Revista
DISCAPACIDAD CLINICA NEUROCIENCIAS

Rev Dis Cli Neuro, 2020,7(1)27-39

De Torres, L.; Casanova, I.; López de Silanes, C.

DOI: https://doi.org/10.14198/DCN.2020.7.1.04
Citación: De Torres, L.; Casanova, I.; López de Silanes, C. Análisis de correlación entre medidas volumétricas y funciones ejecutivas en esclerosis múltiple. RevDisCliNeuro. 2020; 7(1), 27-39. https://doi.org/10.14198/DCN.2020.7.1.04

Análisis de correlación entre medidas volumétricas y funciones ejecutivas en esclerosis múltiple.

Correlation analysis between volumetric measurements and executive functions in multiple sclerosis.

Laura De Torres [a]
https://orcid.org/0000-0003-1670-008X
Ignacio Casanova [a]
https://orcid.org/0000-0002-5904-9904
Carlos López de Silanes [a]
https://orcid.org/0000-0002-4523-3110

[a] Hospital Universitario de Torrejón, Departamento de Neurología, Madrid, España

Correspondencia: Laura Vicente de Torres, lauravdetorres@gmail.com

Resumen: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y neurodegenerativa del Sistema Nervioso Central con clara prevalencia de alteraciones cognitivas, especialmente atención, memoria y funciones ejecutivas. Los estudios de volumetría han mostrado la estrecha relación entre el volumen cerebral y el rendimiento cognitivo, sin embargo, son pocos los trabajos que han analizado las funciones ejecutivas en profundidad. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue esclarecer la relación entre estas variables, a través de medidas de volumen global y regional (volumen bitalámico), con un amplio protocolo de funcionesejecutivas. Para ello 40 personas con EM participaron en este estudio transversal. Los resultados obtenidos mediante correlaciones bivariadas muestran relación moderada y positiva entre el volumen global y el rendimiento cognitivo en la memoria de trabajo. Igualmente se halla relación fuerte y moderada entre el volumen bitálamico y la ejecución en dominios cognitivos como la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la fluidez verbal semántica. Los resultados obtenidos muestran mayor sensibilidad de la memoria de trabajo en este tipo de estudios, y abren la posibilidada la implantación de nuevos instrumentos de valoración cognitiva en la práctica clínica.

Palabras clave: Volumen Cerebral Global, Tálamo, Funciones Ejecutivas, Esclerosis Múltiple, Cognición.

Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a chronic and neurodegenerative disease of Central Nervous System with high prevalence of cognitive impairments, specially attention, memory and executive functions. Volumetric measures have shown the relation between brain volume and cognitive performance. However, few studies have analyzed executive functions in depth. Considering the role of some anatomical structures, this essay aims to clarify the relationship between volumetric measures (global and thalamic volume brain), and an extensive protocol of executive functions. A transversal study was conducted in 40 people with MS for this purpose. Moderate correlations were found between global brain volume and working memory results. Moreover, strong and moderaterelation were found between thalamic volume and cognitive domains such as processing speech, working memory and semantic verbal fluency. These results highlight the sensibility of working memory in MS and opens the possibility to use new and useful instruments in clinical practice.

Keywords: Brain Volume, Thalamus, Executive Functions, Multiple Sclerosis, Cognition.

Recibido: 12/12/2019, **Aceptado:** 08/05/2020

Este trabajo está sujeto a una licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons (CC BY 4.0). Los términos se pueden consultar en https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

© 2020 Laura De Torres, Ignacio Casanova, Carlos López de Silanes

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y neurodegenerativa del sistema nervioso central, que se caracteriza por la pérdida de mielina, el daño axonal y la presencia de placas escleróticas. Con una prevalencia de 2,3 millones de personas en el mundo [1] se considera la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes, especialmente mujeres occidentales, con una proporción de 3:1 respecto a los varones [2].

