

# REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## **Características clínicas del deterioro cognitivo en la demencia por esclerosis múltiple: estudio transversal**

Yolanda Higuera<sup>1</sup>, Isabel Jiménez-Martín<sup>1</sup>, Lucía Muñoz<sup>2</sup>, Dolores Mateo<sup>3</sup>, Clara de Andrés<sup>3</sup>.  
*Sección de Neuropsicología<sup>1</sup>, Servicio de Neuroradiología<sup>2</sup> y Servicio Neurología<sup>3</sup>.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

## **Los grupos de ayuda mutua y las asociaciones de esclerosis múltiple: datos de un estudio cualitativo**

Jesús Rivera Navarro  
*Facultad de Ciencias Sociales.  
Departamento de Sociología y Comunicación. Salamanca.*

## **Overview of rehabilitation for multiple sclerosis (I)**

F. Khan, L. NG  
*University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital. Victoria, Australia.*

## **Novedades bibliográficas**

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres  
*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*



# REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

# STAFF

## Director:

Óscar Fernández Fernández  
Director Instituto Neurociencias Clínicas  
Jefe de Servicio de Neurología  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

## Comité de redacción:

Secretaría de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres	M. Guerrero Fernández	G. Luque Fernández
R. Bustamante Toledo	A. León Martín	G. Mayorga Mayorga
V. Fernández Sánchez	L. Leyva Fernández	J. A. Tamayo Toledo

## Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño	Madrid	Xavier Montalbán Gairin	Barcelona
Txomin Arbizu Urdain	Barcelona	Fco. Javier Olascoaga Urtaza	San Sebastián
Rafael Arroyo González	Madrid	Jose María Prieto González	Santiago de Compostela
Marina Bujanda	Navarra	Alfredo Rodríguez Antigüedad	Basurto (Vizcaya)
Francisco Coret Ferrer	Valencia	Albert Saiz Hinarejos	Barcelona
J. A. García-Merino	Madrid	Alberto Tuñón Álvarez	Oviedo
Miguel Ángel Hernández Pérez	Sta. Cruz de Tenerife	Clara de Andrés de Frutos	Madrid
Carlos Hernández Lahoz	Oviedo	Purificación de Castro Lorenzo	Pamplona
Guillermo Izquierdo Ayuso	Sevilla	Jordi Matías-Guiu Guía	Madrid

## Comité científico:

Yolanda Aladro Benito	Getafe (Madrid)	Miguel Guerrero Fernández	Granada
Carmen Arnal García	Granada	Jose M <sup>o</sup> Gutiérrez García	Valladolid
Jose Ramón Ara Callizo	Zaragoza	Cristina Iñiguez Martínez	Zaragoza
Joaquín Argente Alcalá	Cádiz	Francisco Lacruz	Navarra
Manuel Arias Gómez	S. de Compostela	José Meca Lallana	Murcia
Julián Benito	Móstoles (Madrid)	Celia Oreja Guevara	Madrid
Wadih Bowakin Dib	Valladolid	Ángel Pérez Sempere	Alicante
Luís Brieva Ruíz	Lleida	Cristina Ramo Tello	Badalona
Inma Bonaventura Ibars	Tarrasa (Barcelona)	Jordi Río Izquierdo	Barcelona
Carmen Durán Herrera	Badajoz	Elena Rodríguez García	Madrid
Joaquín Escudero Torrella	Valencia	Jesús Romero López	Vigo
Ricardo Fernández Bolaños	Sevilla	Jaume Roquer González	Barcelona
Dionisio Fernández Uría	Asturias	Fernando Sánchez López	Córdoba
Jesús Foronda Benoga	Jaén	Mar Tintoré Subirana	Barcelona
Pedro García Ruíz-Espiga	Madrid	Antonio Uclés	Sevilla
Juan Carlos García-Manco	Bilbao	Antonio Yusta Izquierdo	Guadalajara
María Pilar Granés Ibáñez	Lérida	Juan José Zarranz	
Pedro Guardado Santerías	Almería	Imirizaldu	Bilbao

EDITA:  
  
Línea  
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1<sup>o</sup> Dcha.  
28036 Madrid  
Teléfono: 91 411 00 32  
Fax: 91 411 01 46  
E-mail:  
informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

© 2009

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Volumen I - Nº 10 - Abril de 2009

## Características clínicas del deterioro cognitivo en la demencia por esclerosis múltiple: estudio transversal

Yolanda Higuera<sup>1</sup>, Isabel Jiménez-Martín<sup>1</sup>, Lucía Muñoz<sup>2</sup>, Dolores Mateo<sup>3</sup>, Clara de Andrés<sup>3</sup>.

*Sección de Neuropsicología<sup>1</sup>, Servicio de Neurorradiología<sup>2</sup> y Servicio de Neurología<sup>3</sup>. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

5

## Los grupos de ayuda mutua y las asociaciones de esclerosis múltiple: datos de un estudio cualitativo

Jesús Rivera Navarro

*Facultad de Ciencias Sociales.  
Departamento de Sociología y Comunicación. Salamanca.*

15

4

## Overview of rehabilitation for multiple sclerosis (I)

F. Khan, L. NG

*University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital.  
Victoria, Australia.*

24

## Novedades bibliográficas

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres

*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

32

## Agenda de congresos

35

# Características clínicas del deterioro cognitivo en la demencia por esclerosis múltiple: estudio transversal

YOLANDA HIGUERAS<sup>1</sup>, ISABEL JIMÉNEZ-MARTÍN<sup>1</sup>, LUCÍA MUÑOZ<sup>2</sup>, DOLORES MATEO<sup>3</sup>, CLARA DE ANDRÉS<sup>3</sup>

Sección de Neuropsicología<sup>1</sup>, Servicio de Neurorradiología<sup>2</sup> y Servicio de Neurología<sup>3</sup>.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Madrid.

**RESUMEN.** Alrededor del 10% de los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) tienen demencia, su patrón clínico no es muy bien conocido. Hemos explorado a 20 pacientes, preferentemente con formas progresivas, con diferentes test cognitivos, y encontramos que la demencia es heterogénea tanto en el patrón del deterioro cognitivo como en su severidad. La afectación de la atención, de la memoria y la función ejecutiva, se asemejan al patrón cognitivo observado en disfunciones fronto-subcorticales, aunque algunos pacientes asocian trastornos del lenguaje, y apráxicos. En la EM es conocida la heterogeneidad histopatológica de la mielina, de los axones y de las neuronas y la diferente topografía de las lesiones. Los diferentes patrones cognitivos se han atribuido a la “desconexión de áreas corticales y de las vías” implicadas en estas funciones. Se requieren más estudios en orden a clarificar su historia natural, el posible efecto beneficioso de los tratamientos que controlan la actividad de la enfermedad, la terapia cognitiva, o la alteración de neurotransmisores que subyace en los diferentes patrones de afectación cognitiva.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, demencia, alteraciones cognitivas.

**ABSTRACT.** Approximately 10% of patients become demented in MS, although the clinical pattern of this dementia is mostly unknown. We examined 20 MS patients, the majority of them in a progressive form, with different cognitive tests and founded that the type of dementia suffered by those patients was heterogeneous both in pattern and in severity. The alterations in memory, attention and executive functions are closely related to the one shown by patients with frontosubcortical lesions, although some patients have also language alterations and apraxia. In MS is well known heterogeneity in histopathology. Heterogeneity is found both in alterations in myelin and axons and neurones and in the topography of the lesions. The different cognitive patterns had been attributed to “disconnection of the pathways and the cortical areas” participating in those functions. More studies are needed to clarify the natural history, the possible beneficial effect of the therapies for the activity of the disease, cognitive therapy, or the alteration of neurotransmitters that are implicated in the different patterns of cognitive alteration in MS.

**Key words:** multiple sclerosis, dementia, cognitive impairment.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta preferentemente a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), aunque los axones y neuronas también pueden afectarse, tanto en la fase inicial inflamatoria como posteriormente por degeneración. Hoy sabemos que la enfermedad es heterogénea respecto a los síntomas clínicos y su evolución, a los hallazgos inmunológicos, radiológicos y patológicos<sup>1-4</sup>.

Mediante pruebas neuropsicológicas estándar se estima que entre el 40-70% de los pacientes desarrollan disfunción cognitiva durante su enfermedad<sup>5-7</sup>. En algunos pacientes la disfunción cognitiva sólo se detecta mediante tests específicos en ausencia o con mínimos de síntomas clínicos. Es un hecho inusual que los síntomas cognitivos, las manifestaciones psiquiátricas, o la demencia sean los síntomas predominantes al inicio de la enfermedad en ausencia o con mínimos signos neurológicos<sup>8-12</sup>. Lo más co-

mún es que la demencia o los trastornos cognitivos severos ocurran en pacientes con déficits neurológicos, en general severos, y preferentemente en las formas clínicas secundariamente progresivas<sup>13-20</sup>. En la resonancia (RM) cerebral de estos pacientes suele observarse gran carga lesional, atrofia y/o predominio de lesiones corticales, o más raramente lesiones estratégicamente localizadas, como el tálamo y/o el hipocampo<sup>21-25</sup>. Estos hallazgos han sido observados también en un subgrupo de pacientes, en los que los estudios neuropatológicos confirman la existencia de daño estructural axonal, afectación de la sustancia gris cortical y subcortical<sup>26-29</sup>. Estas lesiones y sus vías de conexión podrían alterar los circuitos córtico-subcorticales y contribuir a las alteraciones neuropsicológicas que aparecen en el curso de la enfermedad, bien precozmente al inicio de la misma, o más comúnmente durante la fase degenerativa de la enfermedad, según la topografía y/o la severidad de dichas lesiones<sup>30</sup>. Recientemente se está evaluando el efecto de los tratamientos inmunomoduladores sobre

los trastornos cognitivos, pero son escasos los estudios sobre su correlación con otras manifestaciones clínicas, con los hallazgos radiológicos, histopatológicos, o biológicos<sup>27</sup>.

