y los controles sanos fueron sólo marginales ($p=0,06$). También se verificó un efecto significativo del factor principal Tarea ($F(1, 88)=321,15; p<0,001; G-G=0,48$) indicando un aumento progresivo de los TR al aumentar la complejidad de las tareas ($p<0,001$). El efecto de interacción ($F(3, 88)=9,67; p<0,001; G-G=0,48; Fig. 8.2.$) reveló que mientras que los pacientes con síntomas deprimidos fueron más lentos que los controles sanos en todas las tareas ($p<0,024$), las diferencias entre los pacientes con síntomas depresivos y sin síntomas depresivos se evidenciaron sólo en la tarea TRE-Búsqueda ($p=0,04$). De forma similar, las diferencias entre los pacientes sin síntomas deprimidos y los controles sanos se limitaron a la tarea TRE-Búsqueda ($p=0,035$).

Figura 8.1. Tiempo de respuesta medio (ms) y error estándar de la media entre dos tapeos consecutivos con la mano derecha e izquierda en la tarea de Finger Tapping en los pacientes con EM y síntomas depresivos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos. Los pacientes con síntomas depresivos fueron más lentos que los pacientes sin síntomas depresivos y los controles sanos mientras que no se evidenciaron diferencias entre estos últimos dos grupos. Todos los participantes fueron más rápidos con la mano derecha (dominante) que con la izquierda.



Nota: ms: milisegundos; EM: Pacientes con Esclerosis Múltiple; Izquierda: ensayos con la mano izquierda; Derecha: ensayos con la mano derecha.

Figura 8.2. Tiempos de Reacción (ms) y error estándar de la media en las tareas de TR en los pacientes con EM y síntomas depresivos, pacientes con EM sin síntomas depresivos y controles sanos. Los pacientes con síntomas depresivos fueron más lentos que los controles sanos en todas las tareas experimentales mientras que las diferencias entre los pacientes con síntomas depresivos y los sin síntomas depresivos se evidenciaron sólo en la tarea TRE-Búsqueda. De forma similar, las diferencias entre los pacientes sin síntomas depresivos y los controles sanos se limitaron a la tarea TRE-Búsqueda.



Nota: ms: milisegundos; EM: Pacientes con Esclerosis Múltiple; TRS: tarea de Tiempos de Reacción Simple; TRS-SART: tarea de Tiempos de Reacción-Sustained Attention to Response Test; TRE: tarea de Tiempos de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: tarea de Tiempos de Reacción de Elección-Búsqueda.

Los ANCOVAs realizados para determinar qué componentes específicos del procesamiento de la información explicaron las diferencias en los TR entre los pacientes con síntomas depresivos y los controles sanos revelaron la ausencia de diferencias entre los grupos en la tarea TRS y en la condición “No Diana-Alta Interferencia” de la tarea TRE-Búsqueda ($F(1, 40)=0,37$; $p=0,545$; $F(1, 40)=1,92$; $p=0,173$, respectivamente). Por el contrario, se evidenciaron diferencias entre estos dos grupos en la tarea TRE y en la condición “No Diana-Baja Interferencia” de la tarea TRE-Búsqueda ($F(1, 40)=4,53$; $p=0,039$; $F(1, 40)=8,13$, $p=0,007$, respectivamente). Los ANCOVAs realizados para determinar qué componentes específicos de procesamiento de la información explicaron las diferencias en TR entre los pacientes sin síntomas depresivos y los controles sin síntomas depresivos reveló la ausencia de diferencias entre los grupos en las condiciones “No Diana-Alta Interferencia” y “No Diana-Baja Interferencia” de la tarea TRE-Búsqueda ($F(1, 40)=0,21$; $p=0,646$; $F(1, 40)=0,72$; $p=0,4$, respectivamente).

8.3.3. Precisión

Todas las tareas de TR se realizaron de forma muy eficiente, como confirma el análisis de los porcentajes de errores (Tabla 8.2.). En el ANOVA 3 X 4 con el porcentaje de errores como variable dependiente, sólo el efecto principal Tarea resultó significativo ($F(2, 93)=11,96$; $p<0,001$). Los análisis *post-hoc* revelaron un aumento del porcentaje de

errores de la tarea TRS a la tarea TRE ($p=0,002$) y de la tarea TRS-SART a la tarea TRE ($p=0,001$). Por el contrario, el porcentaje de errores disminuyó de la tarea TRE a la TRE-Búsqueda ($p=0,004$). Ninguna otra diferencia en el porcentaje respuestas correctas fue significativa ($ps>0,778$). Ni el efecto principal de Grupo ($F(2, 57)=2,08$; $p=0,133$) ni la interacción entre Tarea y Grupo ($F(3, 93)=0,73$; $p=0,824$) alcanzaron la significación.

8.4. Discusión

El presente estudio fue diseñado para investigar el impacto de los síntomas depresivos sobre la VP en pacientes con EM. Con este fin, una serie de tareas de TR con diferentes demandas desde el punto de vista cognitivo se administraron a dos muestras independientes de pacientes con EM con y sin síntomas depresivos y a un grupo de controles sanos. De acuerdo con los resultados de los estudios anteriores, se planteó la hipótesis de que los síntomas depresivos podrían desempeñar un papel en la determinación de la disminución de la VP en EM (Arnett et al., 1999a; Diamond et al., 2008). En la primera sección de la discusión, se describirá el rendimiento de los tres grupos de participantes en cada tarea de TR con el fin de definir cuál es la contribución de los síntomas depresivos a la disminución de la VP. En la segunda sección, se considerarán las diferentes etapas del procesamiento de la información que podrían estar ralentizadas en pacientes con EM con y sin síntomas depresivos.

8.4.1. Influencia de los síntomas depresivos en la lentitud de procesamiento de la información en EM.

La manipulación de las demandas cognitivas en las diferentes tareas experimentales se realizó correctamente, como muestra el efecto de complejidad, es decir, el aumento progresivo de los TR al aumentar la complejidad de las tareas (ver Fig. 8.2.). De hecho, el análisis de los TR reveló un continuum de dificultad siendo la tarea TRS la más simple, seguida por las tareas TRS-SART, TRE y TRE-Búsqueda. El ANOVA que comparó los TR de los tres grupos reveló que los pacientes con síntomas depresivos fueron más lentos que los controles sanos en todas las tareas. Además, la ausencia de diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos en las tareas TRS, TRS-SART y TRE sugirió que los síntomas depresivos modularon la lentitud en el procesamiento de la información de los pacientes (véase Fig. 8.2.). Los tres grupos mostraron diferencias entre sí en la tarea más compleja (TRE-Búsqueda), lo

que indica que los síntomas depresivos se asociaron con una disminución desproporcionada de la VP. En otras palabras, los pacientes con EM y síntomas depresivos mostraron una disminución de la velocidad ulterior a la atribuible sólo a la EM (Hipótesis 6). Este resultado concuerda con la "hipótesis del esfuerzo" según la cual la depresión interfiere más con la realización de tareas que implican la puesta en marcha de procesos atencionales que con las que requieren menos esfuerzo desde el punto de vista cognitivo (Hasher y Zacks, 1979; Hartlage et al., 1993; Hammar, 2003). De hecho, estudios anteriores sobre depresión en EM (Arnett et al., 1999a) y en otras poblaciones clínicas (Hammar et al., 2003) han reportado que los pacientes deprimidos realizan peor que los no deprimidos sólo las tareas que demandan más recursos cognitivos.

En contraste con los resultados de los TR, el análisis de los porcentajes de error no reveló diferencias entre los tres grupos. En consecuencia, y en línea con investigaciones anteriores en EM, el impacto tanto de los síntomas depresivos como de la enfermedad sobre el rendimiento de los pacientes con EM parece estar restringido principalmente a la VP, permaneciendo la precisión en el rendimiento relativamente preservada (Reicker et al., 2007).

El efecto principal del factor Grupo del ANOVA que comparó los TR en los tres grupos reveló que las diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos fueron marginalmente significativas. Sin embargo, el análisis de la interacción entre Tarea y Grupo mostró la ausencia de diferencias entre estos dos grupos en las tareas TRS, TRS-SART y TRE, siendo los pacientes sin síntomas depresivos más lentos que los controles sólo en la tareas TRE-Búsqueda. La ausencia de diferencias en la mayoría de las tareas de TR no fue debida a que los pacientes favorecieron la rapidez en detrimento de la precisión en la ejecución (response-accuracy trade off), como muestra el porcentaje similar de respuestas correctas entre los grupos. El presente hallazgo está en aparente contradicción con la literatura anterior sobre TR en EM que sugiere la presencia de una disminución generalizada de la VP (Reicker et al., 2007; Parmenter et al., 2007; Janculjak et al., 2002; Stoquart-Elsankari et al., 2010; Hipótesis 5). Sin embargo, la gran heterogeneidad de las muestras incluidas en la mayoría de estos estudios, que mezclaron pacientes con EMRR, EMPP y EMSP podría explicar la aparente incongruencia entre los estudios. La importancia de distinguir entre los

subtipos clínicos de EM a la hora de evaluar la VP ha sido señalada anteriormente por De Sonneville et al. (2002). Estos autores encontraron que la ralentización en el procesamiento de la información caracterizaba a todos los subtipos de EM; sin embargo, los pacientes con EMRR ocuparían una posición intermedia entre los controles sanos y los pacientes con EMPP/EMSP. Por consiguiente, nuestros resultados podrían ser considerados una descripción más específica de las dificultades de los pacientes con EMRR. Un segundo factor que podría explicar la falta de concordancia entre los resultados de este estudio y los anteriores podría estar relacionado con el método de análisis empleado. Los estudios anteriores con tareas de TR en EM han empleado análisis de covarianza para controlar la influencia de la depresión, no encontrando ninguna relación significativa entre síntomas depresivos y VP (Parmenter et al., 2007; Archibald y Fisk, 2000). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el empleo de las puntuaciones en los cuestionarios de depresión como variables continuas ha demostrado ser un método mínimamente eficaz en la detección de la relación entre deterioro cognitivo y depresión en la literatura sobre depresión en otras poblaciones clínicas. Por lo tanto, se ha sugerido que el empleo de la depresión como variable de agrupación es una estrategia más apropiada que contrarrestaría la relación no lineal entre depresión y VP (Arnett et al., 1999a, b).

En resumen, los resultados del presente experimento ponen de manifiesto la importancia de los síntomas depresivos en la modulación de los déficits de velocidad en los pacientes con EM. De hecho, la influencia de los síntomas depresivos en el rendimiento de los pacientes se evidenció en todas las tareas. Sin embargo, mientras que los síntomas depresivos parecen jugar un papel crítico en la determinación de la lentitud de los pacientes en las tareas más simples, tanto los síntomas depresivos como la enfermedad contribuyen al aumento de los TR en la tarea más compleja.

8.4.2. Fases del procesamiento de la información afectadas en EM

El segundo objetivo del presente experimento fue aclarar la contribución relativa de los componentes motor, perceptivo y cognitivo más complejo a la disminución de la VP que presentan los pacientes con EM con y sin síntomas depresivos.

En primer lugar, el análisis de los tiempos de respuesta en la tarea FT reveló la ausencia de diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos.

Por lo tanto, y contrastando con hallazgos anteriores, los resultados sugieren que el componente motor del procesamiento de la información está conservado en los pacientes con EMRR sin síntomas depresivos (Jennekens-Schinkel et al., 1988; Janculjak et al., 2002; Stoquart-Elsankari et al., 2010; Litvan et al., 1988). Por otra parte, se evidenciaron diferencias en el rendimiento motor entre los dos grupos de pacientes, lo que sugiere que los síntomas depresivos fueron el principal factor determinante del pobre rendimiento de los pacientes en la tarea motora. Como se ha mencionado anteriormente, esta aparente discrepancia con la literatura puede ser debida al hecho de que ningún estudio anterior ha examinado la velocidad motora comparando directamente pacientes con EM con y sin síntomas depresivos. Las evidencias existentes en la literatura de un retraso en la motricidad fina en pacientes con depresión en la población general y en otras poblaciones clínicas apoyarían los presentes resultados (Sabbe et al., 1996; 1999; Van Hoof et al., 1998; Caligiuri et al., 2000). En consecuencia, los presentes hallazgos sugieren que el déficit a nivel motor, difícil de aislar con los test neuropsicológicos tradicionales, podría modular la ralentización de las respuestas en pacientes con EM y síntomas depresivos (Hipótesis 7).