Las alteraciones cognitivas son un síntoma común que se presenta entre el 40%-70% de los pacientes con EM [3], con gran heterogeneidad en su perfil y severidad, aunque generalmente responden a un patrón subcortical, definido por la alteración de la atención, memoria y funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas hacen referencia a procesos cognitivos superiores que permiten controlar, ejecutar y autorregular la conducta, comprendiendo un amplio abanico de habilidades como la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, fluencia verbal, inhibición, flexibilidad cognitiva, razonamiento abstracto, planificación y resolución de problemas. El rendimiento en estas funciones ha mostrado estar estrechamente relacionado con el estado de ánimo, mayores índices de discapacidad [4-5], dificultad en las actividades de la vida diaria, reducción de la jornada laboral y desempleo [4-6] en población con EM. Aunque se sabe que algunas estructuras neuroanatómicas tienen cierta implicación en estos déficits ejecutivos, las anomalías estructurales no han sido claramente definidas hasta el momento en la EM. Por ello, las técnicas de neuroimagen, en especial la resonancia magnética (RM), resulta fundamental para arrojar luz al campo del estudio cognitivo en este tipo de pacientes, mediante la asociación entre los déficits cognitivos y el volumen cerebral.

Concretamente, se ha puesto de manifiesto un menor volumen cerebral en sustancia blanca y gris en pacientes comparados con controles sanos y en los propios pacientes si se les divide en función de la presencia o no de alteraciones cognitivas [7]. Aunque tradicionalmente se ha considerado a la esclerosis múltiple una enfermedad de sustancia blanca, existe evidencia que avala una mayor correlación entre la sustancia gris y las alteraciones cognitivas, así como una mayor sensibilidad a la pérdida progresiva de ésta en base al curso clínico de la enfermedad, presentando un volumen significativamente más reducido las formas progresivas y las formas remitentes-recurrentes que derivarían en progresivas [8].

Por lo tanto, la sustancia gris es una parte esencial en la explicación de los déficits cognitivos y con frecuencia se hace patente en los cursos tempranos de la enfermedad mediante su patrón de neurodegeneración subcortical [9]. Concretamente, algunas estructuras como el tálamo podrían ser más vulnerables a la pérdida de volumen, pues en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y los primeros estadios del Alzheimer, su pérdida es más acentuada en la EM [10].
El tálamo es una estructura que ha ido adquiriendo mayor relevancia en los últimos años debido a que su funcionamiento es clave en la confluencia y transmisión de información entre sistemas motores, sensitivos, y cognitivos, lo que le otorga un importante rol en el correcto funcionamiento de los principales dominios cognitivos.

Trabajos anteriores señalan la relación entre volumen talámico, la velocidad de procesamiento y la memoria episódica [11-13]. Sin embargo, aquellos que incluyen la valoración de funciones ejecutivas arrojan resultados variables [14,15].

2. Objetivo

Teniendo en cuenta el rol de algunas estructuras anatómicas en el desempeño de las funciones ejecutivas, y la afectación de la función cognitiva típicamente encontrada en pacientes con EM, el presente trabajo pretende establecer la relación entre el rendimiento en algunas de las funciones ejecutivas y medidas de volumen cerebral (global y talámico). Igualmente, de manera secundaria, se estudiará la relación existente entre el rendimiento en funciones ejecutivas y algunos parámetros clínicos tales como el grado de discapacidad física y funcional y la duración de la misma.

3. Método

3.1. Diseño del estudio, participantes y procedimiento

Estudio transversal, en el que se incluyeron 40 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente según los criterios diagnósticos de McDonald [16] atendidos en las consultas de enfermedades desmielinizantes del Hospital Universitario de Torrejón entre noviembre de 2017 y enero de 2018. Los datos clínicos y epidemiológicos fueron recogidos de forma retrospectiva mediante revisión de las historias clínicas. Los resultados se ajustaron por edad, sexo y nivel educativo de los participantes.

3.2. Instrumentos

La *función cognitiva* se evaluó con un amplio protocolo formado por las siguientes pruebas:

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) [17]: Mide la velocidad de procesamiento, atención sostenida y capacidad de concentración. El test consta de un encabezado con una clave que relaciona los números del 1 al 9 con distintos símbolos que el participante debe evocar correctamente. La versión administrada fue la oral con el objetivo de disminuir la influencia de las alteraciones motoras.

El *Paced Auditorial Serial Addition Test (PASAT)*[18]: Es un test que valora la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento de la información y el cálculo. El participante debe escuchar números del 1 al 9 e ir sumando el último al inmediatamente anterior presentado. En la versión sin tiempo, se anotan las respuestas correctas y el tiempo empleado.