Se ha señalado que la incidencia de demencia en pacientes con EM es del 10%<sup>31</sup>. El patrón de deterioro cognitivo en la demencia debida a esclerosis múltiple y su evolución no es bien conocido. Su detección, el conocimiento de su fisiopatología, las características clínicas y la historia natural de forma individualizada en estos pacientes, es de vital importancia dado el impacto que ello representa en las actividades de la vida diaria para la paciente y familia, así como la repercusión laboral y sanitaria que esto conlleva<sup>32</sup>.

### Objetivos

Evaluar mediante una amplia batería de test neuropsicológicos el patrón y la severidad del deterioro cognitivo en un corte transversal de 20 pacientes con demencia debida a EM. Analizar si estos hallazgos se correlacionan con las variables clínico-epidemiológicas de la enfermedad.

### Material y métodos

#### Pacientes

Fueron evaluados 30 pacientes de manera ambulatoria remitidos desde la consulta de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con la sospecha clínica de demencia por EM. De los 30 pacientes que fueron evaluados se excluyeron a 10 por los siguientes motivos: 2 por no cumplir los criterios de EM (uno por ser una forma monofásica encefalomiélitis del adulto, y otro por antecedentes de moderado retraso intelectual desde el nacimiento); 2 de ellos porque tras la exploración psicológica detallada su deterioro cognitivo fue clasificado de leve, no cumpliendo así criterios de demencia; 1 sujeto por consumo ocasional de cocaína y otras drogas de abuso; 3 por presentar un deterioro físico y cognitivo tan marcado que impedía su valoración cuantitativa; y finalmente a 3 por tener una afectación del lenguaje (afasia mixta severa y transcortical motora) que impedía la evaluación neuropsicológica.

Todos los pacientes eran enfermos con una EM clínicamente definida según los criterios de Poser y col.<sup>33</sup>, 16 de ellos eran formas secundariamente progresivas (EMSP), 3 eran primariamente progresivas (EMPP) y sólo un caso era una forma remitente-recurrente (EMRR) de corta evolución. Cinco pacientes asociaban apraxia de la marcha y signos frontales. El grado de discapacidad física fue cuantificado por la escala EDSS (Expanded Disability Status Scales)<sup>34</sup>.

Las características epidemiológicas de los mismos figuran en la Tabla I.

Todos ellos tenían un nivel educacional premórbito superior o igual a 4 años de educación, y sabían leer y escribir con fluidez antes del diagnóstico de EM. Según su nivel educacional se les clasificó en cuatro grupos: Bajo, de 4 a 8 años de escolarización (55%); Medios, de 8 a 12 (20%); y Alto, de 13 años en adelante (25%).

En el momento de la evaluación neuropsicológica ninguno de los casos había tenido una recaída en los 3 meses previos, ningún paciente padecía enfermedades psiquiátricas o sistémicas que pudieran afectar al estado cognitivo y no tenían problemas visuales o motores suficientes como para interferir en la realización de dos o más pruebas neuropsicológicas. Tampoco consumían drogas ni recibían tratamiento con corticoides o medicación sedante que pudiera interferir en los resultados de la valoración.

#### Valoración neuropsicológica

Previo a la exploración cognitiva se realizó una entrevista clínica para detectar aquellas variables psicológicas que pudieran ser indicativas de daño orgánico o afectar al rendimiento en las pruebas cognitivas tales como: alteraciones del estado de ánimo, depresión, euforia, labilidad emocional, risa y llanto incontrolados, irritabilidad, agresividad, psicosis o ansiedad.

En la mayoría de los estudios cognitivos previos se han utilizado una amplia gama de pruebas cognitivas, incluidas pruebas para evaluar la capacidad de procesamiento de la información<sup>35-42</sup>. Nosotros hemos utilizado algunas de estas pruebas propuestas por otros autores para estos pacientes, que han sido adaptadas para la población española.

#### *Mini-mental State Examination (MMSE)*<sup>43</sup>

Es un test breve de valoración global del estado cognitivo, que aunque inicialmente fue propuesta para la valoración de demencia tipo Alzheimer, en la práctica diaria se utiliza como prueba habitual de cribado de distintos tipos de deterioro cognitivo. A pesar de la poca sensibilidad demostrada para el deterioro cognitivo producido por la EM<sup>44</sup>, decidimos utilizarla porque nos orienta de una forma rápida y global del estado y gravedad de la afectación cognitiva del paciente. Para mejorar su sensibilidad en cuanto a la detección de afección frontal completamos dicha prueba con la ampliación propuesta por Geldmacher y Whitehouse<sup>45</sup>.

#### *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC)*<sup>46</sup>

Este test valora la memoria tanto a corto como a largo plazo, las perseveraciones e intrusiones en ta-

**Tabla I** Características clínicas de la muestra

Forma clínica			Sexo		Edad media (años)	Años de evolución	EDSS
RR	SP	PP	V	M			
5%	85%	15%	5	15	50 (45-65)	13,33 (2-23)	6,13 (4-7,5)

RR = remitente-recurrente. SP = secundariamente progresiva. PP = primariamente progresiva EDSS (Expanded Disability Status Scale).

reas de aprendizaje y reconocimiento. Es la adaptación española del test de aprendizaje verbal de California. Consiste en la repetición en 5 ensayos de una lista de 14 palabras que el paciente debe recordar. La suma de todos los aciertos obtenidos es el índice de recuerdo inmediato (RI). Posteriormente se presenta otra lista de 14 palabras que se utiliza como interferencia del aprendizaje.

Seguidamente se procede a la recuperación de la primera lista en un ensayo libre o recuerdo libre a corto plazo (RL CP) y otro con la ayuda de claves semánticas o de recuerdo con claves a corto plazo (RCL CP). Estos dos últimos pasos se repiten 30 minutos después, obteniendo así las puntuaciones de recuerdo libre a largo plazo (RL LP) y recuerdo con claves a largo plazo (RCL LP).

Posteriormente se le muestra una lista de palabras que contienen las 14 palabras iniciales mezcladas con las utilizadas previamente como distractores. Con ello obtenemos el número de palabras que es capaz de reconocer (Rec) y aquellas que sin estar en la lista, el paciente cree que sí se encontraban, que lo llamamos falsos positivos (FP).

Además, en esta prueba hemos tenido en cuenta otros índices, que aunque no se consideran específicos de memoria, sí que nos dan información acerca del rendimiento cognitivo del paciente en otras áreas, como son: el número de palabras incorrectas que incluyen cuando intentan recuperar la lista sin ayudas, o las intrusiones en el recuerdo libre (I RL), el número de palabras que repiten en un mismo intento de recuperar la información, o las perseveraciones (P).

#### *Test de la función ejecutiva. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)<sup>47, 48</sup>*

Se presentan al paciente cartas sucesivas; el paciente debe clasificarlas en función de cuatro cartas que se muestran como modelo. El paciente debe, por un lado, adivinar el criterio que está utilizando el examinador a través del pensamiento deductivo y el ensayo-error, y clasificar las cartas por color, forma o número, sin que el examinador le dé el criterio explícitamente. Además debe ser lo suficientemente flexible como para buscar nuevos criterios cuando el examinador cambia el criterio utilizado. Este test termina cuando el paciente logra completar 2 veces

con éxito cada una de las categorías, considerando una categoría completada cuando clasifica 10 cartas seguidas con dicho criterio. De no completar las categorías, la prueba se da como concluida cuando no lo ha logrado en los 128 intentos.

En esta prueba para cuantificar la función ejecutiva hemos analizado los índices de número de categorías completadas, el porcentaje total de errores, el porcentaje de respuestas perseverativas y los fallos en mantener el criterio (fallar tras 5 aciertos consecutivos).

#### *Test de fluidez verbal (FAS)<sup>49</sup>*

Este test nos ofrece información sobre la capacidad del paciente de evocar palabras con ayuda de una clave fonética (en este caso con las claves “f”, “a”, “s”), y de una clave semántica (“animales”, “frutas y verduras” y “nombres propios”). El paciente tiene un minuto para cada una de las claves. Se contabilizan todas las respuestas correctas dentro de ese tiempo, obteniéndose la media de palabras en cada una de las claves (fonética y semántica).

#### *Atención, memoria de trabajo. Test de dígitos directos e inversos de la batería Wechsler (WAIS III)<sup>50</sup>*

Consiste en la repetición en el mismo orden de una serie de dígitos, que nos da información de la capacidad atencional del paciente. Posteriormente le decimos que tiene que repetir una serie de números en sentido inverso a como los recita el experimentador, lo que nos da información de la capacidad del paciente de manejar mentalmente y por un corto periodo de tiempo la información, es decir, su memoria de trabajo.

#### *Test de palabras y colores de Stroop<sup>51</sup>*

La tarea se divide en tres acciones. En una primera, el sujeto debe leer en voz alta las palabras impresas en una hoja. Son siempre las mismas (rojo, “verde” y “azul”) impresas en tintas diferentes y debe leerlas lo más rápidamente posible en los 45 segundos que dura la tarea, registrando el número de palabras leídas correctamente. En una segunda acción, el sujeto debe nombrar el color en que están escritas una serie de cruces, también en 45 segundos y lo más rápido posible. En la tercera acción se identifica el efecto de resistencia a la interferencia: el su-

jeto ante la hoja con las palabras impresas en distintas tintas debe denominar el color en que está escrita la palabra. La tarea también dura 45 segundos y se registran el número de ítems correctamente denominados. Con esta tarea se identifica la capacidad de inhibir una respuesta automática (leer la palabra escrita) frente a una no automática (denominar el color de la tinta).

#### *Test de denominación de Boston*<sup>52</sup>

Es un subtest perteneciente a la batería de valoración del lenguaje de Boston, consistente en la denominación por confrontación visual de 60 dibujos. Es sensible tanto al deterioro de la denominación, como a alteraciones de tipo visoperceptivo y a las agnosias. Las ayudas semánticas y fonéticas, así como la forma de realizar la tarea, indican de qué tipo es el deterioro.