En cuanto al componente Perceptivo, el análisis de los TR en la tarea TRS reveló la presencia de diferencias entre los pacientes con EM y síntomas depresivos y los controles sanos, pero no entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos. El ANCOVA realizado para aislar el componente Perceptivo en los pacientes con EM y síntomas depresivos sugirió que las diferencias entre los grupos en la tarea TRS fueron debidas principalmente a la ralentización del componente motor. Por lo tanto, el componente Perceptivo del procesamiento de la información parece estar relativamente preservado en pacientes con EM y síntomas depresivos. En este punto, las comparaciones con las investigaciones anteriores son difíciles por dos razones principales. En primer lugar, los estudios de TR sobre el componente perceptivo son escasos. La mayoría de estudios anteriores sobre VP en EM han incluido medidas de la velocidad perceptivo-motora, pero se han avanzado pocos intentos por aislar el componente perceptivo del motor (Kujala et al., 1994). En segundo lugar, las muestras incluidas en estos estudios no se seleccionaron con referencia a la presencia de síntomas depresivos. En el presente estudio, tanto la selección más específica de los pacientes como el uso de determinadas tareas de TR han permitido concluir que la disminución de

la VP en los pacientes con EMRR parece no estar relacionada con déficits en la fase perceptiva del procesamiento de la información (Hipótesis 8).

En la tarea TRE se encontraron diferencias entre los pacientes con EM y síntomas depresivos y los controles sanos, pero no entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos. El ANCOVA realizado para aislar el componente de Selección de Respuesta en la tarea TRE, una vez controlada la posible ralentización a nivel perceptivo-motor, reveló la presencia de una lentitud adicional. Por lo tanto, la realización de una simple discriminación entre dos estímulos provoca una significativa ralentización de las respuestas en los pacientes con EM y síntomas depresivos. Este resultado aparentemente no concuerda con los de estudios previos que indican que los pacientes con EM no presentan mayores dificultades en la ejecución de las tareas TRE, en comparación con las tareas TRS en cuanto a la velocidad de respuesta se refiere (Janculjak et al., 2002; Stoquart-Elsankari et al., 2010; Reicker et al., 2007). Sin embargo, la relación específica entre síntomas depresivos y el componente de Selección de respuesta no se evaluó en ninguna de las investigaciones anteriores (Hipótesis 9).

Para determinar si uno de los procesos atencionales implicados en la tarea TRS-Búsqueda (Búsqueda Visual y/o Control de la Interferencia) puede, por sí solo, explicar las diferencias entre los grupos de pacientes y los controles sanos, se llevaron a cabo dos ANCOVAs. Los resultados mostraron que el Control de la Interferencia parece estar relativamente conservado en ambos grupos de pacientes con EM. Este hallazgo es consistente con los resultados de estudios anteriores en los que se emplearon tareas viso-espaciales (Kail et al., 1998; De Sonneville et al., 2002) y el test de Stroop (Denney et al., 2005; Denney et al., 2008; Stoquart-Elsankari et al., 2010; Foong et al., 2000; Macniven et al., 2008). Sin embargo, cuando se aisló el componente de Búsqueda Visual, las diferencias en los TR se mantuvieron sólo entre los pacientes con EM y síntomas depresivos y los controles sanos. En consecuencia, parece el proceso atencional de Búsqueda Visual es el mecanismo en gran medida responsable de los pobres resultados de los pacientes con EM y síntomas depresivos en la tarea TRE-Búsqueda. Por el contrario, ninguno de los procesos atencionales por sí solos explicó las diferencias entre los pacientes con EM sin síntomas depresivos y los controles sanos. La interacción de diferentes procesos cognitivos podría estar modulando el funcionamiento

ralentizado de los pacientes con EM sin síntomas depresivos en la tarea más compleja, como ya que se ha sugerido anteriormente (Reicker et al., 2007; Hipótesis 9)

Los síntomas depresivos parecen jugar un papel importante en la determinación de la relación entre la disminución de la VP y la EM. Sin embargo, la complejidad de la tarea también se tendría que tener en consideración a la hora de evaluar el impacto de los síntomas depresivos en el desempeño de los pacientes con EM. De hecho, los síntomas depresivos magnificaron la disminución de la VP debida a la EM en la tarea más compleja. Por el contrario, el aumento de los TR en todas las tareas restantes pareció ser principalmente debido a los síntomas depresivos. Distintas etapas de procesamiento de la información parecen estar ralentizadas de forma diferencial en pacientes con EM dependiendo de la presencia/ausencia de síntomas depresivos. Así, mientras que los componentes motor, Selección de la respuesta y Búsqueda Visual se vieron afectados en pacientes con EM y síntomas de depresión, los déficits en los pacientes sin síntomas depresivos se evidenciaron en la tarea más compleja en la que se requiere la coordinación entre diferentes mecanismos cognitivos. Los presentes resultados sugieren que la comprensión de la naturaleza de la disfunción cognitiva en la EM sería incompleta si no se tuviera en cuenta la interacción entre VP y síntomas depresivos. Por otra parte, nuestros resultados indican que es esencial tener en cuenta los subcomponentes del procesamiento de la información, con el objetivo de describir el origen de la disminución de la VP en EM. Los presentes hallazgos abren una puerta a la caracterización de los déficits de velocidad en pacientes con EM con diferentes formas clínicas (EMPP y EMSP).

9. DISCUSIÓN GENERAL

En la siguiente sección se van a describir los principales resultados de los tres experimentos de este trabajo con el fin de ponerlos en relación entre ellos y extraer las conclusiones generales. Para ello se comenzará describiendo las aportaciones de los resultados al conocimiento de los déficit de velocidad de los pacientes con EMRR. A continuación se explicarán las posibles implicaciones para la práctica clínica. Por último, se expondrán las limitaciones del estudio con el fin de que puedan constituir la base para el desarrollo de futuras investigaciones sobre el tema.

9.1. Relevancia teórica de los resultados

La EM es una enfermedad crónica, degenerativa, inflamatoria del sistema nervioso central con un curso impredecible y un perfil de síntomas variable. La depresión y el deterioro cognitivo son dos síntomas comunes de esta enfermedad. Más de la mitad de los pacientes con EM experimentan síntomas depresivos (Minden y Schiffer, 1990; Siegert y Abernathy, 2005), deterioro cognitivo (Amato et al., 2006; Rao et al., 1991) o ambos (Brassington y Marsh, 1998; Feinstein, 2004) durante el curso de la enfermedad. La importancia de estos síntomas deriva de la repercusión que tienen en el rendimiento profesional y en el funcionamiento social, así como en la calidad de vida de quienes los presentan (Smith y Arnett, 2005; Benedict et al., 2005; Rao et al., 1991). La siguiente sección está organizada en dos párrafos, el primero dedicado al impacto que la EMRR tiene sobre la VP y el segundo dedicado a la influencia de los síntomas depresivos.

9.1.1. Impacto de la Esclerosis Múltiple sobre la velocidad de procesamiento.

Uno de los objetivos del presente trabajo fue determinar el impacto de la EMRR sobre la VP de la información. Concretamente, se trató de determinar en primer lugar si la EMRR afecta al rendimiento de los pacientes en tests neuropsicológicos y tareas de TR de forma generalizada. En segundo lugar, se planteó el objetivo de confirmar si las consecuencias cognitivas de la EM se podía explicar en términos de alteraciones de la velocidad, tal y como plantea la hipótesis de DeLuca et al. (2004). Por último, nos propusimos definir cuáles eran los estadios del procesamiento de la información que se afectan de forma

específica en pacientes con EMRR. A continuación se van a resumir los resultados de los experimentos II y III que permitieron responder a cada una de las cuestiones planteadas.

En cuanto al carácter generalizado del impacto de la EMRR sobre la VP, los resultados de los experimentos con tests neuropsicológicos tradicionales y con tareas de TR coincidieron en indicar que la disminución de la VP en estos pacientes no se evidencia en todas las tareas en las que se compararon pacientes y controles. Concretamente, en el presente estudio los pacientes con EMRR no se diferenciaron de los controles en los tests neuropsicológicos SDMT y TMT, y en la mayoría de las tareas de la batería de pruebas de TR (FT, TRS, TRS-SART y TRE). La ausencia de diferencias entre pacientes y controles en algunas pruebas de velocidad parecería contradecir los resultados de los estudios anteriores. Sin embargo, el análisis detallado de la literatura evidencia que en la mayoría de los estudios anteriores no se controló de forma adecuada el posible impacto de la depresión (Arnett et al., 1999a). Además cabe señalar que la mayoría de las investigaciones previas ha incluido muestras heterogéneas, compuestas por pacientes que presentan diferentes subtipos de enfermedad.

Con el objetivo de validar la hipótesis de la velocidad propuesta por DeLuca et al. (2004), en el experimento con tests neuropsicológicos tradicionales se calcularon índices libres del impacto de la velocidad. Los resultados mostraron que, pese a la presencia de diferencias entre los grupos en las puntuaciones directas del test de Stroop, los pacientes con EM no se diferenciaron de los controles en la puntuación de Interferencia. Además, los pacientes necesitaron más tiempo para finalizar el test PASAT-BNB pese a que no cometieron un mayor número de errores. Con el mismo propósito, en el experimento con las tareas de TR, además de los TR, se analizaron las diferencias entre los grupos en los porcentajes de error. Son numerosos los estudios en los que se ha puesto de manifiesto la existencia de una posible relación entre velocidad y precisión en las respuestas (Demaree et al., 1999; Archibald y Fisk, 2000; De Sonneville et al., 2002). De hecho, en las tareas en las que no hay presión del tiempo, la disminución de la VP se puede manifestar con una lentitud en las respuestas o con un alto porcentaje de errores, dependiendo de la estrategia empleada por los pacientes. En la primera situación se estaría produciendo el efecto “*speed-accuracy tradeoff*” que consiste en el sacrificio de la velocidad en virtud de una mejor ejecución de

las tareas. En la segunda situación la disminución de la VP no se pondría de manifiesto a través de un aumento de los TR, sino mediante un porcentaje de errores mayor que los controles. Sin embargo, en el caso en el que los pacientes, además de más lentos, resultaran ser menos precisos que los controles en la ejecución de las tareas de TR. Si a pesar de disponer de todo el tiempo necesario los pacientes no consiguen ejecutar las respuestas o contestan de forma errónea, probablemente no se podría considerar el problema de velocidad como el principal factor responsable de las dificultades que presentan. En el presente trabajo, los pacientes con EM resultaron ser más lentos que los controles en la realización de la tarea TRE-Búsqueda. Sin embargo, el análisis de los porcentajes de errores reveló una ausencia de diferencias entre los grupos. En consecuencia, y en línea con investigaciones anteriores en EM, el impacto de la enfermedad sobre el rendimiento de los pacientes con EM parece estar restringido principalmente a la VP, permaneciendo la precisión en el rendimiento relativamente preservada (Reicker et al., 2007). En su conjunto, los datos de los experimentos con tests neuropsicológicos tradicionales y las tareas de TR sugieren que las diferencias que se evidenciaron entre los pacientes con EM y los controles en medidas de VP fueron debidas únicamente al problema de velocidad que caracteriza a estos pacientes. En consecuencia, y pudiéndose descartar la presencia de alteraciones de los procesos cognitivos específicos implicados en su realización, es posible concluir que la hipótesis de la VP planteada por el modelo *Relative Consequence* se mostró de utilidad para explicar el patrón de alteraciones en este grupo de pacientes.