Word List Generation (WLG)[19]: Es una prueba de fluidez verbal en el que el participante tiene que evocar la mayor cantidad de palabras en relación a una categoría semántica y fonológica en un minuto de tiempo.

Comprehensive Trail Making Test (CTMT)[20]: Basada en el TMT, se compone de cinco ensayos que evalúan la atención selectiva, sostenida y alterna además de funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva. En ella, el participante debe unir mediante un trazo continuo una serie de números (rodeados por un círculo) de menor a mayor.

Five Digit Test (FDT)[21]: Evalúa la velocidad de procesamiento y aspectos específicos de la atención y las funciones ejecutivas como la inhibición y la flexibilidad cognitiva. Se basa en el efecto Stroop,utilizando cifras y dígitos.

Localización espacial (LoEsc)[22]: Es un subtest de la Batería de la escala de memoria Wechsler III está diseñado para medir span de memoria visuoespacial. Se basa en los cubos de Corsi y consta de un tablero en el que hay colocados una serie de cubos azules en diferentes posiciones y con números del 1 al 10 en una cara. Se le pide al sujeto que repita la secuencia de movimientos que hace el experimentador, primero en el mismo orden y después en orden inverso.

El *grado de deterioro y discapacidad* se midió mediante la *Expanded Disability Status Scale, (EDSS)*[23], que es la medida estándar para evaluar el deterioro y la discapacidad neurológica en esclerosis múltiple,

tanto en el ámbito clínico como en los estudios de investigación[24]. Esta escala cuantifica y evalúa la afectación neurológica y los cambios o progresión en la discapacidad de los pacientes con EM, a través de la exploración de los sistemas funcionales piramidal, sensorial, tronco cerebral, intestinal, vesical, cerebelosa, visual y cognitivo. El resultado puede variar entre el 0 y el 10, comprende una exploración neurológica sin síntomas hasta la muerte por esclerosis. Se considera que el paciente posee un grado de disfunción mínima o baja cuando obtiene puntuaciones de hasta tres puntos, siendo moderada hasta los cinco y seis puntos.

Las *medidas de volumen cerebral* se obtuvieron a través de resonancias magnéticas, realizadas según el protocolo habitual de esclerosis múltiple, en el que además se adquirieron secuencias T1-3D y FLAIR-3D, siguiendo las especificaciones de *Neuroquant*, herramienta automatizada. Neuroquant es una técnica de volumetría y segmentación que realiza cálculos automáticos sobre el volumen cerebral a través de la segmentación de la cavidad craneal en vóxeles, subdividiendo el encéfalo en regiones de interés (ROI), que después compara con una tabla estandarizada de valores [25].

3.3. Análisis estadístico

Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo con el software SPSS ®, versión 22. Primeramente, secalcularon estadísticos descriptivos en las variables sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas. Concretamente, media, mediana en el caso de la EDSS y desviación típica.

Se realizaron correlaciones bivariadas de Pearson entre las medidas de volumen cerebral y el rendimiento cognitivo obtenido en los test neuropsicológicos y secundariamente, entre estos últimos y las variables clínicas (EDSS y el tiempo de evolución). Los resultados obtenidos se interpretaron en relación a los índices de este tipo de correlación, considerándose fuertes con un índice de correlación comprendido entre ± 1 y 0.5, moderado entre ±0.49 y ±0.30, y débiles entre ±0.29 y valores cercanos a 0. La significación estadística se estableció en $p \leq 0{,}05$.

Las variables neuropsicológicas fueron codificadas según la baremación que ofrecían los manuales, esto es, Puntuaciones Escalares (PE) para las pruebas de Localización espacial y el WLG, Percentiles (Pc) en el caso del SDMT, PASAT y FDT, y Puntuaciones Típicas (Pt) en el caso del CTMT. En cuanto a las variables clínicas, se utilizaron puntuaciones directas en el caso del EDSS y se codificó el tiempo de evolución en número de años.