#### *Test de praxias de Boston*<sup>49</sup>

Es un subtest perteneciente a la batería de valoración del lenguaje de Boston, que amplía la exploración parietal. Mediante una orden verbal y de imitación se le indica que realice una serie de actividades que requieren la utilización de objetos, sin disponer de ellos (praxias ideomotoras), la realización de gestos socialmente reglados (praxias gestuales) y movimientos bucofaciales (praxias bucofaciales).

#### *Test de secuencias rítmicas de Luria*

Consiste en la realización de una serie de pautas motoras con un componente rítmico (por ejemplo, puño-palma-lado), y la realización de dos tareas contradictorias llamadas “go”-“no go” en la que el paciente o bien tiene que hacer lo contrario al examinador, o bien, lo contrario a lo que él mismo había realizado previamente. La prueba finaliza con la copia de una secuencia gráfica tanto con la mano derecha como izquierda y la copia 10 veces de la secuencia círculo, cuadrado, cruz, sensibles a la perseveración gráfica.

#### *Test del reloj*

Es un subtest incluido en la ampliación del MMSE propuesta por Geldmacher y Whitehouse. Consiste en la realización de un dibujo de un reloj con una determinada hora marcada y todo ello a la orden verbal.

En el análisis de éstos los datos sólo se incluyeron a los 20 pacientes que cumplieran los criterios de demencia del DSM-IV (F02.8)<sup>53</sup> a saber: déficit de memoria y deterioro en una o más funciones cognitivas tales como: afasia, apraxia, agnosia o afectación de la función ejecutiva (planificación, organización, secuenciación y abstracción). Dicho deterioro interfiere en la actividad laboral y/o social y representa una merma importante respecto al nivel previo de ac-

tividad del sujeto, y que no aparece exclusivamente en el contexto de un *delirium*.

#### **Análisis estadísticos**

La correlación de las variables cognitivas con las variables epidemiológicas se realizó mediante el coeficiente de correlación Spearman. Consideramos que las correlaciones eran estadísticamente significativas a todos los valores en los que  $P \leq 0.05$  y que la correlación era más marcada con todos aquellos valores en los que la  $P \leq 0.01$ .

#### **Resultados**

Hemos expresado el grado de gravedad como el porcentaje específico en cada uno de los test explorados, ya que por diferentes motivos (véase en la Tabla II en cada test la n) no todos los sujetos de la muestra fueron capaces de cumplimentar todos los test neuropsicológicos incluidos en la valoración cognitiva. Hemos clasificado las puntuaciones obtenidas en cada paciente, en los diferentes subtest, en 6 niveles de gravedad en función de los siguientes criterios: nivel de “normalidad”, para todas aquellas puntuaciones dentro de la media para su población normal, incluyendo todos aquellos valores que siendo ligeramente inferiores a la media no llegaban a una desviación típica (dt); “afectación leve” para todos aquellos pacientes que tienen un rendimiento de -1 dt; “déficit moderado” para puntuaciones de -2 dt; afectación “moderadamente grave” con puntuaciones de -3dt; de “grave” -4 dt y de “muy grave” con -5 dt. En aquellos índices en los que no contamos con baremos adaptados, se ha utilizado como guía el alejamiento con el punto de corte. En la Tabla II se observa el grado de “severidad” de la afectación cognitiva de los pacientes, y el “porcentaje” de pacientes afectados en los distintos índices cognitivos explorados, así como el grado de rendimiento en relación a la población de referencia en cada test.

Hemos cuantificado el grado de afectación de los índices frontales, como “normal” si la puntuación está dentro de la media (puntuación Z igual a 0), “leve” si se desvía en un punto de la media poblacional (-1dt), “moderado” si se desvía 2 veces (-2dt), “moderadamente grave” si se desvía 3 (-3dt), “grave” si se desvía 4 (-4dt), y “muy grave” si se desvía 5 veces (-5 dt) (Tabla II).

#### **Memoria**

Una de las características de estos pacientes es la variabilidad en el grado de severidad del deterioro de la memoria, que oscila desde 1 desviación típica (dt) por debajo de la media hasta 5 dt por debajo de la media. La misma variabilidad se observa en los errores que se cometen en la ejecución del test: pro-

<b>Tabla II</b> Grado de la afectación cognitiva expresada en porcentaje de pacientes en los distintos índices cognitivos, donde n = número de pacientes explorados						
<b>Grado de rendimiento cognitivo</b>	<b>Normal %</b>	<b>Leve %</b>	<b>Moderado %</b>	<b>Moderadamente grave %</b>	<b>Grave %</b>	<b>Muy grave %</b>
Screening (MMSE) (n=20)	40	20	30	5	5	0
<b>Atención (WAIS III)</b>						
Dígitos directos (n=19)	15,79	68,42	0	10,53	0	0
<b>Funcion ejecutiva (Wisconsin Card Sorting Test)</b>						
Nº de categorías (WCST) (n=16)	12,5	18,75	18,75	31,25	12,5	6,25
% de errores (WCST) (n=16)	12,5	18,75	56,25	12,5	0	0
Perseveración (WCST) (n=16)	25	25	18,75	18,75	12,5	0
Fallos en mantener el set (WCST) (n=16)	75	6,25	6,25	0	6,25	6,25
Resistencia a la Interferencia de Stroop(n=9)	66,6	22,22	11,11	0	0	0
Perseveración (TAVEC) (n=15)	66,67	13,33	13,33	0	6,67	0
Intrusiones en recuerdo (tavec) (n=15)	40	20	13,33	20	6,67	0
Evocación fonética (n=20)	0	5	20	35	40	0
Evocación categorial (n=20)	5	15	25	35	20	0
Dígitos inversos (n=18)	5,56	27,78	44,44	11,11	11,11	0
<b>Memoria (TAVEC)</b>						
M inmediata (n=15)	6,66	40	40	6,66	13,33	0
M corto plazo (n=15)	6,66	13,33	20	46,66	13,33	0
M largo plazo (n=15)	6,66	20	20	13,33	33,33	6,66
Reconocimiento (n=15)	60	20	0	0	20	0
Falsos positivos (n=15)	20	26,66	26,66	6,66	0	20
<b>Lenguaje</b>						
Denominación de Boston (n=18)	33,33	44,44	11,11	5,55	5,55	0
<b>Praxias (Batería parietal de Boston)</b>						
Secuencias rítmicas de Luria (n=20)	25	10	10	10	45	0
Praxias ideomotoras (n=17)	41,17	11,76	17,64	11,76	11,76	5,88
Praxias gestuales (n=17)	47,05	29,41	5,88	5,88	5,88	5,88
Praxias bucofaciales (n=17)	52,94	23,52	5,88	5,88	5,88	5,88
Praxias viso-constructiva (n=19)	31,57	21,05	21,05	0	26,31	0

MMSE = Mini-mental State Examination. WCST = Wisconsin Card Sorting Test. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España Complutense.

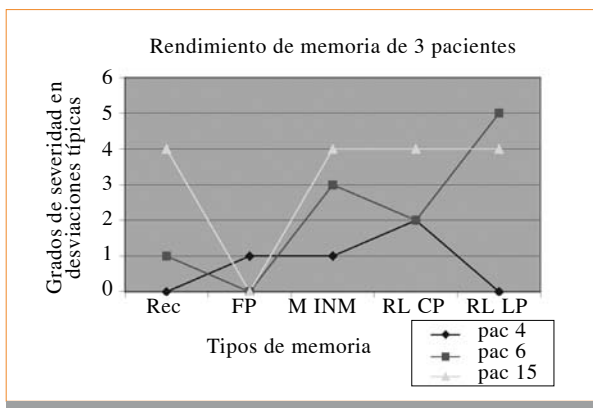
blemas en el aprendizaje, omisiones en el recuerdo a corto y largo plazo, intrusiones y perseveraciones, así como omisiones y falsos positivos en la tarea de reconocimiento. En la Figura 1 podemos observar a título de ejemplo las puntuaciones de 3 de los pacientes (4, 6 y 15) respecto a 5 de los índices de memoria utilizados (M INM, RL CP, RL LP, RV y FP).

En la Figura 2 también podemos observar la gran variabilidad en las puntuaciones respecto al tipo de errores que se cometen y el patrón de rendimiento en las distintas modalidades de memoria. El rendimiento en la mayoría de los sujetos (40%) se mantuvo en el mismo nivel de deterioro en recuerdo a corto y largo plazo, aunque en algunos pacientes se objetiva que

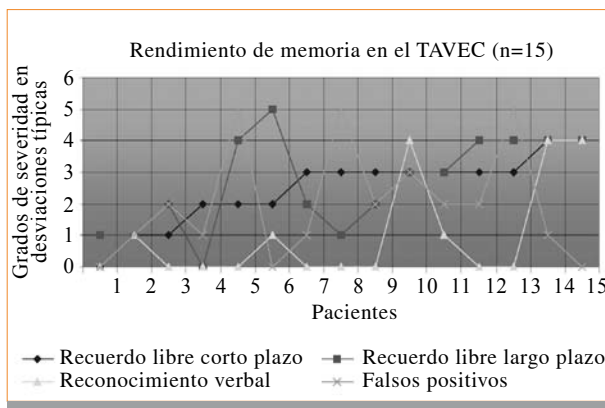
empeoran en la puntuación de recuerdo a largo plazo (33,33%) o incluso mejoran en la de largo plazo (26,66%). El rango de diferencias entre la memoria a corto plazo (MCP) y la memoria a largo plazo (MLP) oscila entre 1 y 3 dt, y su media es de 0,93 dt. Estos resultados no nos permiten matizar si estos déficits son debidos a problemas en la fase de codificación y almacenamiento de la información o a una alteración en la fase de recuperación, ya que observamos una gran variabilidad intersujetos.

### Función ejecutiva

Las diez puntuaciones que se relacionan con la función ejecutiva utilizadas en los distintos test neu-



**Figura 1** Ejemplo de evaluación de distintos tipos de memoria en 3 pacientes de la muestra. La puntuación está medida en desviaciones típicas (dt). Rec: reconocimiento, FP: falsos positivos, M INM: memoria inmediata, RL CP: recuerdo libre corto plazo, RL LP: recuerdo libre a largo plazo.