Aunque el análisis conjunto de los TR y los porcentajes de error en las tareas de TR proporciona información sobre la ralentización o la afectación de los procesos cognitivos implicados, en la literatura se encuentran estudios en los que se ha abordado esta cuestión mediante un tipo de análisis diferente. Verhaeghen y Cerella (2002), por ejemplo, emplearon una técnica de análisis de TR denominada Brinley Plot (Brinley, 1965) consistente en expresar los TR de los pacientes en función de los TR de los controles. El resultado es una recta de regresión que mide la VP relativa de los dos grupos. Comparando los valores de los coeficientes de regresión que resultan de la comparación de los TR que los grupos obtienen en diferentes condiciones experimentales, es posible determinar si un único factor de velocidad es capaz de explicar la ejecución de los pacientes o si, por el contrario, hay alteración de los procesos cognitivos implicados. Por otro lado, el empleo de

técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) tiene un especial interés en este sentido ya que puede proporcionar una estimación de la gravedad del daño a nivel axonal mediante medidas cuantitativas de atrofia de la sustancia blanca (por ejemplo, en estructuras como el cuerpo calloso) o medidas del aumento del tamaño ventricular (Azouvi, 2000). La reciente aparición de la técnica de RM denominada tensor de difusión por resonancia magnética (*diffusion tensor imaging, DTI*; Levin, 2003) permite evaluar la integridad de la sustancia blanca mediante mapas gráficos y cuantitativos, que por medio de un procesamiento específico de los datos, llevan a obtener tractografías extremadamente precisas de las fibras neurales (Ito et al., 2002; Mori, 2002). Sin embargo, aunque la inflamación, la desmielinización y la sección transversal de los axones son los mecanismos que predominan durante la fase remitente-recurrente de la enfermedad, diferentes estudios han demostrado que, ya en fases tempranas de la enfermedad, la sustancia gris está también afectada ya que el daño axonal focal conduce a un proceso de degeneración retrógrada que afecta también al cuerpo celular de su neurona de origen (Morgen et al., 2006). Técnicas como la VBM (*Voxel Based Morphometry*) permiten medir el daño a nivel de la sustancia gris cerebral. Dada la complejidad de la fisiopatología de la EM, sólo el empleo complementario de estas técnicas de RM ofrece la posibilidad de determinar en qué grado el mal funcionamiento de la red neural asociada a un determinado proceso cognitivo es debido a la afectación de los “nodos” (sustancia gris), de las conexiones entre ellos (sustancia blanca) o a la combinación de ambos factores.

Establecido que las principales dificultades de los pacientes con EMRR en las tareas planteadas se deben a una alteración de la velocidad de procesamiento y no a una alteración de los procesos cognitivos implicados, la tercera cuestión planteada trató de esclarecer qué fases específicas del procesamiento de la información resultaron asociadas a la ralentización. El experimento III con tareas de TR permitió determinar por un lado, que en pacientes con EM las fases periféricas del procesamiento (perceptiva y motora) resultaron preservadas. Por el otro, que las diferencias entre pacientes y controles parecían ser debidas principalmente a la afectación de la velocidad de las fases cognitivas. Los déficits de VP se evidencian en la ejecución de la tarea más compleja, la tarea TRE-Búsqueda, que requiere la coordinación de procesos cognitivos de alto nivel como el control de la interferencia y la búsqueda visual. En este sentido, los datos del presente

estudio avalan la hipótesis propuesta por Chiaravalloti et al. (2003) según la cual habría una disociación entre VP simple y compleja. Tanto las tareas de TRS (como es la tarea de Detección) como las de TRE (como la tarea de Selección) medirían lo que se ha denominado “VP simple” y serían independientes de los índices de velocidad de procesamiento compleja. La divergencia entre las tareas que miden VP simple y las que miden VP compleja indica que, aunque todas las tareas requieren velocidad de procesamiento para su ejecución, unas y otras evalúan aspectos cualitativamente diferentes del procesamiento cognitivo. Las tareas de TRS requieren el reconocimiento de estímulos seguido por una simple respuesta motora. De la misma forma, el procesamiento implicado en la ejecución de un problema de discriminación entre dos ítem sencillos representa una carga cognitiva relativamente baja (Tombaugh et al., 2007). Al contrario, las tareas que requieren mayores recursos cognitivos para su realización, evalúan VP compleja. La tarea de Búsqueda Visual de la presente investigación podría ser incluida en este último grupo. En este sentido, los pacientes con EMRR incluidos en el presente estudio presentarían una disminución de la VP compleja mientras que la VP simple estaría conservada. Una posible explicación a esta disociación podría derivar del análisis del substrato anatómico que sustenta los distintos procesos cognitivos. Es probable que la acumulación de placas de desmielinización en amplias áreas cerebrales interfiera con el funcionamiento de redes neurales distribuidas y que implican estructuras tanto corticales como subcorticales. En una enfermedad que puede afectar el cerebro de forma tan extendida como es la EM, los procesos atencionales como la búsqueda visual (Nobre, 2001), que dependen de la integridad de circuitos neurales complejos, resultan ser altamente vulnerables al impacto de la patología de la EM y, en consecuencia, ser los primeros en alterarse (Hohol et al., 1997).

9.1.2. Impacto de los síntomas depresivos sobre la velocidad de procesamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Otro importante objetivo del presente trabajo fue determinar el impacto que los síntomas depresivos tienen sobre la VP de la información en pacientes con EMRR. Más en detalle, nos propusimos en primer lugar aclarar si los síntomas depresivos afectan al rendimiento de los pacientes con EM en pruebas de velocidad. En segundo lugar, nos planteamos el objetivo de determinar si la influencia de los síntomas depresivos se puede explicar en términos de velocidad. Por último, nos propusimos definir cuáles son los estadios del

procesamiento de la información que se afectan de forma específica en pacientes con EMRR y síntomas depresivos. A continuación se resumen de manera integrada los resultados de los experimentos II y III que permitieron responder a cada una de las cuestiones planteadas.

En cuanto a la posible relación entre presencia de síntomas depresivos y disminución de la VP, los datos sugieren que los síntomas depresivos afectan al rendimiento de los pacientes con EMRR tanto en tests neuropsicológicos tradicionales como en tareas de TR. En concreto, los síntomas depresivos se perfilaron como la principal variable responsable de la ejecución de los pacientes con EMRR en los tests SDMT, TMT y PASAT-BNB (número de errores) y en la mayoría de las tareas de TR (FT, TRS, TRS-SART, TRE). En el test PASAT-BNB (tiempo de ejecución) y en la tarea TRE-Búsqueda los síntomas depresivos se asociaron a un empeoramiento de los déficits de velocidad atribuibles a la EM.

En cuanto a la validez de la hipótesis de la velocidad (DeLuca et al., 2004) en pacientes con EMRR y síntomas depresivos, los resultados del presente estudio mostraron que el impacto de los síntomas depresivos no parece limitarse a la VP. A pesar de que en el experimento III no hubo diferencias entre grupos en los porcentajes de error, en el experimento I el análisis de los índices libres del impacto de la VP reveló que los pacientes con síntomas depresivos no mostraron diferencias respecto a los controles sanos en la puntuación derivada Stroop Interferencia. Sin embargo, sí mostraron diferencias en la puntuación TMT B-A con el resto de participantes. Además, los pacientes con síntomas depresivos necesitaron más tiempo para finalizar el PASAT-BNB que los otros dos grupos de participantes, y cometieron un mayor número de errores que los controles. En su conjunto, los resultados sugieren que la VP por sí sola explica sólo algunas de las dificultades atencionales y que existen determinados componentes más complejos que pueden alterarse de forma específica. Aunque la disminución de la velocidad de procesamiento fue un factor limitante en el rendimiento cognitivo de estos pacientes, parece haber un déficit genuino relacionado con otros procesos cognitivos implicados en la realización de los test. En conclusión, se puede afirmar que en sentido estricto la hipótesis de la VP no es válida en los pacientes con EMRR y síntomas depresivos. Una hipótesis alternativa, la de la velocidad cognitiva/déficit ejecutivo (*The cognitive speed and central*

executive hypothesis), constituye una explicación más plausible de los problemas de los pacientes con depresión ya que propone que el perfil neuropsicológico de estos pacientes está caracterizado por la alteración de al menos dos dominios cognitivos, independientes el uno del otro: el primero y el más importante es la VP; el segundo es el control atencional (Arnett et al., 2001).

En cuanto a las fases del procesamiento de la información afectadas, el experimento III con tareas de TR permitió determinar que distintas etapas de procesamiento de la información parecen estar ralentizadas de forma diferencial en pacientes con EM dependiendo de la presencia/ausencia de síntomas depresivos. Así, los componentes motor y cognitivo se vieron afectados en pacientes con EM y síntomas de depresión. Además, los resultados de este trabajo ponen de manifiesto el carácter selectivo de la disminución de la VP que afecta al componente cognitivo, ya que, después de controlar el efecto de la velocidad perceptivo-motora en una tarea de discriminación de letras con distractores en los flancos, sólo el proceso atencional de búsqueda visual resultó estar ralentizado en estos pacientes, resultando relativamente preservada la capacidad de control de la interferencia ante los distractores. El hallazgo de la ausencia de una afectación generalizada de los procesos cognitivos constituye un punto de partida para futuras investigaciones que incluyan tareas que impliquen procesos cognitivos que hasta el momento no han sido considerados como objeto de estudio.

9.2. Implicaciones aplicadas

La relevancia de los resultados del presente trabajo no deriva sólo de su aportación al conocimiento de los déficits de velocidad en esta población clínica sino también de sus implicaciones prácticas. A continuación se describirá primero la contribución de los resultados del estudio a la mejora de los protocolos de evaluación los déficits de velocidad de los pacientes con EMRR. En segundo lugar se expondrán las principales implicaciones de los presentes hallazgos para el diseño de programas de rehabilitación adecuados para estos pacientes.

9.2.1. Evaluación de los déficits de velocidad

Establecer que existe una relación entre síntomas depresivos y deterioro cognitivo en EM representa un paso importante de cara a establecer protocolos de evaluación neuropsicológica por diferentes razones. En primer lugar porque, dada su elevada prevalencia en EM y su relación con una de las principales alteraciones cognitivas en esta población clínica, la síntomas depresivos debería ser examinados de forma rutinaria por los profesionales de la salud. Además, el proceso de evaluación de los síntomas depresivos debería comenzar en las primeras etapas de la enfermedad, en lugar de ser considerada como un último recurso para los pacientes que están gravemente discapacitados. Por último, y en los casos en los que sea necesario, los síntomas depresivos deberían ser tratados, sobre todo considerando que los estudios demuestran que los síntomas depresivos pueden mejorar con tratamiento farmacológico. En concreto, tanto los antidepresivos tricíclicos (Schiffer y Wineman, 1990; Mohry Goodkin, 1999) como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (Mohr et al., 2001; Feinstein, 2004) y la Moclobemida (inhibidor de la monoaminoxidasa; Feinstein, 2004) han resultado ser eficaces. Además, los pacientes con EM parecen responder bien también a los tratamientos de psicoterapia, sobre todo los que enfatizan el desarrollo de habilidades de afrontamiento activo tales como la terapia cognitivo comportamental (Mohr y Goodkin; 1999; Mohr et al., 2001). En resumen, la inclusión de un instrumento de cribado para la detección de los síntomas depresivos en los protocolos de evaluación neuropsicológica y la consideración de las opciones de tratamiento disponibles deberían ser parte de la práctica clínica diaria.