Con el objetivo de cuantificar el porcentaje de déficit asociado a cada una de las pruebasneuropsicológicas, se creó una nueva variable definida con las puntuaciones inferiores a dos desviaciones típicas de la media esperable en cada una de las pruebas ($PE \leq 6$, $Pc \leq 10$ $Pt \leq 30$) y se halló su porcentaje. Igualmente se crearon nuevas variables compuestas por el rendimiento de distintos test que evaluaban la misma función ejecutiva, y que se describen con detalle en la Tabla 1. Asimismo, se definió como déficit la obtención de una puntuación inferior a dos desviaciones típicas en al menos uno de los test que componíala función cognitiva y se halló el porcentaje de déficit asociado a cada una de estas funciones.

Tabla 1. *Agrupación de los test neuropsicológicos en función de su correspondiente función ejecutiva.*

Velocidad de procesamiento	SDMT PASAT (tiempo)
Memoria de trabajo	PASAT (aciertos) LoEsp
Fluidez verbal fonológica Fluidez verbal semántica	WLG P WLG animales WLG frutas y verduras
Inhibición	FDT (inhibición)
Flexibilidad cognitiva	FDT (flexibilidad) CTMT

Nota: SDMT= Symbol Digit Modalities Test; PASAT= Paced Auditorial Serial Addition Test; LoEsp= Localización Espacial, subtest de la Batería de la escala de memoria Wechsler III; WLG= Word List Generation; FDT= Five Digit Test; CTMT= Comprehensive Trail Making Test.

4. Resultados

Se incluyeron 40 pacientes con EMRR, de los cuales 24 fueron mujeres (60%). En la Tabla 2 se muestran las características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

Tabla 2. *Principales características sociodemográficas y clínicas*

Edad	42.00 (DT: 9.81)
Sexo (Femenino)	24 (60%)
Nivel educativo	11.37 (DT:2.96)
Años duración	11.85 años (DT: 9.34)
EDSS (mediana)	3.00 (IQR: 3.00)
Volumen Global cm3 (VG)	1118.31 (118.79)
Volumen Talámico (VT)	13.41 (2.377)

Nota: DT= Desviación típica; IQR= rango intercuartílico

El análisis de correlación mostró asociaciones positivas entre el volumen global y la puntuación del test PASAT tiempo y PASAT aciertos, siendo la correlación moderada. También se hallaron correlaciones significativas y positivas en el volumen talámico y el rendimiento en el SDMT, PASAT Tiempo yAciertos, Localización espacial, Fluidez verbal Animales/Frutas y verduras, estando todas las correlacionesentre un intervalo moderado y alto (ver la Tabla 3).

Tabla 3. *Correlaciones bivariadas entre medidas volumétricas y cognitivas*

	Volumen Global *r*	Volumen bitalámico *r*
SDMT	.26	.44**

PASAT Aciertos	.35*	.36*
PASAT Tiempo	.47**	.55**
CTMT	.20	.29
FDT Inhibición	.00	.19
FDT Flexibilidad	.00	.28
WLG P	.17	.17
WLG Animales	.26	.35*
WLG Frutas y verduras	.07	.34*
Loc Espacial	.32	.34*

Las principales características neuropsicológicas y el porcentaje de déficit asociado a cada uno de los test se presentan en la Tabla 4. Se halla un mayor déficit en la tarea del PASAT Aciertos.

Tabla 4: Principales características neuropsicológicas y porcentaje de rendimiento deficitario asociado a las mismas

	M (DT)	% déficit
SDMT	47.56(31.87)	7(18%)
PASAT Aciertos	37.25(28.71)	12(30%)
PASAT Tiempo	37.31(29.89)	10(25%)
CTMT	38.55(10.150)	8(20%)
FDT Inhibición	48.53(30.47)	7(17,5%)
FDT Flexibilidad	49.50(33.04)	11(27,5%)
WLG P	10 (3,01)	5(12,5%)
WLG Animales	8.73(3.80)	10(25%)
WLG Frutas y verduras	9.10 (3.13)	6(15%)
LoEsp	10.64(2.55)	2(5%)

Nota: M= media; DT= desviación típica

En la Tabla 5 se observan las principales funciones ejecutivas y el porcentaje de déficit asociado. Se destaca la alteración en la velocidad de procesamiento de la información en los pacientes con EMRR.