**Figura 2** Rendimiento de memoria de toda la muestra medido en desviaciones típicas (dt). En el eje de las ordenadas se sitúan los pacientes en orden creciente según su rendimiento en el recuerdo a corto plazo. En el eje de las abscisas están las desviaciones típicas de la media.

ropsicológicos de nuestra batería, se desglosan detalladamente en la Tabla III. En ella observamos que los pacientes muestran un rendimiento deficitario en al menos 2 de las 10 puntuaciones que valoran las funciones ejecutivas. En la Tabla III presentamos los porcentajes del nivel de gravedad que presentaba cada uno de los pacientes en los índices frontales y el número de índices explorados en cada paciente (valor de n). A algunos pacientes, aunque sólo se les pudo explorar un bajo número de índices, y en los que se exploraron, se observó un alto grado de gravedad (por ejemplo los pacientes 5 y 8). El paciente 12, aunque cuantitativamente no se le pudieron realizar todas las pruebas de afectación ejecutiva, debido a una grave alteración de conducta, observamos una diferencia significativa entre su rendimiento en evocación fonética y su rendimiento en evocación categorial; este rasgo es característico de afectación frontal, por lo que se le incluyó dentro del grupo de afectación frontal.

**Praxias**

La programación motora voluntaria, directamente relacionada con el lóbulo frontal, estaba alterada en un 73% de pacientes (en el 45 % de ellos la alteración era grave), en especial estaban alterados los test en la realización de secuencias rítmicas de Luria. Respecto a la praxias ideomotoras estaban afectadas en el 58% de los pacientes, en grado moderado en el 17,64% de los pacientes y en el 5,88% de los pacientes la afectación era muy grave. Las praxias gestuales estaban afectadas en el 52,93% de los pacientes y las bucofaciales en el 47,06%. No obstante, la saturación de las puntuaciones se realiza principalmente en los niveles más leves de afectación ya que en el 35,29% y en el 29,40% de los afectados en praxias gestuales y bucofaciales, respectivamente, era leve-moderada.

**Lenguaje**

De nuestra muestra de pacientes hemos encontrado que el 66,67% presentaba alteración del lenguaje. En el 55,55% se trataba de problemas de denominación en grado leve-moderado. En otros pacientes se observó distintos grados de afectación en otros aspectos del lenguaje como la fluidez del lenguaje espontáneo, la comprensión y/o la repetición.

**Correlación entre variables epidemiológicas y deterioro cognitivo**

No encontramos correlación significativa entre la edad o los años de evolución de la enfermedad y el rendimiento cognitivo. Sí que hemos encontrado una fuerte correlación entre la ampliación que realizó Whitehouse del MMSE, la evocación de animales, el recuerdo libre a corto plazo y las secuencias rítmicas de Luria con el grado de discapacidad física medido por el EDSS (p=0.01). La severidad de la discapacidad también correlaciona con el spam de dígitos, el índice de memoria inmediata (aprendizaje) y el test del reloj (p=0.05). El WCST y el MMSE sólo se correlacionaban con el nivel educativo.

**Discusión**

En los últimos años ha tomado interés el estudio del deterioro cognitivo en pacientes con EM<sup>58</sup> pero son pocos los estudios sobre la demencia por EM.

Observamos que el Mini-mental (MMSE) sólo detectó a 13 pacientes (65%) con deterioro cognitivo. Este test se correlaciona positivamente con el nivel educativo de los pacientes, y apoya a los datos descritos en estudios previos, en los que se afirma la poca sensibilidad de esta prueba para detectar demencia en EM<sup>54</sup>. La ampliación del MMSE propues-

**Tabla III** Porcentajes de índices frontales alterados por niveles de gravedad en cada paciente

Pacientes	(nº de índices frontales)	Normal %	Leve %	Moderado %	Moderadamente grave %	Grave %	Muy grave %
1	(n=10)	20	10	60	10	0	0
2	(n=9)	44,44	0	33,33	11,11	11,11	0
3	(n=9)	22,22	22,22	11,11	33,33	11,11	0
4	(n=6)	50	0	0	0	50	0
5	(n=2)	0	0	0	0	100	0
6	(n=10)	10	30	20	10	30	0
7	(n=10)	40	30	30	0	0	0
8	(n=3)	0	0	0	0	100	0
9	(n=6)	33,33	0	16,66	0	50	0
10	(n=10)	40	20	10	20	10	0
11	(n=7)	0	0	14,28	42,85	14,28	28,57
12	(n=6)	83,33	0	16,66	0	0	0
13	(n=9)	22,22	44,44	22,22	11,11	0	0
14	(n=9)	33,33	0	11,11	55,55	0	0
15	(n=9)	33,33	22,22	33,33	11,11	0	0
16	(n=10)	30	10	40	20	0	0
17	(n=10)	20	50	20	0	10	0
18	(n=7)	14,28	28,57	14,28	42,85	0	0
19	(n=9)	11,11	22,22	22,22	22,22	22,22	0
20	(n=10)	20	0	40	40	0	0

Se entiende por índice frontal las puntuaciones de test neuropsicológicos relacionados con la función ejecutiva.

ta por Whitehouse nos parece más apropiada para discriminar el deterioro en la EM. Esta prueba correlaciona positivamente el deterioro cognitivo con el grado de discapacidad medida con el EDSS, y es más útil como test de rastreo cognitivo en etapas avanzadas de la enfermedad. Las pruebas que en definitiva resultaron menos sensibles fueron: el porcentaje de respuestas perseverativas en el TAVEC y la resistencia a la interferencia del Stroop. Creemos que los datos en la tarea del Stroop se encuentran sesgados, ya que sólo se le pudo pasar al 45% de la muestra por problemas en la movilidad ocular, nistagmus, dificultad en la distinción de los colores o bien por presentar disartria que afectaba a la velocidad de la lectura. Por tanto, no consideramos a esta prueba como una prueba de primera elección para la valoración en EM con deterioro avanzado, debido a la alta frecuencia de estos síntomas en esta enfermedad.

Nuestros resultados confirman que los pacientes con demencia debida a EM presentan una afectación significativa de la memoria y de la función ejecutiva, cuyo patrón semeja al de las demencias subcorticales, tales como la enfermedad de Parkinson o la Parálisis Supranuclear Progresiva. Aunque con menor frecuen-

cia algunos pacientes con EM también presentan algunos déficits cognitivos de tipo cortical, por ejemplo, alteraciones del lenguaje, ya referido por otros autores<sup>17, 19, 55</sup>. Destacamos también la gran variabilidad que muestran los hallazgos en las exploraciones neuropsicológicas, no sólo en cuanto al tipo de afectación (por ejemplo unos pacientes tienen peor rendimiento en memoria que en función ejecutiva y viceversa), sino también en los patrones de deterioro cognitivo dentro de cada área cognitiva. En todos los pacientes estaba afectada la memoria, aunque no hemos encontrado un patrón común que nos permita definir en qué pacientes podía deberse al proceso de la fase de la codificación, al del almacenamiento o al de la recuperación.

Observamos algo similar en las funciones ejecutivas, donde no existe un patrón de déficit común. Mientras que en algunos pacientes la afección frontal es más conductual, en otros, en cambio, el déficit es de tipo disejecutivo. Incluso dentro de este último, no se afectan todos los índices disejecutivos con un patrón específico. Los índices más afectados son: la evocación fonética (100%), la evocación categorial (95%), los dígitos inversos del WAIS III (94,44%) el número de categorías completadas y el porcentaje de errores

en el WCST (con 87,5% respectivamente). Las respuestas perseverativas (que a menudo se toman como índices frontales) aparecen en un 75% de los casos en el WCST, y en un 33,33% en el TAVEC. Además, sólo en un caso, el paciente mostró perseveración en el TAVEC y no en el WCST. En esta misma línea, Arnett *et al.*<sup>52</sup> ya encontraron que había más relación entre el daño frontal y los índices de “porcentaje de errores”, y “el número de categorías completadas” del WCST, que con el índice “respuestas perseverativas” de la misma prueba<sup>56</sup>, otorgando gran importancia de esta forma a otros aspectos distintos a las respuestas perseverativas para la valoración de la función ejecutiva.

Hemos observado que en el 73% de los pacientes aparece un trastorno apráxico relacionado con la disfunción del lóbulo frontal. De ellos, el 45% presentaba una alteración grave en el test de las secuencias rítmicas de Luria, aunque en nuestra muestra, al igual que encuentra Mendozzi<sup>9</sup>, no se correlacionan dichas puntuaciones con otros índices de valoración frontal, como la función ejecutiva o las puntuaciones obtenidas en tareas clásicamente frontales como el WCST. Esto puede ser debido a que estas tareas de función ejecutiva precisan no sólo del buen rendimiento del lóbulo frontal para su realización, sino también de otras vías de conexión con otras áreas, que las hace más sensibles al deterioro general, algo también comentado por Arnett<sup>52</sup> y que nuestros datos parecen apoyar.

Según la literatura, el lenguaje es probablemente la capacidad que más resiste la alteración en la EM<sup>35</sup>. En nuestra muestra hemos encontrado que el 66,67% presentaba de alteración del lenguaje, principalmente en la denominación visuoverbal. Este dato no puede ser comparado con otros estudios<sup>57</sup> en los que su muestra era la población general de pacientes con EM o en pacientes con deterioro cognitivo; en cambio, nuestra población representa a los más afectados cognitivamente, por lo que es normal que la frecuencia de aparición de dificultades en el lenguaje sea más alta en nuestra serie, al tratarse de pacientes con criterios diagnósticos de demencia. No

obstante, tenemos que recordar que hemos excluido a 3 pacientes del estudio por la alteración severa del lenguaje (afasia mixta severa y transcortical motora) que les incapacitaba para la realización del resto de las pruebas, por lo que el porcentaje de afectación de lenguaje y de gravedad de los mismos se elevaría considerablemente si tomamos en cuenta este hecho.