Además de subrayar la importancia de detectar y de tratar los síntomas depresivos, los resultados del presente trabajo tienen otra importante implicación práctica relacionada con la elección de los instrumentos de evaluación neuropsicológica en pacientes con EM. Tal y como se ha descrito en los experimentos I y III, la influencia de la enfermedad y de los síntomas depresivos no se evidencia de igual forma en la realización de los tests neuropsicológicos que habitualmente se emplean para evaluar los déficit de velocidad. De hecho, la realización de las pruebas de velocidad se puede ver afectada sólo por la EM, sólo por los síntomas depresivos o por ambas variables. En este sentido, en el caso de los pacientes sin síntomas deprimidos el test neuropsicológicos más adecuados para la evaluación de la VP sería el test de Stroop ya que su realización se ve afectada sólo por la EM. El test PASAT podría ser también buena herramienta ya que, a pesar de que tanto la

EM como los síntomas depresivos pueden influenciar su ejecución, los resultados de los pacientes se podrían atribuir exclusivamente a la primera variable. Lo mismo pasaría en la tarea TRE-Búsqueda que constituiría la herramienta de elección dentro de la batería de TR propuesta. Administrar test neuropsicológicos o tareas de TR a pacientes con EM sin síntomas depresivos cuya realización se ve afectada sólo por la presencia de síntomas depresivos llevaría a descartar erróneamente la presencia de una disminución de la VP. En el caso de los pacientes con EM y síntomas depresivos estarían indicados todos los instrumentos de evaluación cuya ejecución se ve afectada sólo por la EM o sólo por los síntomas depresivos (TMT, SDMT, TRS, TRS-SART, TRE). Esto nos ayudaría a determinar si hay una disminución de la VP debida a la EM, a los síntomas deprimidos o a la combinación de ambas variables. Para la evaluación de los pacientes con síntomas depresivos los instrumentos menos adecuados serían el test PASAT y la tarea TRE-Búsqueda ya que permitirían detectar los déficit de velocidad de los pacientes pero no determinar a cuál de las dos variables son debidos.

Otra importante aportación del presente estudio para la práctica clínica es el diseño de una batería de tareas de TR y, sobre todo, la presentación de baremos según edad, educación y género. Como se ha comentado a lo largo del presente trabajo, a pesar de las ventajas que las tareas de TR ofrecen frente a los test neuropsicológicos tradicionales, rara vez se emplean en las evaluaciones clínicas estándar, principalmente por la falta de datos normativos necesarios para la interpretación de los resultados obtenidos por parte de los pacientes (Erlanger et al., 1999). En este sentido, el presente trabajo constituye un importante avance en el ámbito de la evaluación de los déficit de velocidad en pacientes con EM y en otras poblaciones clínicas.

9.2.2. Rehabilitación de las alteraciones cognitivas

Ha habido relativamente pocos estudios que examinan la eficacia de la rehabilitación cognitiva en personas con EM (O'Brien et al., 2008). Sin embargo, las investigaciones que estudian el impacto de proporcionar un mayor tiempo de procesamiento han obtenidos resultados prometedores y representan una justificación poderosa para el diseño de programas de recuperación que se centran en las manipulaciones de la VP (Arnett, 2004; Lengsfelder et al., 2006). Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, ésta

podría ser una estrategia de rehabilitación particularmente importante para las personas con EM que también experimentan sintomatología depresión.

9.3. Limitaciones del estudio

En este párrafo se describen algunas de las limitaciones del presente estudio. Primero se abordará el tema de la elección del BDI como instrumento de evaluación de los síntomas depresivos. En segundo lugar, se planteará la existencia de otras posibles interpretaciones de la relación entre depresión y VP, diferentes a la propuesta en este trabajo. Por último, se mencionará la limitada generalización de los presentes resultados a pacientes con EM características clínicas diferentes a los pacientes incluidos en los experimentos.

9.3.1. La evaluación de los síntomas depresivos

El BDI (Beck Depression Inventory; Beck y Steer, 1987) es una de las herramientas mas ampliamente utilizadas como instrumento de cribado de los síntomas depresivos y ha sido validada para su empleo en pacientes con EM (Arnett, 2005). Sin embargo, su utilización es objeto de numerosas críticas. El motivo fundamental que está en la base de la polémica es que existe una considerable superposición entre los síntomas y signos de la depresión y los síntomas y signos propios de la EM (Johnson et al., 1996; Mohr et al., 1997). En concreto, cuatro de los nueve síntomas centrales de la depresión según en el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual-IV*) también son característicos de la EM: retraso psicomotor, fatiga disminución de la concentración y trastornos del sueño. Esta coincidencia ha llevado a algunos autores a proponer por ejemplo la eliminación que los ítems del BDI relacionados con los síntomas neurovegetativos ya que su consideración podría inflar artificialmente las puntuaciones totales en el cuestionario (Mohr et al., 1997). Otros investigadores han preferido incluir en sus estudios otras herramientas de evaluación como por ejemplo el CMD que permite la evaluación por separado de los síntomas vegetativos, cognitivos y afectivos de la depresión.

A pesar de las críticas sobre el empleo del BDI en EM, hay evidencias que sugieren que es un instrumento de evaluación adecuado en esta población clínica. Randolph et al. (2000), por ejemplo, administraron a 76 pacientes con EM dos inventarios de depresión, medidas de discapacidad física y de fatiga como parte de un estudio más amplio. Los resultados

revelaron que uno de los síntomas neurovegetativos, desinterés por el sexo, se asociaba únicamente con el estado de ánimo depresivo y que otros síntomas neurovegetativos se asociaban con la depresión y la fatiga, pero no con la discapacidad física. Los hallazgos sugieren que ciertos síntomas neurovegetativos en EM están asociados de forma diferencial con la depresión, la fatiga y la discapacidad física. Como consecuencia, los autores concluyen que la eliminación rutinaria de todos los síntomas neurovegetativos a la hora de evaluar la depresión en pacientes con EM podría ser injustificada. Más recientemente, Landro et al. (2004) administraron a pacientes con EM y a un grupo de sujetos control la versión original del BDI y una versión modificada del cuestionario en la que se habían aislado los ítems más relacionados con los síntomas vegetativos (en concreto, los ítems 15, 17, 20 y 21). Los autores encontraron que los pacientes con EM obtenían en el BDI original puntuaciones significativamente más elevadas que los controles y que tales diferencias entre los grupos permanecían también en la versión modificada. Este resultado concuerda con los de otro estudio anterior cuyos autores emplearon la misma estrategia (Feinstein, 1999). Moran y Mohr (2005) examinaron si la puntuación en cada ítem del BDI disminuía como consecuencia del tratamiento antidepressivo en 42 pacientes con EM y depresión. Los resultados revelaron que las puntuaciones en los 21 ítems del cuestionario disminuyeron de forma significativa con el tratamiento, lo que sugiere que todos los síntomas recogidos por el BDI reflejan la presencia de depresión. Como consecuencia, los autores apoyan la inclusión de todos los ítems del BDI al medir la depresión en EM.

En relación con la evaluación de los síntomas depresivos, hay otra cuestión que merece ser mencionada y es que la depresión se midió mediante un cuestionario auto-administrado que constituye un índice subjetivo de la gravedad de los síntomas depresivos. Sin embargo, no se ha incluido en los experimentos ninguna valoración objetiva que permita establecer el cumplimiento de los criterios de diagnóstico clínico de depresión. Como consecuencia, es importante señalar que los resultados descritos en este trabajo se refieren a pacientes con EM que presentan síntomas depresivos, más que depresión. Sin embargo, como han afirmado algunos autores (Feinstein y Feinstein, 2001), el hecho de focalizarse en los criterios diagnósticos para el diagnóstico de la depresión en esta población clínica puede llevar a no considerar o subestimar el significado clínico de problemas subsindrómicos en el funcionamiento emocional. Los estudios futuros que examinen la relación entre

depresión y funcionamiento cognitivo en EM deberían considerar el empleo de ambos instrumentos de evaluación y de medidas multifactoriales de la depresión (Arnett, 2005).

9.3.2. La relación entre síntomas depresivos y velocidad de procesamiento

Aunque en las interpretaciones de los resultados de este trabajo se ha sugerido que los síntomas depresivos pueden influenciar la VP en EM, es importante destacar la presencia de otras posibles interpretaciones de los datos. Es posible que, en lugar de ser los síntomas depresivos una de las variables que afectan al funcionamiento cognitivo de los pacientes con EM, el deterioro de las funciones cognitivas y, en particular, la disminución de la VP, conduzca a la aparición de síntomas depresivos. Los pacientes con EM que presentan deterioro cognitivo debido a la enfermedad pueden experimentar alteraciones del estado del ánimo debido a la consciencia de los déficits que presentan. Una segunda posibilidad es que tanto el estado de ánimo deprimido como los déficits cognitivos sean el resultado de una tercera variable, tal como la extensión y la ubicación del daño de la sustancia blanca cerebral. La literatura recoge datos que apoyan la hipótesis de que la depresión en EM es, al menos en parte, debida a las consecuencias neurológicas de la propia enfermedad. Las evidencias apuntan a que la enfermedad y la depresión en la EM comparten patofisiología (Pucak et al., 2007) y que algunas de estas mismas vías neurales están implicadas también en la disfunción cognitiva. En concreto, el nivel de atrofia y la carga lesional a nivel de la corteza frontal se han relacionado tanto con la depresión (Bakshi et al., 2000; Feinstein et al., 2004; Zorzon et al., 2001) como con el deterioro cognitivo (Benedict et al., 2002; Pujol et al., 2001; Rovaris et al., 1998). Además de las áreas frontales, las áreas talámicas muestran una alta proporción de carga lesional y atrofia en los pacientes con EM (Benedict et al., 2004; Bermal et al., 2005) y recientes estudios han demostrado que la atrofia a nivel del tálamo se asocia con el deterioro cognitivo (Houtchens et al., 2007) y quizás con trastornos del estado de ánimo (Berg et al., 2000; Sabatini et al., 1996).

La comprensión de la dirección causal de la relación entre disminución de la VP y síntomas depresivos tendría una importante repercusión a nivel práctico ya que ayudaría a orientar las intervenciones de forma más eficaz. Por ejemplo, si los síntomas depresivos afectaran al funcionamiento cognitivo, la detección y el tratamiento adecuado de los síntomas depresivos podrían, más allá de mejorar el bienestar de las personas con EM, conseguir que los pacientes con EM experimenten mejoría en el funcionamiento de

algunos dominios cognitivos (Demare et al., 2003; Arnett et al., 2001). Sin embargo, hasta el momento esta cuestión no ha suscitado especial interés entre la comunidad científica. En el único estudio longitudinal desarrollado se encontró que las mejoras de los síntomas depresivos después de un tratamiento de psicoterapia cognitivo-conductual no tuvieron ninguna influencia sobre la ejecución de los pacientes en test neuropsicológicos (Wilson y Staton, 1984). En esta investigación, sin embargo, no se incluyeron medidas específicas para evaluar la VP. Además, todavía no se han investigado los posibles cambios a nivel cognitivo como consecuencia del tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos en EM a pesar de que estudios desarrollados en otras poblaciones clínicas demuestran que el tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos tiene un impacto positivo sobre el rendimiento neuropsicológico (Wilson y Staton, 1984). Si, por el contrario, es el deterioro cognitivo que provoca la aparición de síntomas depresivos, con la rehabilitación cognitiva debería mejorar también el estado de ánimo. Alternativamente, si la fisiopatología de la EM estuviera en la base tanto de los síntomas depresivos como del deterioro cognitivo, las intervenciones miradas a ralentizar la progresión de la enfermedad deberían ser el enfoque terapéutico. A este respecto, cabe señalar que las evidencias indican que la comorbilidad de síntomas de depresión y deterioro cognitivo se asocia a una mala adherencia a los tratamientos modificadores de la enfermedad (Costello et al., 2008; Klauer y Zettl, 2008). A su vez, los individuos que no adhieren a los regímenes de tratamiento son más propensos a experimentar un agravamiento de las secuelas de la enfermedad, incluyendo las dificultades emocionales y cognitivas. Las intervenciones dirigidas a mejorar los problemas de adherencia al tratamiento causadas por la depresión y la disfunción cognitiva podría interrumpir este círculo vicioso en el que las dificultades emocionales y cognitivas y la pobre adherencia al tratamiento se refuerzan mutuamente.

Estudios en los que los síntomas depresivos sean tratados con éxito y en los que se incluyan evaluaciones neuropsicológicas pre y post tratamiento así como pruebas de imagen de resonancia magnética serían una manera eficaz de probar la validez de cada una de estas hipótesis interpretativas.