Tabla 5. *Porcentaje de déficit en funciones ejecutivas*

	Porcentaje de déficit
Velocidad de procesamiento	13(32%)
Memoria de trabajo	12(30%)
Fluidez verbal	11(27,5%)
Inhibición	7 (17,5%)
Flexibilidad cognitiva	12(30%)

En la Tabla 6 se describe el análisis entre variables clínicas y neuropsicológicas. En el caso de la EDSS, no se halló correlación significativa entre esta variable y el FDT inhibición. El resto de las medidas obtuvieron correlación negativa y significativa. En relación a la duración, sólo el SDMT mostró significación.

Tabla 6. *Correlaciones bivariadas entre rendimiento cognitivo y variables clínicas*

	EDSS *r*	Duración (Tiempo evolución) *r*
SDMT	-.68**	-.37*
PASAT Aciertos	-.56**	-.27
PASAT Tiempo	-.39*	-.24
CTMT	-.60**	-.20
FDT Inhibición	-.06	-.06
FDT Flexibilidad	-.42**	-0.12
WLG P	-.36*	-.13
WLG Animales	-.46**	-.03
WLG Frutas y verduras	-.34*	-.09
Loc Espacial	-.51**	-.11

5. Discusión

Nuestro estudio analizó la relación entre correlatos neuronales como el volumen cerebral global y talámico y el rendimiento en distintos test neuropsicológicos, encontrando una asociación moderada entre estas estructuras y funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la fluidez verbal. Concretamente, este estudio pone de manifiesto la mayor sensibilidad de estructuras como el tálamo en relación a la alteración de las funciones ejecutivas en la EM, incluso en pacientes con cursos benignos de la enfermedad. Estos resultados enfatizan la importancia de su posible implantación en la práctica clínica y consecuente repercusión en el ámbito social y la calidad de vida de los pacientes.

En relación a las medidas de volumen general, nuestro estudio encontró asociación moderada únicamente con el test PASAT (tiempo y aciertos). Coincidentes con estudios previos como el de Kalinowska-Lyszczarz [26] o Lazeron [27], los resultados obtenidos subrayan la sensibilidad de este test en la valoración de las funciones ejecutivas en EM, mostrando consonancia con estudios que incluso llegan a proponerlo como el test con mayor sensibilidad en la medida del cociente intelectual en este tipo de población [28].

Un dato curioso fue encontrar que el SDMT, considerado el test más sensible en la valoración cognitiva de la EM, no mostraba relación con el volumen global. Este resultado, contrario a lo que usualmente se

encuentra en la literatura científica [15,29-30] es también inusual en los trabajos de volumetría cerebral [31] donde se considera, que la pérdida es más acentuada en el SDMT. El volumen global, que se compone de sustancia blanca y gris, y que generalmente muestra correspondencia con variables clínicas como la discapacidad, o neuropsicológicas como el rendimiento cognitivo, puede llegar a resultar una medida poco específica que no siempre tiene la suficiente sensibilidad para detectar las alteraciones cognitivas debido a su patrón de neurodegeneración, especialmente cuando se trata de personas en fases tempranas o estadios poco avanzados de la enfermedad. Sin embargo, nuestra cohorte no cumple exactamente con estos parámetros, pues se compone de personas con un tiempo de evolución medio-largo, hecho que le confiere un matiz aún más interesante. En este sentido, la escala MSSS [29], que relaciona la duración de la enfermedad con la EDSS, podría clarificar algunos aspectos de la muestra utilizada, pues según su baremo, los participantes del estudio constan de una evolución relativamente larga de la enfermedad, que, sin embargo, se corresponde con un nivel de discapacidad por debajo de la media esperable. Cabría plantear, por lo tanto, si en su conjunto, la muestra cursa una tipología benigna de la enfermedad [7]. Estudios futuros deberán profundizar en estos indicios desde un diseño longitudinal, y determinar cuál es la relación entre el volumen global y el rendimiento cognitivo en este tipo de pacientes. En cuanto a la asociación entre los distintos test neuropsicológicos y el volumen talámico, los resultados indican una relación positiva y alta en el PASAT Tiempo, y moderada con otros indicadores de velocidad de procesamiento (SDMT), memoria de trabajo verbal (PASAT Aciertos) y visual (LoEsp), y fluidez verbal semántica (WLG animales/frutas y verduras).