Sí que hemos podido constatar que a medida que avanza el deterioro cognitivo hay un aumento de la probabilidad de encontrar síntomas de tipo “cortical” tales como: alteraciones en el lenguaje, apraxia o agnosia. De hecho, el 100% de los pacientes que tenían un deterioro global grave, presentaban algún tipo de déficit de lenguaje, y éste era variable tanto en la severidad como en el tipo de lenguaje afecto, desde anomalías leves hasta afasias severas; en estos casos severos se les excluyó de las exploraciones neuropsicológicas.

## □ Conclusiones

Encontramos que la demencia debida a EM, que en nuestra muestra cumple criterios DSM-IV, se asemeja al patrón de deterioro cognitivo observado en lesiones fronto-subcorticales, aunque con la evolución de la misma se objetivan datos atribuidos a lesiones corticales. El rasgo más llamativo es la heterogeneidad, tanto en el patrón del deterioro cognitivo como en la severidad del mismo. Además, el que en algunos pacientes los déficits cognitivos no guardan relación con la edad del paciente o con los años de evolución de la enfermedad. Consideramos que estos datos deben tenerse en consideración en la planificación de las actividades diarias de los pacientes y familiares y en las propuestas de tratamiento.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes en orden a clarificar su historia natural, su correlación con otros parámetros clínicos y/o pruebas paraclínicas, el posible efecto beneficioso de los tratamientos que controlan la actividad de la enfermedad, la terapia cognitiva, o la alteración de neurotransmisores que subyace en los diferentes patrones de afectación cognitiva.

## Agradecimientos

*Queremos dar las gracias a los pacientes y familiares que generosamente han contribuido a la realización de este estudio. También agradecemos de forma especial a Lucía Muñoz, que realizó estudios de Resonancia Magnética cerebral simultáneamente a la exploración neurológica y neuropsicológica, y cuyos datos no han podido ser analizados debido a su fallecimiento reciente. Queremos otorgarle este reconocimiento, por su entusiasmo y por su ejemplar disposición a colaborar en la investigación.*

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lucchinetti C, Bruck W. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004 Jun;10 Suppl 1:S23-30.
- 2.- Bajartmar C, Wujek JR, Trap BD. Axonal loss in pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of disease. *J Neurol Sci* 2002; 206: 165-171.

- 3.- Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, Chard D; Parker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopy imaging study. *J Neurol* 2001; 248: 131-138.
- 4.- Wylezinska M, Cifelli A, Jezard, Palace J, Alecci M, and Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60: 1949-1954.
- 5.- Rao SM, Leo GJ, Haughton, VM, Aubin-Faubert PSt, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-166.
- 6.- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis: Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
- 7.- Roig T, Bagunya J. Capítulo "Alteraciones Neuropsicológicas". *Esclerosis Múltiple, Una aproximación multidisciplinaria*. Oscar Fernández, 1994.
- 8.- Cremieux A, Alliez J, Toga M, Pache R. Multiple sclerosis with onset by mental disorders. Anatomico-clinical study. *Rev Neurol (Paris)* 1959; 101: 45-51.
- 9.- García-Moreno JM. Duque P. Izquierdo, G. Trastornos neuropsiquiátricos en la Esclerosis Múltiple. *Revista de Neurología* 2001; 33: 560-567.
- 10.- Martín Herrero JA. Capítulo "Trastornos psicológicos". *Esclerosis Múltiple, Una aproximación multidisciplinaria*. Oscar Fernández, 1994.
- 11.- Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: Pattern, predictors, and impact on every day life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168-172.
- 12.- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis, A Reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
- 13.- Mendozzi L, Pugnetti L, Sacconi M, Motta A. Frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of Lurian tasks: effect of age at onset. *Journal of neuropsychological sciences* 1993; 115: (Suppl.) S42-S50.
- 14.- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-Years follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-297.
- 15.- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Navertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in Multiple sclerosis II Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
- 16.- Filippi M, Alboroni M, Martinelli V, Sirabian G, Breés S, Canal N, Comi G. Influence of Clinical Variables on Neuropsychological Performance in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 1994; 34: 324-328.
- 17.- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alboroni M, Sirabian G, Canal N. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1995; 132: 222-227.
- 18.- Foong, Rozewicz, Chong, Thompson, Miller, Ron. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 97-101.
- 19.- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, Brochet B, Falautano M, Filippi M, Hérisse-Dulo L, Montalban X, Parricira E, Polman CH, Langdon DW. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.
- 20.- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, Sonnevile LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-339.
- 21.- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625-631.
- 22.- Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Brain* 1989; 112: 361-374.
- 23.- Comi G, Rovaris M, Falautano M, Santuccio G, Martinelli V, Rocca MA, Possa F, Leocani L, Paulesu E, Filippi M. A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. *Journal of the neurological Sciences* 1999; 171: 135-144.
- 24.- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Moritla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89-93.
- 25.- Ralph HB, Benedict, Bianca Weinstock-Guttman, Inna Fishman, Jitendra Sharma, Christopher W. Tjoa, Rohit Bakshi. Prediction of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 226-230.
- 26.- Biggart P. Pathology of the Nervous System: A Student's Introduction. 1936, Livingstone, Edinburgh.
- 27.- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 278-285.
- 28.- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.
- 29.- Oreja-Guevara C, Rovaris M, Iannucci G, Valsasina P, et al. Progressive grey matter damage in patients

- with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2005; 62 (4): 578-584.
- 30.- Oreja-Guevara C, Caputo D, Sormani MP, Filippi M. Alteraciones de la sustancia gris en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Revista Española de Esclerosis Múltiple* 2006; 1: 5-11.
- 31.- Halligan FR, Reznikoff M, Friedman HP, La Rocca NG. Cognitive dysfunction and change in multiple sclerosis. *J Clin Psychol* 1988 Jul; 44 (4): 540-8.
- 32.- Sonnevile De LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Adér HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-1765.
- 33.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis; guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
- 34.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scales (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 35.- Sonnevile De LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Adér HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-1765.
- 36.- Barroso J, Nieto A, Olivares T, Wollmann, T MA Hernández. Evaluación Neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurología* 2000; 30 (10): 985-988.
- 37.- Beatty WW. Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis: considerations for data basing. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 239-243.
- 38.- Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review or recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 282-288.
- 39.- Franklin GM, Nelson ML, Filley CM, Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Archives of Neurology* 1989; 46: 162-167.
- 40.- Izquierdo G, Campoy Jr F, Mir J, Gonzalez M, Martinez-Parra C. Memory and learning disturbances in multiple sclerosis. MRI lesions and neuropsychological correlation. *European Journal of Radiology* 1991; 13: 220-224.
- 41.- Landete L, Casanova B. Deterioro cognitivo, formas clínicas y progresión en la EM. First International Congress on Neuropsychology in Internet. Noviembre 2000. *Revista de Neurología* 2001; 32 (9): 884-887.
- 42.- Vicens A, Castro P de. Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Revisión Bibliográfica (1980-1991). *Neurología* 1992; Vol. 7; nº 7; agos-sep.
- 43.- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 44.- Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis: do diagnostic type, disease duration, and disability matter. *Arch Neurol* 1990; 47: 305-308.
- 45.- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *New eng Med* 1996; 335: 330-335.
- 46.- Benedet MJ, Alejandre MA. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). 1996 TEA ediciones.
- 47.- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis, G. Wisconsin card sorting test. Manual. Pshycological Assesment Resources. Inc., Odessa 1993.
- 48.- Cruz-López MV. Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Adaptación española. Manual. Tea Ediciones S. A., Madrid 1997.
- 49.- Loonstra AS, Tarlow AR, Sellers AH. COWAT: metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol* 2001; 8 (3): 161-166.
- 50.- Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. (WAIS III). Tea Ediciones, Madrid 1999.
- 51.- Golden JC. Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Tea Ediciones S. A., Madrid 1993.
- 52.- Goodglass H, Kaplan E. Evaluación de afasia y de trastornos relacionados. Editorial Medica Panamericana, S.A. Madrid, 1996.
- 53.- DSM IV "Criterios diagnósticos" Edición española, Barcelona, 1995 editorial Masson.
- 54.- Beatty WW, Goodkin DE. Screening For Cognitive Impairment In Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 297-301.
- 55.- Fontain, Silhean D, Tourbah A, Dumas-Duport C, Duyckaerts C, Benoit N, Devaux B, Hauw JJ, Rancurel G, Lyon-Caen O. Dementia in two histologically confirmed cases of multiple sclerosis: one case with psychiatric symptom. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994; 57: 353-359.
- 56.- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple Sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 420-425.
- 57.- Devere RR, Trotter JL, Cross AH. Acute Aphasia in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 1207-1209.
- 58.- Chiaravalloti ND, De Luca L. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-1151.

# Los grupos de ayuda mutua y las asociaciones de esclerosis múltiple: datos de un estudio cualitativo

JESÚS RIVERA NAVARRO

Facultad de Ciencias Sociales.

Departamento de Sociología y Comunicación.

Salamanca.

**RESUMEN.** El papel que cumplen los grupos de ayuda mutua (GAM) y las asociaciones para la mejora de la calidad de vida de los enfermos con esclerosis múltiple (EM) y sus familiares ha sido escasamente estudiado. A través de un estudio cualitativo, conformado por grupos de discusión y entrevistas semi-estructuradas se analizó la relación de las asociaciones de EM con los profesionales de la salud y las instituciones, así como la función que cumplían para ellos los GAM. Destacamos el rol que tenían los GAM para idear otros significados y conceptos alrededor de la enfermedad, y la doble función que poseían las asociaciones, como grupo de presión y proveedora de servicios.

**Palabras clave:** grupos de ayuda mutua, asociaciones, terapia, calidad de vida, cuidadores.

**ABSTRACT.** Role that self-help groups and associations carry out to improve the quality of life of people with Multiple Sclerosis (MS) and their relatives has been scarcely studied. Through a qualitative study composed by focus groups and semi-structured interviews was analyzed the relationship between MS associations with health professionals and institutions, as well as the function for them GAM had. We point out the role GAM had to change meanings and concepts related to MS, and the double function of the associations, as lobby and as provider of different services.