9.3.3. La generalización de los resultados

La tercera limitación está relacionada con la generalización de los resultados a todos los pacientes con EM, independientemente de la forma clínica de la enfermedad. En los experimentos I y III del presente trabajo se incluyeron sólo pacientes con EMRR. Dos son las razones principales que han determinado la inclusión de muestras de pacientes homogéneas en cuanto a curso clínico. La primera deriva de los resultados de los estudios que han sugerido que el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EMRR se diferencia del de los pacientes que presentan un curso progresivo de la enfermedad, no sólo en magnitud del déficit sino también en el patrón de disfunción cognitiva (Zakzanis, 2000; Denney et al., 2004; Huijbregts et al., 2004). No considerar la importancia de estudiar separadamente los problemas cognitivos de los pacientes con diferentes cursos clínicos de la enfermedad conllevaría el riesgo de proporcionar conclusiones erróneas sobre los problemas de velocidad en pacientes con EMRR, bien atribuyéndoles un déficit de velocidad que en realidad no presentan, bien sobrestimando la magnitud del problema (De Sonneville et al., 2000). El segundo motivo que ha llevado a estudiar exclusivamente a los pacientes con EMRR proviene de las evidencias que sugieren que los diferentes cursos clínicos de la enfermedad se asocian a diferentes niveles de gravedad de los síntomas depresivos. En concreto, los pacientes con EMSP suelen obtener puntuaciones más elevadas en los cuestionarios de depresión, seguidos por los pacientes con EMRR. Por último, los pacientes con EMPP serían los menos afectados a nivel anímico (Montel y Bungener, 2007; Holden y Isaac, 2011). Si la decisión de incluir en los experimentos una muestra homogénea de pacientes permite, por un lado, caracterizar de forma más precisa y exacta el problema de velocidad que presentan, por el otro constituye una limitación a la generalización de los resultados a otras formas clínicas de la enfermedad. El estudio de la relación entre VP y síntomas depresivos en los pacientes con EMSP y EMPP deberían ser el objetivo de investigaciones futuras.

10. BIBLIOGRAFÍA

Adams, C.W., Poston, R.N. y Buk, S.J. (1989). Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 92(2-3), 291-306.

Allen, M., Sandberg-Wollheim, M., Sjogren, K., Erlich, H.A., Petterson, U. y Gyllensten, U. (1994). Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB1 and DQB1 alleles. *Human Immunology*, 39(1), 41-8.

Alter, M., Okihira, M., Rowley, W. y Morris, T. (1971). Multiple sclerosis among Orientals and Caucasians in Hawaii. *Neurology*, 21(2), 122-30.

Amato, M.P. (2002). Neuropsychology. En M. Filippi y G. Comi (Eds.), *Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Milan: Springer.

Amato, M.P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G. y Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis; pattern, predictors and impact on everyday life in a 4year followup. *Archives of Neurology*, 52, 168-72.

Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G. y Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58, 1602- 6.

Anstey, K.J., Dear, K., Christensen, H. y Jorm, A.F. (2005). Biomarkers, health, lifestyle, and demographic variables as correlates of reaction time performance in early, middle, and late adulthood. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human experimental psychology*, 58A, 5-21.

Arbuthnott, K. y Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 518-28.

Archibald, C.J. y Fisk, J.D. (2000). Informationprocessing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 686-701.

Arnett, P.A. (2004). Speed of presentation influences story recall in college students and persons with multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(4), 507-23.

Arnett, P.A. (2005). Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS Spectrums*, 10(5), 372-82.

Arnett P.A. y Forn, C. (2007). Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis. *Revista de Neurología*, 1-15, 44(3), 166-72.

Arnett, P.A., Higginson, C.I. y Randolph, J.J. (2001). Depression in multiple sclerosis: Relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 665–674.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Bender, W.I., Wurst, J.M. y Tippin, J.M. (1999b). Depression in multiple sclerosis: Relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 13(3), 546–556.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Randolph, J.J. y Grandey, A.A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 341-55.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Wright, B., Bender, W.I., Wurst, J.M. y Tippin, J.M. (1999a). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 13, 434-46.

Arnett, P.A., Rao, S.M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J.R., et al. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, 11, 535–44.

Arnett, P.A., Smith, M.M., Barwick, F.H., Benedict, R.H. y Ahlstrom, B.P. (2008). Oralmotor slowing in multiple sclerosis: relationship to neuropsychological tasks requiring an oral response. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 454-62.

Ashendorf, L., Vanderslice-Barr, J.L. y McCaffrey, R.J. (2009). Motor tests and cognition in healthy older adults. *Applied Neuropsychology*, 16(3), 171-6.

Azouvi, P. (2000). Neuroimaging correlates of cognitive and functional outcome after traumatic brain injury. *Current Opinion in Neurology*, 13(6), 665-9.

Baddeley, A.D. (2000). Short-term and working memory. En E. Tulving y F.I.M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 77–92). New York: Oxford University Press.

Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z. A., Priore, R. L., Janardhan, V., Kaliszky, Z., et al. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*, 11, 1153–1158.

Baum, H.M. y Rothschild, B.B. (1981). The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 10(5), 420-8.

Beatty, W.W. (1993a). Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 11(1), 189-204.

Beatty, W.W. (1993b). Memory and "frontal lobe" dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 115, Suppl S38-41.

Beatty, W.W. (1998). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history and impact on productive living. *Italian Journal of Neurological Science*, 19, 381-387.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N. y Beatty, P.A. (1989). Cognitive disturbances in patients with relapse-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46, 1113-1119.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A. y Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45, 611-619.

Beatty, W.W. y Monson, N. (1996). Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 134-140.

Beck, A.T. y Steer, R.A. (1987). *BDI: Beck Depression Inventory manual*. New York: Psychological Corporation.

Benedict, R.H., Carone, D.A. y Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 14(3 Suppl), 36S-45S.

Benedict, R.H., Fischer, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16, 381-397.

Benedict, R.H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., et al. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences*, 15, 231(1-2), 29-34.

Benton, A.L. y Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA Associates.

Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., et al. (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis*, 6(3), 156-62.

Bergen, D.C. (1996). The world-wide burden of neurologic disease. *Neurology*, 47, 21-5.

Bergendal, G., Fredrikson, S. y Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European Neurology*, 57(4), 193-202.

Bernal, R.A., Puli, S.R., Rudick, R.A., Weinstock-Guttman, B., Fisher, E., Munschauer, F.E., et al. (2005). Gray matter MRI T2 hypointensity predicts longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 62, 1371-1376.

Bleiberg, J., Halpern, E.L., Reeves, D. y Daniel, J.C. (1998). Future directions for the neuropsychological assessment of sports concussion. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 13, 36–44.

Bobholz, J.A. y Rao, S.M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283-8.

Bodling, A.M., Denney, D.R. y Lynch, S.G. (2008). Rapid serial processing in patients with multiple sclerosis: the role of peripheral deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 646-50.

Bodling, A.M., Denney, D.R. y Lynch, S.G. (2009). Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis of speeded processing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(8), 761-7.

Bornstein, R.A. (1986). Normative data on intermanual differences on three tests of motor performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 12–20.

Brassington, J.C. y Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, 8(2), 43-77.

Braun, D.M.J., Daigneault, S. y Champagne, D. (1989). Information processing deficits as indexed by reaction time parameters in severe closed head injury. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11, 167–176.

Brex, P.A., Ciccarelli, O., O’Riordan, J.I., Sailer, M., Thompson, A.J. y Miller, D.H. (2002). A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 346, 158-64.

Brink, T.L., Yesavage, J.A., Lum, O., Heersema, P., Adey, M.B. y Rose, T.L. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, 1, 37-44.

Brinley, J.F. (1965). Cognitive sets, speed and accuracy of performance in the elderly. En A.T. Welford y J.E. Birren (Eds.), *Behavior, aging and the nervous system* (pp. 114-149). Springfield, IL: Thomas.

Bruce, J.M., Bruce, A.S. y Arnett, P.A. (2007). Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex attention in MS. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 544–548.

Brück, W., Lucchinetti, C. y Lassmann, H. (2002). The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8(2), 93-7.

Bruhn, P. y Parsons, O.A. (1971). Continuous reaction time in brain damage. *Cortex*, 7, 279–291.

Burguera-Hernández, J.A. (2000). Alteraciones urinarias en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30 (10), 989-992.

Caligiuri, M.P. y Ellwanger, J. (2000). Motor and cognitive aspects of motor retardation in depression. *Journal of Affective Disorders*, 57, 83-93.

Caminero, A.B. y Hernández, M.A. (1995). Genetic factors predisposing to multiple sclerosis: association with HLA system. *Revista de Neurología*, 23(120), 326-33.

Camp, S.J., Stevenson, V.L., Thompson, A.J., Miller, D.H., Borrás, C., Auriacombe, S., et al. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain*, 122, 1341-8.

Cepeda, N.J., Kramer, A. y Gonzalez de Sather, J.C.M. (2001). Changes in executive control across the life span: Examination of task-switching performance. *Developmental Psychology*, 37, 715-70.

Cerella, J. (1985). Information processing rates in the elderly. *Psychological Bulletin*, 98, 67-83.

Channon, S., Baker, J.E. y Robertson, M.M. (1993). Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychological Medicine*, 23(1), 87-91.

Charcot, J.M. (1877). *Lectures of the diseases of the nervous system*. London: New Sydenham Society.

Chiaravalloti, N.D., Christodoulou, C., Demaree, H.A. y De Luca, J. (2003). Differentiating simple versus complex processing speed: influence on new learning and memory performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(4), 489-501.

Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., et al. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 132, 222-7.

Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Visciani, A., Campi, A., et al. (1993). Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 115 (Suppl), S66-S73.

Comi, G., Rovaris, M., Leocani, L., Martinelli, V. y Filippi, M. (2000). Assessment of the damage of the cerebral hemispheres in MS using neuroimaging techniques. *Journal of the Neurological Sciences*, 172 (Suppl 1), S63-6.

Compston, A. y Coles, A. (2002). Multiple Sclerosis. *Lancet*, 359, 1221-31.

Compston, A., Ebers, G., Lassman, H., McDonald, I., Matthews, B. y Wekerle, H. (1998). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone.

Coolidge, F.L., Middleton, P.A., Griego, J.A. y Schmidt, M.M. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11, 605-11.

Coraddu, F., Reyes-Yanez, M.P., Parra, A., Gray, J., Smith, S.I., Taylor, C.J., et al. (1998). HLA associations with multiple sclerosis in the Canary Islands. *Journal of Neuroimmunology*, 87(1-2), 130-5.

Costello, K., Kennedy, P., y Scanzillo, J. (2008). Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape Journal of Medicine*, 10(9), 225.

Cottrell, D.A., Kremenchutzky, M., Rice, G.P., Hader, W., Baskerville, J. y Ebers, G.C. (1999b). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 122 (Pt 4), 641-7.

Cottrell, D.A., Kremenchutzky, M., Rice, G.P., Koopman, W.J., Hader, W., Baskerville, J., et al. (1999a). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 122 (Pt 4), 625-39.

Davis, C., Langley, R.W., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M. y Szabadi, E. (2000). Normative data on a computerized graded conditional discrimination (choice reaction time) task. *Clinical Neuropsychological Assessment*, 3, 217–230.

Dean, G. y Elian, M. (1997). Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63(5), 565-8.

Deary, I.J. y Der, G. (2005). Reaction time, age, and cognitive ability: Longitudinal findings from age 16 to 63 years in representative population samples. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12, 187–215.

Deary, I. J., Der, G. y Ford, G. (2001). Reaction times and intelligence differences: A population-based cohort study. *Intelligence*, 29, 389 –398.

De Luca, J., Barbieri-Berger, S. y Johnson, S.K. (1994). The nature of memory impairment in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 183–189.

De Luca, J., Chelune, G.J., Tulskey, D.S., Lengenfelder, J. y Chiaravalloti, N.D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562.

De Luca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C. y Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 376–390.