Los resultados, coherentes con estudios previos, resaltan el papel del tálamo en el correcto funcionamiento cognitivo funciones específicas como la atención [13,30] y la velocidad de procesamiento [18]. En este contexto merece la pena señalar que durante la revisión de la literatura tan solo dos estudios mostraron resultados discrepantes en estas dos funciones [33-34], aunque teniendo en cuenta su bajo tamaño muestral, se puede hipotetizar que podrían ser reflejo del mismo [13].

Respecto a la memoria de trabajo y la relación con el volumen talámico, un punto fuerte del estudio fue añadir un test de memoria operativa visual, algo poco convencional en los protocolos utilizados en los estudios revisados y que muestra, que la relación entre las medidas de volumen cerebral y esta variable son independientes al tipo de material presentado. Esta información puede resultar de gran utilidad, pues abre la posibilidad a utilizar el test de LoEsp cuando, debido a problemas ligados al contexto de la evaluación, no sea posible la administración del PASAT. Como describe la revisión de Tombaugh et al. [35], el PASAT es un test con un fuerte componente ansiógeno, y muchos de los pacientes desisten cuandointentan realizarlo con éxito. Los resultados de este estudio evidencian la sensibilidad de la estructura talámica y el rendimiento de la memoria de trabajo visual medido a través de Localización espacial, fomentando su posible uso en el contexto clínico.

Por otro lado, un resultado interesante de nuestro estudio fue encontrar asociación positiva entre la fluidez verbal semántica y el volumen talámico, ya que los trabajos volumétricos que analizan esta variable son muy reducidos y sus resultados difícilmente comparables debido a la diversa metodología utilizada. Por ejemplo, Papathanasiou et al. [36], utiliza tres categorías semánticas (animales, frutas y objetos) y tres fonológicas, utilizando las tres letras griegas más difundidas. Debernard et al., [7] por otro lado, escoge el test FAS, con buena valoración del contenido fonológico pero que no comprende componente semántico. Otros, a pesar de utilizar la misma prueba que en este estudio, el WLG, computan todo el rendimiento cognitivo en una única variable, algo que dificulta extraer conclusiones respecto a la fluencia verbal fonológica, semántica y el tálamo [37]. En nuestro estudio, el test utilizado permite obtener una variable

fonológica (letra P) y dos semánticas (animales/ frutas y verduras) resultando significativas estas últimas respecto al volumen talámico, hecho que no resulta habitual [7] y que podría deberse a las propias características de la muestra. Quizá la incorporación de componentes cualitativos, como el número de perseveraciones, intrusiones, derivadas o pérdidas de las categorías pueda ayudar a analizar la relación existente entre el rendimiento de fluidez fonológica y semántica en análisis posteriores, pues de confirmarse los datos obtenidos, podrían ser de gran utilidad durante la práctica clínica.

En contra de lo esperado, no se halló relación entre la inhibición y la flexibilidad cognitiva y las medidas volumétricas [38]. Uno de los componentes principales del estudio fue añadir un abanico más amplio de funciones ejecutivas de las que típicamente se recogen en los estudios de EM, esperando que los resultados pudiesen reflejar la sintomatología que con frecuencia refieren los propios pacientes. Sin embargo, la ausencia de relación con estas funciones resalta el hecho de que el tálamo, pese a ser una estructura relevante en el estudio de las alteraciones cognitivas, puede no ser crucial en algunas de ellas, al menos en pacientes con características clínicas similares a las del grupo de estudio. Aunque no se haya encontrado relación con algunas funciones ejecutivas, los resultados de este estudio sugieren que la reducción del volumen cerebral está estrechamente relacionada con la pérdida de cierta funcionalidad. Igualmente se subraya la importancia de preservar el volumen talámico, tanto en su estructura como en su funcionalidad para limitar futuros déficits.

En cuanto a los datos descriptivos sobre las alteraciones neuropsicológicas en la muestra del presente estudio, los resultados obtenidos muestran coherencia con los trabajos anteriores [3,39] aunque llama la atención el hecho de que la flexibilidad cognitiva obtenga un porcentaje similar al de las funciones clásicamente más alteradas. En el plano volumétrico también podría parecer un dato discordante, pues nose halló relación entre ninguna medida y el rendimiento en esta función. Teniendo en cuenta que la pérdida de volumen cerebral global es cuatro veces mayor en la EM que en sujetos sanos, y que es todavía más acusado en las estructuras subcorticales como el tálamo[9], con una pérdida del 16,8% anual respecto a los controles [39,40], encontrar un porcentaje relativamente elevado asociado a esta función, lejos de demostrar que la flexibilidad cognitiva no es una alteración habitual, sugiere más bien que no es una función tan vinculada a la estructura talámica o sensible a la misma.