**Keywords:** self-help groups, associations, therapy, quality of life, caregivers.

## □ Introducción

Los profesionales de la salud y de los servicios sociales están reconociendo cada vez más la importancia de las nuevas organizaciones comunitarias, los grupos de ayuda mutua (GAM), así como la participación directa de éstos en las respuestas a sus propias necesidades. Distintas personas de la comunidad, afectadas por un problema de salud, se buscan y se organizan en grupos debido a una afectación común, sin necesitar, en muchos casos, la ayuda ni el impulso de profesionales.

Los GAM, que se insertan dentro de las asociaciones para la salud, poseen ciertas características merecedoras de resumir en este artículo, basándonos en lo analizado por Linda Farris Kurtz<sup>1</sup>:

- En los GAM la función de los profesionales de la salud es de ser simples facilitadores de los participantes en los grupos.

- En los GAM el tamaño de los grupos puede llegar a ser muy grande, contrariamente a los grupos de soporte que no suelen exceder de siete personas, teniendo además vocación de ampliar el número de miembros.

- Los GAM no se ciñen a los pasos que rigen las terapias, en ellos cada uno de los miembros actúa como ayudado y ayudador (socorrido y socorrista) limando las diferencias de roles<sup>2</sup>.

- Los GAM poseen un alto nivel de independen-

cia, ya que no siguen las directrices de ningún profesional.

- Los GAM, además de buscar apoyo emocional, imprimen un discurso y una simbología concreta para los participantes de dichos grupos.

Una vez señalados los principales elementos de los GAM, podemos considerar que éstos se pueden definir como un movimiento caracterizado por funciones de soporte, educacionales, y con una orientación al cambio personal. Dichas metas están dirigidas a la solución de un problema de la vida diaria o a una condición compartida por todos sus miembros<sup>3</sup>.

Hay dos cuestiones fundamentales en el proceso asistencial que es importante resaltar para entender mejor el funcionamiento de los GAM y las asociaciones que los engloban: en primer lugar, la centralidad de la auto-atención doméstica en el proceso; y en segundo lugar, las aparentes dimensiones "irracionales" que aparecen en el mismo, sobre todo cuando el conocimiento empírico de los actores no proporciona una solución rápida y eficaz, o cuando el diagnóstico médico contribuye a incrementar la incertidumbre -como es el caso de la esclerosis múltiple (EM)-. En estos casos, las explicaciones aparentemente irracionales permiten abordar mejor, en muchas ocasiones, las preocupaciones de fondo que suscitan los hechos que escapan a nuestro control<sup>4</sup>.

En este contexto aparecen los GAM, cuya existencia se basa en el problema común de salud que su-

fren sus miembros y en las relaciones asimétricas que se establecen entre los afectados y los profesionales de salud en el itinerario terapéutico<sup>1</sup>. Por lo tanto, los GAM vendrían a ser una solución sincrética que recogería elementos de diferentes tipos:

1.- Intentan reconstruir funciones que la dispersión de las relaciones amplias de parentesco y la fragmentación social han dejado sin estructura de soporte (en este sentido, su actividad tiene un carácter de recuperación de aspectos tradicionales perdidos).

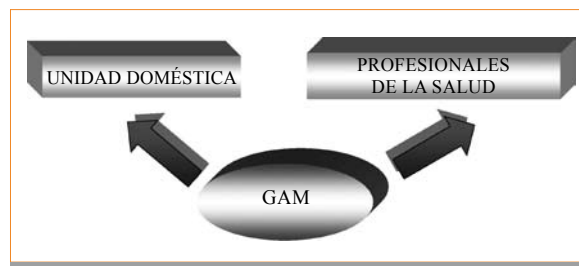
2.- Las asociaciones u organizaciones a las que los GAM se vinculan presentan rasgos muy propios de los movimientos asociativos de las sociedades industrializadas, como la incorporación de conocimientos técnicos especializados y la voluntad de presión sobre el entorno social y las administraciones públicas.

3.- Los GAM destacan por su voluntad de ser organizaciones igualitarias, condición imprescindible para hacer posible la reciprocidad horizontal, requisito necesario para poder hablar de ayuda mutua.

Los GAM aparecen como una más de las opciones que son consideradas a la hora de configurarse los itinerarios terapéuticos. Como todas las demás, no será exclusiva, sino que tenderá a compatibilizarse con ellas. Un GAM conecta, a través de las interacciones de sus miembros, con las respectivas redes sociales de las unidades domésticas de cada uno de ellos. Al mismo tiempo, y en la mayoría de los casos, se relaciona con profesionales e instituciones. Constituye, por tanto, un elemento nuclear de un sistema que provee variados recursos. Esta posición hace también del GAM una potencial instancia mediadora, situada en una posición idónea para la detección, comprensión y elaboración de situaciones conflictivas (Figura 1).

La EM cuenta con un tejido asociativo nutrido desde hace más de diez años, representado fundamentalmente por dos federaciones: FELEM -Federación española para la lucha contra la EM-, y la AEDEM -Asociación española de EM- que aglutinan casi 25 asociaciones en un caso, y prácticamente 50 en el segundo. Dichas asociaciones funcionan, por un lado, como movimientos sociales que realizan una serie de demandas, relacionadas con el colectivo al cual representan, a la administración pública, como generadoras de dinámicas casi terapéuticas a través de los GAM por otro, e incluso a veces se podrían considerar entidades que ofrecen servicios a los afectados y familias que no son cubiertos por la sanidad pública; dichas funciones son muy similares en el resto de las organizaciones que tienen relación con otras patologías.

El hecho de que no exista ningún estudio en España que analice las características de la ayuda mutua y del asociacionismo en la EM, y pocos estudios



**Figura 1** El lugar de los GAM en el proceso asistencial.

publicados de fuera de nuestras fronteras<sup>5-8</sup> justifica el hecho de analizar este movimiento social en relación con la EM.

### □ Material y métodos

Utilizamos dos instrumentos de investigación de metodología cualitativa en nuestro estudio: el grupo de discusión (GD) y la entrevista semi-estructurada (ESE). Se escogió la técnica del GD porque permite detectar de forma abierta imágenes colectivas y signos cargados de valor que, a su vez, condicionan comportamientos y configuran actitudes y estados de opinión más o menos permanentes<sup>9</sup>. Esta técnica de investigación nos parecía la adecuada para captar cómo perciben la evolución de la estructura sanitaria y social los afectados de EM que se integran en asociaciones y GAM. La percepción subjetiva de esta situación incluye aspectos tan importantes como la consideración del espacio que estas organizaciones deberían tener en la futura reestructuración del sistema socio-sanitario; las aportaciones que hacen a la sociedad a través de la realización de diferentes actividades y funciones; y los aspectos en los que el trabajo desarrollado por los GAM contribuye a mejorar la calidad de vida de sus participantes.

A partir de los resultados obtenidos en los cuatro GDs que hicimos, elaboramos el diseño de varias ESEs, complementando la realización de los GDs.

Tanto para diseñar los GDs como las entrevistas tuvimos en cuenta las asociaciones relacionadas con la EM que se incluían en el directorio de asociaciones de ayuda mutua y salud de la Conserjería de Sanidad de la Comunidad de Madrid<sup>10</sup>. De 6 asociaciones diferentes pedimos voluntarios para participar en 3 GDs de personas afectadas y en un GD de cuidadores. Todas las personas que participaron en los GDs tenían no sólo que pertenecer a la asociación sino estar participando (y al menos haberlo hecho asiduamente en el último año) en un GAM (véase Tabla I).

Los GD fueron grabados en cinta magnetofónica y analizados de forma sistemática. Las citas que se reproducen son literales, haciendo referencia al número de grupo y a la página de la tras-

Tabla I Grupos de discusión		
Grupos de discusión	Componentes	Fecha de realización
GD1	6 varones con EM, pertenecientes a las asociaciones de EM de Fuenlabrada (2), Móstoles (2), Valdemoro (1) y Madrid (1).	21/02/2005
GD2	5 mujeres con EM, pertenecientes a las asociaciones de EM de Móstoles (2), Parla (1) y Getafe (2).	20/03/2005
GD3	3 mujeres y 3 hombres con EM, pertenecientes a las asociaciones de Fuenlabrada (2 mujeres), Getafe (un hombre y una mujer), Madrid (un hombre y una mujer).	13/05/2005
GD4	7 cuidadores (4 mujeres y 3 hombres), pertenecientes a las asociaciones de Getafe (2 cuidadores), Madrid (3 cuidadoras), Fuenlabrada (1 cuidadora) Parla (1 cuidador).	15/04/2005

Tabla II Entrevistas semi-estructuradas			
Entrevistas semi-estructuradas (ESE)	Sexo, edad y estatus del entrevistado/a	Fecha de realización	Asociación de la que procede
ESE-1	Varón, 36 años, afectado.	10/02/2005	Asociación de Enfermos y Familiares de EM del Corredor del Henares.
ESE-2	Varón, 42 años, cuidador.	18/03/2005	Asociación de EM de Valdemoro.
ESE-3	Mujer, 43 años, afectada.	18/04/2005	Asociación mostoleña de EM (AMDEM).
ESE-4	Mujer, 63 años, cuidadora.	22/05/2005	Asociación fuenlabreña de EM.
ESE-5	Varón, 41 años, afectado.	04/06/2005	Asociación de EM de Parla.
ESE-6	Mujer, 35 años, afectada.	10/06/2005	Asociación española de EM (AEDEM).

cripción mecanográfica (ex: GD3, 9: grupo num. 3, página 9).