De Luca, J., Johnson, S.K., Beldowicz, D. y Natelson, B.H. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58(1), 38-43.

Demaree, H.A., De Luca, J., Gaudino, E.A. y Diamond, B.J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: Implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67, 661–663.

Demaree, H.A., Gaudino, E. y DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8, 161-71.

Denney, D.R., Gallagher, K.S. y Lynch, S.G. (2011). Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(2), 110-9.

Denney, D.R. y Lynch, S.G. (2009). The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 451-8.

Denney, D.R., Lynch, S.G. y Parmenter, B.A. (2008). A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Speed matters. *Journal of the Neurological Sciences*, 267, 129–136.

Denney, D.R., Lynch, S.G., Parmenter, B.A. y Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 948–956.

Denney, D.R., Sworowski, L.A. y Lynch, S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 967–981.

Der, G. y Deary, I.J. (2006). Age and sex differences in reaction time in adulthood: Results from the United Kingdom Health and Lifestyle Survey. *Psychology and Aging*, 21, 62–73.

De Sonneville, L.M., Boringa, J.B., Reuling, I.E., Lazeron, R.H., Ader, H.J. y Polman, C.H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40, 1751–65.

D'Esposito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C. y Grossman, M. (1996). Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology*, 10, 51-56.

Diamond, B.J., DeLuca, J., Kim, H. y Kelley, S.M. (1997). The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 34–42.

Diamond, B.J., Johnson, S.K., Kaufman, M. y Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 189-99.

Díaz P.G. (2002). Esclerosis Múltiple: Hitos históricos-clínicos. En C. Arriagada Ríos y J. Nogales-Gaete. (Eds.), *Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-panamericana* (pp.1-3). Santiago de Chile: Arrynog Ediciones.

Drew, M.A., Starkey, N.J. y Isler, R.B. (2009). Examining the link between information processing speed and executive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 47-58.

Dujmovic, I., Mesaros, S., Pekmezovic, T., Levic, Z. y Drulovic, J. (2004). Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *European Journal of Neurology*, 11(7), 439-44.

Duque, P., Ibanez, J., Del Barco, A., Sepulcre, J., de Ramon, E. y Fernandez-Fernandez, O. (2012). Normalisation and validation of the Brief Neuropsychological Battery as the reference neuropsychological test in multiple sclerosis. *Revista de Neurología*, 1, 54(5), 263-70.

Dwolatzky, T., Whitehead, V., Doniger, G.M., Simon, E.S., Schweiger, A., Jaffe, D., et al. (2004). Validity of the Mindstreams computerized cognitive battery for mild cognitive impairment. *Journal of Molecular Neuroscience*, 24(1), 33-44.

Ebers, G.C., Bulman, D.E., Sadovnick, A.D., Paty, D.W., Warren, S., Hader, W., et al. (1986). A population-based study of multiple sclerosis in twins. *The New England Journal of Medicine*, 315(26), 1638-42.

Edgar, C., Jongen, P.J., Sanders, E., Sindic, C., Goffette, S., Dupuis, M., et al. (2011). Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: a longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC Neurology*, 7, 11:68.

Elliott, R., Sahakian, B.J., McKay, A.P., Herrod, J.J., Robbins, T.W. y Paykel, E.S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26(5), 975-89.

Era, P., Sainio, P., Koskinen, S., Ohlgren, J., Härkänen, T. y Aromaa, A. (2011). Psychomotor speed in a random sample of 7,979 subjects aged 30 years and over. *Aging Clinical and Experimental Research*, 23(2), 135-44.

Erlanger, D.M., Kaushik, T., Broshek, D., Freeman, J., Feldman, D. y Festa, J. (2002). Development and validation of a web-based screening tool for monitoring cognitive status. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 17(5), 458-76.

Erlanger, D.M., Kutner, K.C., Barth, J.T. y Barnes, R. (1999). Neuropsychology of sports-related head injury: Dementia pugilistica to post concussion syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*, 13, 193-209.

Feinstein, A. (1999). *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Oxford: Cambridge Univ. Press.

Feinstein A. (2004). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(3), 157-63.

Feinstein, A. y Feinstein, K. (2001). Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *Journal of Affective Disorders*, 66(2-3), 193-8.

Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K., O'Connor, P. y Black, S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*, 24, 62(4), 586-90

Felmingham, K.L., Baguley, I.J. y Green, A.S. (2004). Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18, 564–571.

Fernández, O. (2000). Factores genéticos y ambientales en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30, 964-7.

Ferraro, F.R. (1996). Cognitive slowing in closed-head injury. *Brain Cognition*, 32: 429–440.

Filippi, M., Alberoni, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Bressi, S., Canal, N., et al. (1994). Influence of Clinical Variables on Neuropsychological Performance in Multiple Sclerosis. *European Neurology*, 34, 324-8.

Foley, F.W., LaRocca, N.G., Sanders, A.S. y Zemon, V. (2001). Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 7(6), 417-21.

Folstein, M.F, Folstein, S.E. y McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state".A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-98.

Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W.K., Thompson, A.J., Miller, D.H. y Ron, M.A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 247, 97-101.

Foong, J., Rozewicz, L., Davie, C.A., Thompson, A.J., Miller, D.H. y Ron, M.A. (1999). Correlates of executive function in multiple sclerosis: The use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 45–50.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Thompson, A.J., Miller, D.H. y Ron, M.A. (1998). Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64, 529-32.

Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M.A. y Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 789-96.

Fozard, J.L., Vercruyse, M., Reynolds, S.L., Hancock, P.A. y Quiller, R.E. (1994). Age differences and changes in reaction time: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 49, 179-189.

Fraser, C. y Stark, S. (2003). Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 35(6), 314-20.

Freal, J.E., Kraft, G.H. y Coryell, J.K. (1984). Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 65(3), 135-8.

Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., Deluca, J. y Diamond, B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 14(1), 32-44.

Godefroy, O., Lhullier, C. y Rousseaux, M. (1994). Reliability of reaction time measurement in brain-damaged patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 126, 168-171.

Golden, C.J. (1978). *The Stroop Color and Word Test*. Wood Dale, IL: Stoelting Company.

Goldstein, S.G. y Braun, L.S. (1974). Reversal of expected transfer as a function of increased age. *Perceptual and Motor Skills*, 38, 1139-1145.

Gonzalez-Rosa, J.J., Vazquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M., Gomez-Gonzalez, C.M., et al. (2011). Cluster analysis of behavioural and event-related potentials during a contingent negative variation paradigm in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 2, 11, 64.

Granieri, E., Casetta, I., Tola, M.R. y Ferrante, P. (2001). Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22(2), 179-85.

Granieri, E., Malagu, S., Casetta, I., Tola, M.R., Govoni, V., Paolino, E., et al. (1996). Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Archives of Neurology*, 53(8), 793-8.

Grigsby, J., Ayarbe, S. Kravcisin, N. y Busenbark, D. (1994). Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 241, 125-131.

Gronwall, D.M.A. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skill*, 44, 367–373.

Gualtieri, C.T., Johnson, L.G. y Benedict, K.B. (2006). Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 217-225.

Haegert, D.G., Muntoni, F., Murru, M.R., Costa, G., Francis, G.S. y Marrosu, M.G. (1993). HLA-DQA1 and -DQB1 associations with multiple sclerosis in Sardinia and French Canada: evidence for immunogenetically distinct patient groups. *Neurology*, 43(3 Pt 1), 548-52.

Haines, J.L., Terwedow, H.A., Burgess, K., Pericak-Vance, M.A., Rimmler, J.B., Martin, E.R., et al. (1998). Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Human molecular genetics*, 7(8), 1229-34.

Hale, S., Myerson, J. y Wagstaff, D. (1987). General slowing of nonverbal information processing: Evidence for a power law. *Journal of Gerontology*, 42, 131-136.

Hammar, A., Lund, A. y Hugdahl, K. (2003). Selective impairment in effortful information processing in major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 954–959.

Hartlage, S., Alloy, L. B., Vazquez, C. y Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychological Bulletin*, 113, 247-278.

Hauser, S.L., Fleischnick, E., Weiner, H.L., Marcus, D., Awdeh, Z., Yunis, E.J., et al. (1989). Extended major histocompatibility complex haplotypes in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 275-7.

Hasher, L. y Zacks, R.T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108, 356-389.

Heaton, R.K., Grant, I. y Mathews, C.G. (1991). *Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery*. Odessa, Fla.: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R.K., Miller, S.W., Taylor, M.J., y Grant, I. (2004). *Revised comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults*. Lutz, FL: PAR.

Heaton, R.K., Nelson, L.M., Thompson, D.S., Burks, J.S. y Franklin, G.M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53(1), 103-10.

Henry, J.D. y Beatty, W.W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44, 1166–1174.

Herndon, R.M. (2003). *Multiple sclerosis: Immunology, pathology, and pathophysiology*. New York: Demos Medical Publishing, Inc.

Hetherington, C.R., Stuss, D.T. y Finlayson, M.A. (1996). Reaction time and variability 5 and 10 years after traumatic brain injury. *Brain Injury*, 10, 473–486.

Higginson, C.I., Arnett, P.A. y Voss, W.D. (2000). The ecological validity of clinical test of memory and attention in Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(3), 185- 204.

Hoffmann, S., Tittgemeyer, M. y von Cramon, D.Y. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 20(3), 275-80.

Hohol, M.J., Guttmann, C.R., Orav, J., Mackin, G.A., Kikinis, R., Khoury, S.J., et al. (1997). Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 1018–25.

Holden, K. y Isaac, C.L. (2011). Depression in multiple sclerosis: reactive or endogenous? *The Clinical Neuropsychologist*, 25(4), 624-39.

Houtchens, M.K., Benedict, R.H., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., et al. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 18, 69(12), 1213-23.

Hughenoltz, H., Stuss, D.T., Stethem, L.L. y Richard, M.T. (1988). How long does it take to recover from a mild concussion? *Neurosurgery*, 22, 853–858.

Hughes, A.J. (2010). Measuring processing speed déficits in multiple sclerosis: a comparison of reaction time and rapid serial processing. [tesis doctoral no publicada]. University of Kansas, Department of Psychology, USA.

Hughes, A.J., Denney, D.R. y Lynch, S.G. (2011). Reaction time and rapid serial processing measures of information processing speed in multiple sclerosis: Complexity, compounding, and augmentation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 1113-1121.

Huijbregts, S.C.J., Kalkers, N.F., De Sonneville, L.M.J., de Groot, V., Reuling, I.E.W. y Polman, C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology*, 63, 335-9.

Ito, R., Mori, S. y Melhem, E.R. (2002). Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clinics of North America*, 12(1), 1-19.

Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V. y Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104, 221–7.

Jennekens-Schinkel, A., Lanser, J.B., van der Velde, E.A. y Sanders, E.A. (1990). Performances of multiple sclerosis patients in tasks requiring language and visuoconstruction. Assessment of outpatients in quiescent disease stages. *Journal of the Neurological Sciences*, 95(1), 89-103.

Jennekens-Schinkel, A., Sanders, E.A., Lanser, J.B. y van der Velde, E.A. (1988). Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part II. Influence of task complexity. *Journal of Neurological Sciences*, 85, 187-96.

Jiménez-Jiménez, F.J., Calleja, M., Alonso-Navarro, H., Rubio, L., Navacerrada, F., Pilo-de-la-Fuente, B., et al. (2011). Influence of age and gender in motor performance in healthy subjects. *Journal of the Neurological Sciences*, 15, 302(1-2), 72-80.

Johnson, S.K., De Luca, J. y Natelson, B.H. (1996). Depression in fatiguing illness: comparing patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *Journal of Affective Disorders*, 20, 39(1), 21-3.

Kail, R. (1997). The neural noise hypothesis: evidence from processing speed in adults with multiple sclerosis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4, 157-165.

Kail, R. (1998). Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 98-106.

Kail, R. y Salthouse, T.A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychologica*, 86, 199-225.

Keegan, B.M. y Noseworthy, J.H. (2002). Multiple sclerosis. *Annual review of medicine*, 53, 285-302.