En cuanto a la relación entre variables neuropsicológicas y clínicas, el presente estudio ha encontrado relación negativa, alta y moderada entre la EDSS y todos los test administrados a excepción de las medidas de inhibición. Estos resultados muestran la estrecha vinculación entre el rendimiento en las funciones ejecutivas, la repercusión en el ámbito físico [41] y el plano funcional, donde otros estudios sugieren pérdida de responsabilidades/status en el desempeño laboral, ámbito social, o calidad de vida [6,37]. Aunque no es un dato novedoso, este hallazgo manifiesta la necesidad de valorar a los pacientes con EM desde los primeros estadios de la enfermedad, cuando se vislumbran los primeros achaques físicos y las alteraciones cognitivas aún no son perceptibles, pues la progresión en ambos parámetros podría ser similar.

Por último, otra de las variables clínicas, la duración de la enfermedad, únicamente mostró asociación negativa con el SDMT, algo que ya se evidenciaba en estudios anteriores [42] pero que resulta extraño teniendo en cuenta la extensa variedad de test neuropsicológicos, en los que generalmente el rendimiento es menor a medida que avanza la enfermedad.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio transversal, sin grupo control y con una muestra relativamente baja que limita la comparación de los resultados obtenidos y compromete su generalización. Futuros estudios deberán realizar seguimientos de las personas con EMpara analizar de modo longitudinal la relación entre las estructuras anatómicas, la cognición y la evolución de la enfermedad en fases más avanzadas. En segundo lugar, aunque este trabajo engloba algunas funciones que no se estudian habitualmente en otros trabajos, el presente estudio no incluye todas las medidas necesarias para evaluar las funciones ejecutivas. Por lo tanto, futuros estudios deberán incluir medidas de función ejecutiva pero también medidas de localización espacial, memoria visual o no verbal. Finalmente, variables como la ansiedad y la depresión no se tuvieron en cuenta en el presente estudio y sería interesante que dichas variables estuvieran incluidas de modo integral en futuros protocolos para el estudio de la EM.

6. Conclusiones

Este estudio muestra la relación entre el rendimiento cognitivo en funciones ejecutivas, la pérdida de volumen cerebral, y los índices de discapacidad en los pacientes con EM. Los resultados obtenidosmuestran a la memoria de trabajo como la función más sensible a las medidas de volumen global y talámico. Desde el plano neuropsicológico, los resultados abren la posibilidad de añadir algunos instrumentos raramente utilizados, como el test de localización espacial, que podría ser de gran utilidad para la monitorización de los pacientes durante la práctica clínica.

7. Referencias

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. Neurology 2014; 83: 1022-4.

2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev. Neurol 2016; 172(1): 3-13.

3. Chiaravalloti D, DeLuca D. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1139-1151.

4. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. Neuropsychology 2010; 24(5): 573–580.

5. Matotek K, Saling MM, Gates P, Sedal L. Subjective complaints, verbal fluency, and working memory in mild multiple sclerosis. Appl Neuropsych Adul 2001; 8(4): 204-210.

6. Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Antozzi C, Brambilla L, Confalonieri P, et al. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature. Int J Rehabil Res 2013; 36(2):105-111.

7. Debernard L, Melzer TR, Alla S, Eagle J, Van Stockum S, Graham C, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. Psychiatry Res. Neuroimaging 2015; 234(3): 352-361.

8. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. Ann Neurol 2008; 64(3): 255-265.

9. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. Brain 2018;141(6): 1665-1677.

10. Jakimovski D, Bergsland N, Dwyer MG, Hagemeier J, Ramasamy DP, Szigeti K, et al. Long-standing multiple sclerosis neurodegeneration: volumetric magnetic resonance imaging comparison to Parkinson's disease, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and elderly healthy controls. Neurobiol. Aging. 2020.