La ESE se configura como un modelo mixto de la entrevista estructurada (o directiva) y la no estructurada (o no directiva), que presenta alternancia de una fase y otra. La utilización de esta técnica pretendía conocer el proceso particular seguido por personas concretas, para poder comparar la distinta manera de percibir la posición de los GAM y asociaciones dentro del proceso asistencial. Debemos considerar que a pesar de ser pertinente la agrupación de los discursos a través de los GDs, ya que buscamos el contenido aglutinador y común que se haya en el seno de las asociaciones, debemos tener en cuenta posibles divergencias en la forma de plantear estrategias y mecanismos para colaborar con las distintas instituciones, y los diferentes objetivos planteados correspondientes a la resolución de sus problemáticas. Otro de los motivos por los que metodológicamente se consideró pertinente realizar ESEs es analizar el discurso procedente de asociaciones de carácter local y restringido, cuyos diseños, en sus líneas de actuación y en estrategias de intervención, pueden dar lugar a la construcción teórica de modelos paradigmáticos.

Los sujetos, que se eligieron para ser entrevistados, cumplían criterios similares que los escogidos para participar en los GDs, es decir, eran personas que llevaban más de un año colaborando activamente con

la asociación y participando en GAM de dicha asociación, y se pedía su colaboración de manera voluntaria.

Se realizaron 6 ESEs, cuyos entrevistados procedían de 6 asociaciones de personas con EM y familiares diferentes, complementando los discursos obtenidos en las reuniones de grupo (véase Tabla II). También en el caso de las entrevistas, igual que sucede en el de los GDs, la referencia es la página de la transcripción (ex: ESE-5, 8: entrevista núm. 5, página 8).

Tanto los GDs, como las ESEs fueron realizadas en la Escuela Municipal del Voluntariado Social del Ayuntamiento de Madrid, un espacio que consideramos neutral<sup>11</sup> e idóneo para llevar a cabo este tipo de técnicas.

## □ Resultados

### Personas con EM

En el caso concreto de la EM, los GAM y las asociaciones que representaban a esta enfermedad operaban con la necesidad de dar respuesta y sentido a preguntas que ni el sistema sanitario, con sus tratamientos y diagnósticos, ni el sistema social, con sus cada vez más patentes carencias, podían resolver<sup>12</sup>.

Igual que sucedía con otras temáticas, en ésta también se realizaban reivindicaciones concretas al sistema socio-sanitario. Dichas demandas se dirigían principalmente a las siguientes áreas:

A) Atención multidisciplinar y, al mismo tiempo, tratamiento integral para la EM (a nivel clínico, judicial, laboral, etc.). Potenciación de la atención social (además de la sanitaria) en la actual estructura.

B) Mayor participación del médico de familia, concretamente en la detección de la EM.

C) Un mayor acercamiento del lenguaje clínico, al paciente y a la familia, para una mejor comprensión del diagnóstico.

D) Mayor consideración de las asociaciones en la asistencia sanitaria (más difusión y reconocimiento por parte de los profesionales de salud).

*“...Al enfermo se le diagnostica airadamente, pero luego se le deja, se le deja con ese diagnóstico nada más y, por ejemplo, en el caso de la esclerosis múltiple necesita una atención...multidisciplinar posterior que no se la da nadie...” (GD3, 10).*

*“...Entonces, evidentemente tiene que estar todo bien conectado, no que a ti te manden a un sitio y no hay conexión entre los médicos, entonces uno te dice una cosa, otro dice otra, aparte que desde antes vas muchas veces con el médico de cabecera, y te tiras a lo mejor durante un montón de tiempo, cuando no te manda al reumatólogo te manda al traumatólogo; entonces te están mandando aquí y allá, y tú estás perdiendo el tiempo, la enfermedad sigue avanzando...” (GD1, 14).*

*“...el de cabecera apenas conoce la enfermedad, porque tampoco se la han explicado, pues te mando un antibiótico, que eso significaría que tienes un brote y vas al hospital te tiras dos semanas, entonces es un gasto social enorme...” (GD2, 24).*

*“...Yo veo que la gente necesita que el neurólogo le dé una explicación de lo que es la enfermedad y de cómo se va a desarrollar en cierto modo, porque aunque la esclerosis múltiple es impredecible en cada persona...la mayoría de los enfermos se queja de que el neurólogo no les explica lo que es en sí la enfermedad y cómo puede actuar...” (ESE-3, 5).*

En los discursos generados por las personas con EM que participaron en los GDs y ESEs se expusieron los cambios que se deberían incorporar para que la relación entre las organizaciones y los profesionales de la salud fueran más fluidas, y se produjera una mayor eficacia en la terapia que se aplica al paciente. Dichos cambios serían los siguientes:

A) Una mejora en la transmisión del diagnóstico de los facultativos a los afectados y familiares (más humanización de la medicina).

B) Adquisición del facultativo de las técnicas de afrontamiento del impacto emocional de las enfermedades y capacidad para orientar al paciente.

C) Conocimiento y reconocimiento del médico de las asociaciones y los GAM, para la derivación de

los pacientes y familiares en el caso de lo que creo oportuno.

*“...A esas personas psicológicamente van al médico con la autoestima muy baja, entonces tienen que tener en cuenta que no están tratando con una persona que le duele el brazo, le das un...” (GD1, 25).*

*“...Lo que pasa es que en la atención integral en medicina, un médico tendría que saber técnicas básicas de manejo psicológico, porque está integrado el cuerpo y la mente. Éstos no están enseñados...” (GD2, 9).*

Las personas con EM que participaron en este estudio asumían con resignación la realización por parte de las asociaciones de tratamientos terapéuticos que deberían gestionar la administración; sin embargo, ello no implicaba que no se propusiera un modelo en el cual las asociaciones enseñaran, principalmente a través de los GAM, cómo asimilar y afrontar la enfermedad a los afectados. Junto a la resolución de la carencia antes comentada, las asociaciones también paliaban las lagunas informativas que el paciente tuviera y que no hubieran sido satisfechas por los facultativos.

Igual que sucede en los GAM que trabajan otras temáticas, también en la EM se reelaboraban significados y se creaban espacios simbólicos con los que se daba sentido a la enfermedad que había irrumpido en la vida de estas personas; dicha construcción de campos simbólicos no sólo subvierte al de los profesionales de la salud, sino al de los estereotipos creados por la población general. Esta función no era excluyente con la formulación de propuestas concretas para reformar la estructura socio-sanitaria, con el fin de dar mayor protección a la persona que padece esta patología.

*“...Muchas veces parece que estamos mendigando a la administración una serie de recursos, y estamos haciendo una gran labor cuando en realidad es una labor de la administración, el famoso Estado del Bienestar. Estamos supliendo un papel que debería hacerlo la administración y sin embargo, muchas veces estamos como mendigando una cosa, pidiendo limosna, subvenciones, locales que no existen; o sea, me parece indignante que las asociaciones tengan que estar pagándose de su bolsillo unos locales que podrían proporcionarnos con asistentes sociales; ...es que estamos cumpliendo una cosa, un papel que debería ser la administración la que lo hiciera... el famoso Estado del Bienestar; ¿Dónde está?” (GD3, 12).*

*“...Hay muchos millones, entonces realmente lo que pasa es que ellos te dan una limosna, una auténtica limosna, esperando que tú seas quien resuelvas tu problema de salud pública, que es imposible que lo resuelva...” (ESE-1, 18).*

*“...Que no se encierre en casa, que no se encie-*

*re en sí mismo, y piense que una esclerosis múltiple no es lo peor que le puede pasar, que todavía queda mucho por delante...*" (ESE-6, 7).

### Familiares de personas con EM

En los discursos se aludía a demandas concretas, que en muchos casos coincidían con las de las personas afectadas con EM; dichas demandas oscilaban entre la consideración de la incapacidad en la EM en muchos más casos de los que se dan, hasta la unificación de las distintas disciplinas que trataban la patología para la consecución de políticas sanitarias adecuadas.

Otras reivindicaciones importantes que aparecían en las reuniones de grupo eran:

A) Mayor inversión en el sistema sanitario para reducir las listas de espera.

B) Mayor coordinación entre el médico de atención primaria y el médico de atención especializada.

C) Integración de los cuidadores dentro de la asistencia socio-sanitaria (algo que de alguna manera ya se ha hecho con la puesta en marcha de la ley de la dependencia; cuando se realizaron estos GDs y ESEs todavía no se estaba aplicando dicha ley) con formulación de propuestas concretas para conseguir este objetivo.

D) Mayor esfuerzo en las políticas de prevención de la EM.

*"...Ese coordinador de recursos no dice voy a destinar un poco de dinero, creo que el dinero necesario para formar a los cuidadores y un cuidador bien formado me va a evitar ingresos innecesarios, el estrés asociado, te das cuenta..."* (GD4, 6).

*"...La prevención en la EM prácticamente no existe, y no existe porque la prevención cuesta mucho dinero y la administración se ahorraría dinero pero que habría que estudiar a toda la población para la que fuera susceptible poder sufrir esa patología, con lo cual estamos en las mismas y lo nuestro se descarta..."* (ESE-2, 4).

En las asociaciones que representan a enfermos con EM y sus familiares los discursos referidos a la relación con los profesionales de la salud denotaban frustración y desacuerdos sustanciales con los mismos; dichas desavenencias se plasmaban fundamentalmente en: a) indiferencia de dichos profesionales ante las actividades desarrolladas en las asociaciones; b) rechazo a la construcción de un modelo en el que las organizaciones tendrían peso específico para participar en una asistencia integral al paciente; c) falta de fluidez, entre unos agentes y otros, debido a diversos factores, entre los que destacamos los problemas de coordinación dentro de los hospitales, entre unos servicios y otros, lo que dificulta el tratamiento multidisciplinar de la EM y, por consiguiente, la relación

complementaria que debería existir entre las asociaciones y los profesionales.

*"...Esto será un recurso utilizable, nos ven como si a lo mejor vamos a hurtarles poder o a... yo que sé, a hacerles sombra, a criticarles las decisiones, total, y entonces nos miran con reticencia diciendo a ver estos tíos, que son nuevos en la plaza, a ver qué es lo que tratan, que nos van a soliviantar al personal, yo no sé... están abiertas todas las hipótesis..."* (GD4, 16).