Kent, R.D., Kent, J.F. y Rosenbek, J.C. (1987). Maximum performance tests of speech production. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 52, 367-387.

Klauer, T. y Zettl, U.K. (2008). Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 255 Suppl 6, 87-92.

Kraus, J.A., Schutze, C., Brokate, B., Kroger, B., Schwendemann, G. y Hildebrandt, H. (2005). Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *Journal of Neurology*, 252(7), 808-13.

Krupp, L.B., Alvarez, L.A., LaRocca, N.G. y Scheinberg, L.C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(4), 435-7.

Krupp, L.B., Sliwinski, M., Masur, D.M., Friedberg, F. y Coyle, P.K. (1994). Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 51(7), 705-10.

Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A. y Ruutiainen, J. (1994). Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain*, 117, 1115-1126.

Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A. y Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59, 77-82.

Kujala, P., Portin, R. y Ruutiainen, J. (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: a controlled 3-year follow-up. *Brain*, 120, 289–97.

Kurtzke, J.F. (1975). A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 51(2), 110-57.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)*, 33, 1444-52.

Kurtzke, J.F., Beebe, G.W., Nagler, B., Auth, T.L., Kurland, L.T. y Nefzger, M.D. (1972). Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 48(1), 19-46.

Kurtzke, J.F., Dean, G. y Botha, D.P. (1970). A method for estimating the age at immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. *South African medical journal*, 44(23), 663-9.

Kurtzke, J.F. y Hyllested, K. (1988). Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology*, 7(4), 190-227.

Laatu, S., Revonsuo, A., Hämäläinen, P., Ojanen, V. y Ruutiainen, J. (2001). Visual object recognition in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 185, 77–88.

Landro, N.I., Celius, E.G. y Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*, 217, 211–216.

Lasa, L., Ayuso-Mateos, J.L., Vazquez-Barquero, J.L., Diez-Manrique, F.J. y Dowrick, C.F. (2000). The use of the beck depression inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *Journal of Affective Disorders*, 57, 261–5.

Laux, L.F. y Lane, D.M. (1985). Information processing components of substitution test performance. *Intelligence*, 9(2), 111–136.

Leckliter, I.N. y Matarazzo, J.D. (1989). The influence of age, education, IQ, gender, and alcohol abuse on Halstead-Reitan neuropsychological test battery performance. *Journal of Clinical Psychology*, 45, 484–512.

Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B.J., Kalmar, J.H., Moore, N.M. y De Luca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 229–238.

Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N.D., Ricker, J.H. y De Luca, J. (2003). Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16, 28–39.

Levin, H.S. (2003). Neuroplasticity following non-penetrating traumatic brain injury. *Brain Injury*, 17(8), 665-674.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J., Junque, C., Vendrell, J., et al. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working system. *Archives of Neurology*, 45, 607-10.

Lublin, F.D. y Reingold, S.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46, 907-11.

Lucchinetti, C.F., Bruck, W., Rodriguez, M. y Lassmann, H. (1996). Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain pathology*, 6(3), 259-74.

Lutton, J.D., Winston, R. y Rodman, T.C. (2004). Multiple Sclerosis: Etiological mechanisms and future directions. *Experimental biology and medicine/Society for Experimental Biology and Medicine*, 229(1), 12-20.

Lynch, S.G., Dickerson, K.J. y Denney, D.R. (2010). Evaluating processing speed in multiple sclerosis: a comparison of two rapid serial processing measures. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(6), 963-76

Macniven, J.A., Davis, C., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M., Szabadi, E. y Constantinescu, C.S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 805–814.

Madigand, M., Oger, J.J., Fauchet, R., Sabouraud, O. y Genetet, B. (1982). HLA profiles in multiple sclerosis suggest two forms of disease and the existence of protective haplotypes. *Journal of the neurological sciences*, 53(3), 519-29.

Mahler, M.E. (1992). Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *The Psychiatric clinics of North America*, 15(2), 427-38.

Mallada, J. (1999). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Revista de Neurología*, 29(9): 864-7.

Mammi, S., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Colombo, B., Scotti, G., et al. (1996). Correlation between brain MRI lesion volume and disability in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 94(2), 93-6.

Marchetta, N.D.J., Hurks, P.P.M., Sonnevile, L.M.J., Krabbendam, L. y Jolles, J. (2008). Sustained and focused attention deficits in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 11, 664–676.

McCurry, S.M., Gibbons, L.E., Uomoto, J.M., Thompson, M.L., Graves, A.B., Edland, S.D., et al. (2001). Neuropsychological test performance in a cognitively intact sample of older Japanese American adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16, 447–459.

McDonald, W.I. (1986). The mystery of the origin of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49, 113-23.

McDonald, W.I. (1994). The pathological and clinical dynamics of multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 53(4), 338-43.

McGuigan, C. y Hutchinson, M. (2006). Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 219-223.

McIntosh-Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellan, D.L., Martin, J.P., et al. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *The British journal of clinical psychology/the British Psychological Society*, 30, 333-48.

Medaer, R., De Smedt, L., Swerts, M. y Geutjens, J. (1984). Use of rating scales to reflect cognitive and mental functioning in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 101 (Suppl), 65-7.

Meyer-Rienecker, H.J., Wegener, S., Hitzschke, B. y Richter, K.V. (1982). Multiple sclerosis relation between HLA haplotype A25, B18 and disease progression. *Acta neurologica Scandinavica*, 66(6), 709-12.

Millefiorini, E., Padovani, A., Pozzilli, C., Lorigo, C., Bastianello, S., Buttinelli, C., et al. (1992). Depression in the early phase of MS: influence of functional disability, cognitive impairment and brain abnormalities. *Acta Neurologica Scandinavica*, 86(4), 354-58.

Miller, A.E. (1990). Clinical features. En Cook S.D. (ed), *Handbook of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker.

Minden, S.L. y Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47, 98-104.

Mitrushina, M.M., Boone, K.B., Razani, J. y D'Elia, L.F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.) New York: Oxford University Press.

Mohr, D.C. y Goodkin, D.E. (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 6, 1–9.

Mohr, D.C., Goodkin, D.E., Gatto, N. y Van der Wende, J. (1997). Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 3(4), 254-8.

Mohr, D.C., Goodkin, D.E., Islar, J., Hauser, S.L. y Genain, C.P. (2001). Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 58, 1081-6.

Montel, S. y Bungener, C. (2007). Mood and emotional disorders in Multiple Sclerosis: a literature review. *Revue Neurologique (Paris)*, 163(1), 27-37.

Moran, P.J. y Mohr, D.C. (2005). The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *Journal of Behavioral Medicine*, 28(1), 35-41.

Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., Wolters, T., Melchior, H. y Blecker, C.R. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage*, 15, 30(3), 891-8.

Mori, S. (2002). Principles, methods, and applications of diffusion tensor imaging. En A.W. Toga y J.C. Mazziotta (Eds.), *Brain Mapping: The methods* (pp. 379-398). San Diego, CA: Academic Press.

Myerson, J., Adams, D.R., Hale, S. y Jenkins, L. (2003). Analysis of group differences in processing speed: Brinley plots, Q-Q plots, and other conspiracies. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10, 224-237.

Myerson, J., Hale, S., Hirschman, R., Hansen, C. y Christiansen, B. (1989). Global increase in response latencies by early middle age: complexity effects in individual performances. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 52(3), 353-62.

Neisser, U. (1964). Visual search. *Scientific American*, 210, 94-102.

Nestor, P.G., Parasuraman, R. y Haxby, J.V. (1991). Speed of information processing and attention in early Alzheimer's dementia. *Developmental Neuropsychology*, 7, 242-256.

Nobre, A.C. (2001). The attentive homunculus: now you see it, now you don't. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 25(6), 477-496.

Nocentini, U. (2006). Clinical assessment for depression. *Neurological Sciences*, 27, 341- 343.

Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. y Weinshenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343(13), 938-52.

O'Brien, A.R., Chiaravalloti, N., Goverover, Y. y De Luca, J. (2008). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(4), 761-9.

Oksenberg, J.R. y Hauser, S.L. (1997). New insights into the immunogenetics of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 10(3), 181-5.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Olerup, O., Hillert, J., Fredrikson, S., Olsson, T., Kam-Hansen, S., Moller, E., et al. (1989). Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(18), 7113-7.

Olivares, T. (1996). Neuropsicología de la esclerosis múltiple. Estudio del patrón de afectación en fases tempranas. [Tesis Doctoral]. Universidad de La Laguna.

Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M.P., Wollmann, T., Hernández, M.A. y Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(2), 191-7.

Oliveri, R.L., Sibilía, G., Valentino, P., Russo, C., Romeo, N. y Quattrone, A. (1998). Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 97(6), 366-9.

O'Riordan, J.I., Gawne Cain, M., Coles, A., Wang, L., Compston, D.A.S., Tofts, P., et al. (1998). T1 hypointense lesion load in secondary progressive multiple sclerosis: a comparison of pre versus post contrast loads and of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation. *Multiple Sclerosis*, 4, 408-12.

Ott, B.R., Ellias, S.A. y Lannon, M.C. (1995). Quantitative assessment of movement in Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 8, 71-75.

Parmenter, S.A., Shucard, J.L., Benedict, R.H. y Shucard, D.W. (2006). Working memory deficits in multiple sclerosis: Comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 677-687.

Parmenter, B.A., Shucard, J.L. y Shucard, D.W. (2007). Information processing deficits in multiple sclerosis: a matter of complexity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 417-423.

Pelosi, L., Geesken, J.M., Holly, M., Hayward, M. y Blumhardt, L.D. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 120, 2039-58.

Periañez, J.A., Rios-Lago, M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Adrover-Roig, D., Sanchez Cubillo, I., Crespo Facorro, B., et al. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 433-47.

Peysers, J.M., Edwards, K.R., Poser, C.M. y Filskov, S.B. (1980). Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 37(9), 577-9.

Peysers, J.M. y Poser, C.M. (1986). Neuropsychological correlates of Multiple Sclerosis. En Filskov S.B. y Boll T.J. (eds), *Handbook of Clinical Neuropsychology*. John Wiley & Sons.

Peysers, J.M., Rao, S.M., LaRocca, N.G. y Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 47, 94-7.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*, 58(6), 840-6.

Ponsford, J. y Kinsella, G. (1992). Attentional deficits following closed head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 822-838.

Poser, C.M. (1994). The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Annals of Neurology*, 36 Suppl 2, S180-93.

Pozzilli, C., Schweikert, B., Ecarl, U., Oentrich, W. y Bugge, J.P. (2012). Quality of life and depression in multiple sclerosis patients: longitudinal results of the BetaPlus study. *Journal of Neurology*, 259(11), 2319-28.

Prineas, J. (1975). Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. *Human Pathology*, 6(5), 531-54.

Prineas, J.W. y Raine, C.S. (1976). Electron microscopy and immunoperoxidase studies of early multiple sclerosis lesions. *Neurology*, 26(6), 29-32.

Pucak, M.L., Carroll, K.A., Kerr, D.A. y Kaplin, A.I. (2007). Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 9(2), 125-39.

Pugliatti, M., Sotgin, S. y Rosati, G. (2002). The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 104, 182-91.

Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junqué, C., Bello, J., Martí-Vilalta, J.L., et al. (2001). The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference. *Neuroimage*, 13(1), 68-75.

Radloff, L. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385-401.

Randolph, J.J., Arnett, P.A., Higginson, C.I. y Voss, W.D. (2000). Neurovegetative symptoms in multiple sclerosis: relationship to depressed mood, fatigue, and physical disability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(5), 387-98.

Rao, S.M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 8, 216-20.

Rao, S.M., St. Aubin-Faubert, P. y Leo, G.L. (1989). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 471-477.

Rao, S.M., Grafman, J., DiGuilio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G.J., et al. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit memory. *Neuropsychology*, 7, 364-374.

Rao, S.M., Hammeke, T.A., McQuillen, M.P., Khatri, B.O. y Lloyd, D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 41, 625-31.

Rao, S.M., Hammeke, T.A. y Speech, T.J. (1987). Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 55 (2), 263-5.

Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*, 41, 685-91.

Rao, S.M. y The Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990). *Manual for the Brief Repeat- able Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society.

Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N.A. y Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(3), 239-51.

Raymond, J.E. (1988). Abnormal visual adaptation to flicker in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences*, 15a, 286-91.

Reeves, D.L., Bleiberg, J., Roebuck-Spencer, T., Cernich, A.N., Schwab, K., Ivins, B., et al. (2006). Reference values for performance on the Automated Neuropsychological Assessment Metrics V3.0 in an active duty military sample. *Military Medicine*, 171, 982-94.

Reicker, L.I., Tombaugh, T.N., Walker, L. y Freedman, M.S. (2007). Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 655-664.

Reimers, S. y Maylor, E.A. (2005). Task switching across the life span: effects of age on general and specific switch costs. *Developmental Psychology*, 41(4), 661-71.

Reitan, R.M. y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Therapy and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press.

Revesz, T., Kidd, D., Thompson, A.J., Barnard, R.O. y McDonald, W.I. (1994). A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 117 (Pt 4), 759-65.

Rice, G., Kremenchutzky, M., Cottrell, D., Baskerville, J. y Ebers, G. (2002). Observations from the natural history cohort of London, Ontario. En Filippi M. y Comi G., (eds.), *Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Milano: Springer.

Robertson, I.H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B.T. y Yiend, J. (1997). 'Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35(6), 747-58.

Robertson, I.H., Ward, T., Ridgeway, V. y Nimmo-Smith, I. (1994). *The Test of Everyday Attention*. Suffolk, England: Thames Valley Testing Co.

Ron, M.A., Callanan, M.M. y Warrington, E.K. (1991). Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychological medicine*, 21, 59-68.

Rose, E.J. y Ebmeier, K.P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90, 149-61.

Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M.A., Martinelli, V., et al. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50(6), 1601-8.

Ruchkin, D.S., Grafman, J., Krauss, G.L., Johnson, R., Canoune, H. y Ritter, W. (1994). Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain*, 117, 289-305.

Ruff, R.M. y Parker, S.B. (1993). Gender and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: Normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard tests. *Perceptual and Motor Skills*, 76, 1219-1230.

Ryan, L., Clark, C.M., Klonoff, H., Li, D. y Paty, D. (1996). Patterns of Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and their Relationship to Neuropathology on Magnetic Resonance Images. *Neuropsychology*, 10 (2), 176-93.

Sabatini, U., Pozzilli, C., Pantano, P., Koudriavtseva, T., Padovani, A., Millefiorini, E., et al. (1996). Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biological Psychiatry*, 1, 39(11), 970-5.

Sabbe, B., Hulstijn, W., van Hoof, J., Tuynman-Qua, H.G. y Zitman, F. (1999). Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders*, 55, 39-44.

Sabbe, B., Hulstijn, W., Van Hoof, J.J.M. y Zitman, F.G. (1996). Fine motor retardation and depression. *Journal of Psychiatric Research*, 30, 295-306.

Sadovnick, A.D. (2002). The genetics of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 104(3), 199-202.

Sadovnick, A.D., Armstrong, H., Rice, G.P., Bulman, D., Hashimoto, L., Paty, D.W., et al. (1993). A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology*, 33(3), 281-5.

Sadovnick, A.D., Baird, P.A. y Ward, R.H. (1988). Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *American journal of medical genetics*, 29(3), 533-41.

Sadovnick, A.D. y Ebers, G.C. (1993). Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *The Canadian journal of neurological sciences*, 20(1), 17-29.

Sadovnick, A.D., Eisen, K., Ebers, G.C. y Paty, D.W. (1991). Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*, 41(8), 1193-6.

Salo, R., Henik, A. y Robertson, L.C. (2001). Interpreting Stroop interference: An analysis of differences between task versions. *Neuropsychology*, 15(4), 462-471.

Salthouse, T.A. (1993). Speed mediation of adult age differences in cognition. *Developmental Psychology*, 29, 722-738.

Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.

Sanders, A.F. (1980). Stage análisis of reaction time. En G.E. Stelmach y Requin (Eds.), *Tutorials in Motor Behavior*. North-Holland Publ. Co., Amsterdam, Ch. 20.

Santiago, O., Guardia, J., Casado, V., Carmona, O. y Arbizu, T. (2007). Specificity of frontal dysfunctions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 623-629.

Sanz, J. y Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psycothema*, 10(2), 303-318.

Sartori, E. y Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 15, 245(1-2), 169-75.

Scarrabelotti, M. y Carroll, M. (1999). Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 37, 1335-50.

Schiffer, R.B. y Babigian, H.M. (1984). Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. *Archives of Neurology*, 41(10), 1067-9.

Schiffer, R.B. y Wineman, N.M. (1990). Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *The American Journal of Psychiatry*, 147, 1493-7.

Schultheis, M.T., Garay, E. y De Luca, J. (2001). The influence of cognitive impairments on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 56, 1089-94.

Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A. y Faiss, J.H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002–1010.

Shimoyama, I., Ninchoji, T., y Uemura, K. (1990). The Finger Tapping Test: A quantitative analysis. *Archives of Neurology*, 47, 681–684.

Shum, D.H.K., McFarland, K.A. y Bain, J.D. (1990). Construct validity of eight tests of attention: Comparison of normal and closed head injured samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 4, 151–162.

Siebert, R.J. y Abernethy, D.A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), 469-75.

Siepmann, T.A., Janssens, A.C., de Koning, I., Polman, C.H., Boringa, J.B. y Hintzen, R.Q. (2008). The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *Journal of Neurology*, 255(6), 910-6.

Smith, A. (1982). *Symbol digit modalities test: Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.

Smith, M.M. y Arnett, P.A. (2005). Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(5), 602-9.

Smith, M.M. y Arnett, P.A. (2007). Dysarthria predicts poorer performance on cognitive tasks requiring a speeded oral response in an MS population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(8), 804-12

Snyder, P.J., Cappelleri, J.C., Archibald, C.J. y Fisk, J.D. (2001). Improved detection of differential information-processing speed deficits between two disease-course types of multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 15, 617–625.

Söderström, M. (2001). Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 79(3), 223-7.

Steiner, I., Nisipianu, P. y Wirguin, I. (2001). Infection and the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 1(3), 271-6.

Stoquart-Elsankari, S., Bottin, C., Roussel-Pieronne, M. y Godefroy, O. (2010). Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: an attentional deficit? *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(3), 226-32.

Strauss, E., Sherman, E.M.S. y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.

Stuss, D.T., Pogue, J., Buckle, L. y Bondar, J. (1994). Characterization of stability of performance in patients with traumatic brain injury: Variability and consistency on reaction time tests. *Neuropsychology*, 8, 316–324.

Stuss, D.T., Stethem, L.L., Hugenholtz, H., Picton, T., Pivik, J. y Richard, M.T. (1989). Reaction time after head injury: Fatigue, divided and focused attention and consistency of performance. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52, 742–748.

Swanborg, R.H., Whittum-Hudson, J.A. y Hudson, A.P. (2003). Infectious agents and Multiple Sclerosis- are Chlamydia pneumoniae and human herpes virus 6 involved? *Journal of neuroimmunology*, 136, 1-8.

Swirsky-Sacchetti, T., Field, H.L., Mitchell, D.R., Seward, J., Lublin, F.D., Knobler, R.L., et al. (1992). The sensitivity of the Mini-Mental State Exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. *Journal of clinical psychology*, 48(6), 779-86.

Thornton, A.E. y Raz, N. (1997). Memory Impairment in Multiple Sclerosis: A Quantitative Review. *Neuropsychology*, 11(3), 357-66.

Thompson, A.J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D.H., et al. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Annals of Neurology*, 47(6), 831-5.

Thompson, A.J., Polman, C.H., Miller, D.H., McDonald, W.I., Brochet, B., Filippi, M., et al. (1997). Primary Progressive multiple sclerosis. *Brain*, 120, 1085-96.

Tombaugh, T.N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 53–76.

Tombaugh, T.N., Berrigan, L.I., Walker, L.A. y Freedman, M.S. (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), 192-8.

Tombaugh, T.N. y Rees, L. (2000). *Manual for the computerized tests of information processing (CTIP)*. Ottawa, Ont.: Carleton University.

Tombaugh, T.N., Rees, L., Stormer, P., Harrison, A.G. y Smith, A. (2007). The effects of mild and severe traumatic brain injury on speed of information processing as measured by the computerized tests of information processing (CTIP). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(1), 25-36.

Treisman, A. (1988). Features and objects: The Fourteenth Bartlett Memorial Lecture. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 40, 201-237.

Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mork, S. y Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 338(5), 278-285.

Tsourtos, G., Thompson, J.C. y Stough, C. (2002). Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 32, 259-65.

Tun, P.A. y Lachman, M.E. (2008). Age differences in reaction time and attention in a national telephone sample of adults: education, sex, and task complexity matter. *Developmental Psychology*, 44(5), 1421-9.

Urbanek, C., Weinges-Evers, N., Bellmann-Strobl, J., Bock, M., Dörr, J., Hahn, E., et al. (2010). Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16(1), 93-9.

Uría, D.F. (2000). HLA y esclerosis múltiple. Estudios en la población española. *Revista de Neurología*, 31, 1066-70.

Van den Burg, W., Van Zomeren, A.H., Minderhoud, J.M., Prange, A.J.A. y Meijer, N.S.A. (1987). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Archives of Neurology*, 44, 494-501.

Van Hoof, J.J., Jogems-Kosterman, B.J., Sabbe, B.G., Zitman, F.G. y Hulstijn, W. (1998). Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test (DST): differences between depression and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 99-103.

Veiel, H.O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 587-603.

Verhaeghen, P. y Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 26(7), 849-857.

Vickrey, B.G., Hays, R.D., Harooni, R., Myers, L.W. y Ellison, G.W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 4(3), 187-206.

Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancey, C. y Richards, A. (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(9), 1570-6.

Wang, J.L., Reimer, M.A., Metz, L.M. y Patten, S.B. (2000). Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 30(4), 309-17.

Weinshenker, B.G. (1995). The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 13(1), 119-46.

Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (Pt 1), 133-46.

Weinshenker, B.G., Rice, G.P., Noseworthy, J.H., Carriere, W., Baskerville, J. y Ebers, G.C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, 114 (Pt 2), 1045-56

Welford, A.T. (1956). Age and learning: Theory and needed research. En F. Verzar (Ed.), *Experimental research on aging* (pp. 136-144). Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag.

Wilken, J.A., Kane, R., Sullivan, C.L., Wallin, M., Usiskin, J.B., Quig, M.E., et al. (2003). The utility of computerized neuropsychological assessment of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(2), 119-27.

Wishart, H. y Sharpe, D. (1997). Neuropsychological aspects of Multiple Sclerosis: A quantitative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(6), 810-24.

Wolff, P.H. y Hurwitz, I. (1974). Sex differences in finger tapping: a developmental study. *Neuropsychologia*, 14(1), 35-41.

Yamout, B., Issa, Z., Herlopian, A., El Bejjani, M., Khalifa, A., Ghadieh, A.S., et al. (2013). Predictors of quality of life among multiple sclerosis patients: a comprehensive analysis. *European Journal of Neurology*, in press.

Ylikoski, R., Ylikoski, A., Erkinjuntti, T., Sulkava, R., Keskiivaara, P., Raininko, R., et al. (1998). Differences in neuropsychological functioning associated with age, education, neurological status, and magnetic resonance imaging findings in neurologically healthy elderly individuals. *Applied Neuropsychology*, 5, 1-4.

Young, A.C., Saunders, J. y Ponsford, J.R. (1976). Mental change as an early feature of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 39(10), 1008-13.

Zakzanis, K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2), 115-36.

Zorzon, M., De Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Pozzi Mucelli, R., Cazzato, G., et al. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis: A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of Neurology*, 248, 416-421.

Zorzon, M., Zivadinov, R., Bosco, A., Bragadin, L.M., Moretti, R., Bonfigli, L., et al. (1999). Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multiple Sclerosis*, 5(6), 418-27.