11. Tremblay A, Jobin C, Demers M, Dagenais E, Narayanan S, Araújo D. Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis. Brain and cognition 2018; 125: 61-68.

12. Matías-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Montero P, Pytel V, Moreno-Ramos T, Jorquera, M. Identification of cortical and subcortical correlates of cognitive performance in multiple sclerosis using voxel-based morphometry. Frontiers in neurology 2018: 9: 920.

13. Bisecco A, Stamenova S, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Docimo R. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. Brain Imaging Behav 2018;12(1):20-28.

14. Modica C, Zivadinov R, Dwyer M, Bergsland N, Weeks A, Benedict R. Iron In The Deep Gray Matter: Association With Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis. 2014; 125:6

15. Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman, B. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. Mult Scler J 2013; 19(11):1478-1484.

16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann. Neurol 2011; 69(2):292-302.

17. Smith A. The Symbol Digits Modalities Test Manual, revised Western Psychological Services: Los Angeles; 1982.

18. Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery fromconcussion. Perceptual and motor skills 1977;44(2): 367-373.

19. Rao SM, Cognitive Function Study Group, NMSS. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychology Tests in Multiple Sclerosis National Multiple Sclerosis Society: New York; 1990.

20. Reynolds CR. Comprehensive trail making test (CTMT). Austin, TX: Pro-Ed; 2002.

21. Sedo, M., Levenson, R.Culture free 5-min testing of higher mental ´ processes. In: Annual Meeting of the International Association for Cross-Cultural Psychology, Pamplona; 1994

22. Weschler, D. Weschler adult intelligence scale. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33(11): 1444-1444.

24. Solà-Valls N, Vicente-Pascual M, Blanco Y, Solana E, Llufriu S, Martínez-Heras E, et al. Spanish validation of the telephone assessed Expanded Disability Status Scale and Patient Determined Disease Steps in people with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Dis 2010; 27: 333-339.

25. Louis S, Morita-Sherman M, Jones S, Vegh D, Bingaman W, Blumcke I, et al. Hippocampal Sclerosis Detection with NeuroQuant Compared with Neuroradiologists. AJNR Am. J. Neuroradiol 2020: 41: 591-597.

26. Kalinowska-Łyszczarz, A, Pawlak MA, Pietrzak A, Pawlak-Buś K, Leszczyński P, Puszczewicz M, et al. Subcortical gray matter atrophy is associated with cognitive deficit in multiple sclerosis but not in systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2018; 27(4): 610-620.

27. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiplesclerosis. Mult Scler J 2005;11(5):524-531.

28. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing- remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. BMC neurology 2015; 15(1):1-8.

29. Pachner AR, Steiner I. The multiple sclerosis severity score (MSSS) predicts disease severity over time. J Neurol Sci 2009; 278 (1-2): 66-70.

30. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. Neurology 2013;80(2): 210-219.

31. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti, N. et al. Symbol digit modalities test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. Mult Scler J 2019; 25(13):1781-1790.

32. Rao SM, Martin AL, Huelin R, Wissinger E, Khankhel Z, Kim E. Fahrbach K. Correlations between MRI and information processing speed in MS: a meta-analysis. Mult. Scler. Int 2014; ID 975803

33. Sastre-Garriga J, Arévalo MJ, Renom M, Alonso J, González I, Galán I. Brain volumetry counterparts of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2009; 282(1-2):120-124.

34. Nocentini U, Bozzali M, Spanò B, Cercignani M, Serra L, Basile B. Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. Brain imaging and behave 2014;8(3):378-386.

35. Tombaugh, TN. A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). Arch Clin Neuropsych 2006; 21(1):53-76.

36. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. J Neurol SCI 2015; 358(1-2):236- 242.

37. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: implications on cognition and brain atrophy. Mult Scler J 2016; 22(1): 64-72.

38. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. Neurol. Sci 2010; 31(2):211-214.

39. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. Neurology. 2013; 80(2):210-219.

40. Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh, B. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. Neurology 2017;69(12):1213-1223.

41. Santangelo G, Altieri M, Enzinger C, Gallo A, Trojano L. Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. Neuropsychology 2019; 33(3):379.

42. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. Mult Scler 2010;16(5):581-7