*"...No, si es lo que decía al principio, ellos piensan que nosotros no tenemos ni idea, realmente estos son, éstos vienen a fisgar aquí y a levantar de la cama y a..."* (GD4, 22).

*"...Te hablo de una filosofía que no existe, esta es la concepción global, entiendes, que yo estoy echando de menos..."* (ESE-4, 9).

En el caso de los cuidadores, de manera contraria a lo que ocurría con los pacientes, se generó un doble discurso, uno en el cual se especificó que la posición de las asociaciones de EM nunca debía ser la de asumir las funciones que la administración no puede realizar, sino que su labor debía quedar constreñida a las aportaciones que los GAM proveen a las familias y a los afectados; y otro, que coincidía con el de los afectados, en que a pesar de existir la pretensión de asumir únicamente el rol de soporte emocional e informativo a los familiares, las asociaciones estaban dispuestas a sustituir a la administración en aquellos espacios no cubiertos por la misma, viéndose la realización de estas labores como algo inevitable y no deseado.

*"...Nuestro futuro sería para nosotros, ojalá, sería quedar como situaciones de GAM, es decir, apoyar a las familias, a los padres que pasan por nuestra experiencia y aportarles nuestro conocimiento y dinamizadores de lo que hagan las instituciones, pero no sustitutos de las instituciones... Creemos que nuestro papel es irnos retirando, no dar cada vez más prestaciones sino al contrario, que las asuman las instituciones sanitarias; por lo menos, esa es mi opinión y nuestro objetivo* (ESE-2, 11).

*"...La asociación durante estos primeros años y todavía ahora tiene que sustituir a la administración en muchísimos campos, en el campo psicológico, porque en el campo médico no nos podemos meter, pero sí podemos presionar, el decir no, no ponen psicólogos cuando nosotros entendemos que la familia necesita desde el primer momento... a lo que yo me refería es que nuestro proceso es sustituir a la administración durante el tiempo que haya que sustituirla, no porque queramos convertirnos y..."* (GD4, 13).

En el caso de los familiares también se trataba de dar respuestas y significados nuevos a la problemática vivida, las cuales no podían ni debían ser elabora-

dos por los estamentos médicos y sociales “oficiales”; en este ámbito también las asociaciones y los GAM cumplían también la función de combatir anatemas y estigmas que circulaban alrededor de la EM. Apareció en nuestros discursos la necesidad de la formación de los familiares para afrontar la EM, como elemento del proceso asistencial, aunque dichas actividades educativas querían ser asumidas por las asociaciones, bien a través de talleres donde se instruyera sobre temas concretos, bien a través de los GAM.

*“...La administración es como un elefante con reuma que se mueve con una lentitud extraordinaria, y que tiene que ser impulsada por nuestro, nuestro agujoneo constante...”* (ESE-4, 8).

*“Nosotros podemos cubrir la parte que el médico no cubre, sobre todo en aspectos un poco abandonados como la explicación de los cambios repentinos de carácter, los chantajes emocionales...”* (ESE-2, 11).

*“Debemos cambiar la imagen que tiene esta enfermedad en el exterior, en cuanto a lo heterogénea que es y los síntomas tan invisibles que tiene a veces...”* (GD4, 19).

Esta función -formativa y creadora de significados-, coincidente con las de asociaciones que representan a otras patologías, no excluía la asunción de ser agentes reivindicativos y formuladores de propuestas de cambio para que, desde su reconceptualización de la resolución de problemas, se adopten transformaciones en el sistema socio-sanitario. De este modo, los interlocutores participantes demandaban el reconocimiento institucional de los cuidadores familiares en la EM (recordamos que en el momento de realización y análisis de los GDs no se había puesto aún en vigor la ley de dependencia). Dicho reconocimiento debía ser articulado a través de medidas concretas: servicios asistenciales para los mismos, devolución del tiempo de trabajo empleado y no remunerado (mediante diversos mecanismos). Estas demandas eran argumentadas, en base a, en primer lugar, el ahorro que le suponía a la administración la articulación de los soportes de cuidado por parte de la familia; y en segundo lugar, a que los cambios sociales que estaban operando harían difícil el mantenimiento de dichos cuidados (tal y como se entienden ahora).

*“...Los cuidadores informales, que estamos, nosotros, estamos aquí divinamente representados, estamos ahorrando al Erario Público cuánto dinero... Por lo menos, ese dinero que estamos ahorrando que nos devuelvan algo en forma de servicios, no queremos dinero, que mejoren los servicios, que mejoren la asistencia...”* (GD4, 27).

*“...Pero de todas maneras va a haber un proceso y eso sí que yo creo que es el futuro, que esas cargas familiares ya no va a poderlas asumir la estructura familiar...”* (ESE-4, 17).

Debemos destacar una cuestión que se repetía tanto en los discursos de los cuidadores, como en el de los afectados por EM, que es la reflexión sobre la escasa participación de las personas con la enfermedad en los GAM y en las asociaciones, atribuyendo las causas principales a: 1) la historia de España (falta de tradición asociativa por diversos factores); 2) la no creencia en la capacidad de las asociaciones para transformar la realidad; y 3) la identificación de las asociaciones como gestores de recursos (al modo de la administración).

*“...Estamos muy acostumbrados a querer que nuestros padres nos solucionen la vida, el padre Estado que viene y me da, entonces estamos acostumbrados y hay que decir a las personas que efectivamente las cosas se solucionan, pero que todos tenemos que contribuir...”* (GD4, 35).

*“...No, sabes que es doloroso y la gente del GAM empieza a estar un poco cansada, cuando aparece la típica familia con una carga emocional expresada fortísima, que realmente... te coloca en una tesitura tremenda ya que la ves pasar llorando las dos horas que dura el grupo, hora y media, ¿no? y tú, todo el mundo se vuelca, todo el mundo le cuenta, todo el mundo le da pautas... y no vuelven nunca más”* (GD3, 20).

## □ Discusión

El estudio de las asociaciones en el ámbito de la salud y de los GAM como entidades que poseen una gran capacidad terapéutica tiene ya una gran tradición en la investigación social y médica, comprobándose en algunos casos que incluso tienen más éxito en la recuperación del sujeto que con la aplicación de terapias clínicas; los casos más paradigmáticos los tenemos en los grupos de alcohólicos<sup>13</sup> y en salud mental, tanto en las familias en cuyo seno uno de sus miembros tiene alguna enfermedad psiquiátrica<sup>14</sup>, como en los propios afectados<sup>15-16</sup>.

En el caso concreto de otras enfermedades, entre las que podemos incluir a la EM, el material que se ha escrito sobre la eficacia de los GAM es también muy extenso, y en prácticamente todas las enfermedades se ha estudiado los efectos positivos que tienen los GAM en la calidad de vida de sus miembros y/o sus cuidadores<sup>17</sup>.

De igual manera que sucede en la mayoría de las enfermedades crónicas, en la EM las asociaciones y los GAM tratan de paliar las carencias que, a su juicio, tienen tanto el sistema sanitario como el sistema social, deficiencias que se incrementan por la no curación de dicha enfermedad.

Las asociaciones de EM actúan a modo semejante que lo hacen este tipo de organizaciones en otras pa-

tologías, es decir, poseen características propias de los movimientos sociales posmodernos, cuyas objetivos navegan entre la búsqueda de identidad y la resolución de conflictos internos y la presión al Gobierno o Estado<sup>18</sup>. Desde este punto de vista, las asociaciones de EM realizan demandas concretas que en poco difieren a otras entidades semejantes relacionadas con otras enfermedades; de esta forma, señalamos la reivindicación de una mayor multidisciplinaridad, un mayor protagonismo del médico de familia y un mayor acercamiento del lenguaje clínico a los pacientes<sup>19</sup>.

La relación entre las asociaciones de EM y los profesionales de salud ocupa una parte sustancial del discurso y alude a cuestiones que han sido tratadas en otros artículos<sup>20-21</sup>, como la crítica que realizan afectados de EM y cuidadores a la mala comunicación entre ellos y el facultativo, refiriéndose fundamentalmente a la transmisión del diagnóstico y a la orientación del paciente. Dicha crítica incluye también el reconocimiento del médico de las asociaciones de EM y la derivación de los pacientes y familiares.

En los grupos de discusión se plantea la relación que se establece entre las asociaciones de EM y la administración pública (Estado, Comunidad Autónoma o Ayuntamiento); los interlocutores admiten la relación dependiente que se llega a crear con el Estado en el sentido de la “necesidad” de mantener una estructura “cuasi empresarial” para satisfacer las necesidades de las familias y afectados. Esta contradicción y paradoja da lugar a que se ocupe una posición dentro del proceso asistencial que se asume con dificultad, con lo cual es probable que asistamos, en los próximos años, a una negociación de cómo gestionar y operar estas actividades y trabajos, teniendo en cuenta que detrás de este reparto de las actividades hay un trasfondo ideológico que trasciende lo funcional y que apunta a la construcción de un nuevo modelo, en el cual las asociaciones tengan un protagonismo, no sólo en la gestión, sino en la participación en el diseño y ejecución de políticas socio-sanitarias<sup>19</sup>.

Los GAM en EM también cumplen una función de combatir estigmas y anatemas que se producen en la interacción social entre la persona afectada por EM y el resto del entorno social; en este sentido el universo simbólico que se gesta en el ámbito asociativo en la EM trata no sólo de gestionar una redefinición de la enfermedad con los profesionales de salud sino también cambiar la imagen de la patología en el imaginario colectivo. La construcción de los espacios simbólicos favorece también el cambio de la identidad personal de la persona enferma, reforzado por lo que en psicología y sociología denominamos “empowerment” o empoderamiento, que a grandes rasgos podemos definir como el aumento de la autoridad y el poder del individuo sobre los recursos y las

decisiones que afectan a su vida y que ha sido descrito en el área de nuestro objeto de estudio<sup>22-23</sup>. Tanto este cambio positivo de las personas con EM y sus cuidadores, como su empoderamiento (ambos van enlazados) son también favorecidos por lo que Rappaport llama relatos (“narratives”), que son historias que se construyen por parte de los individuos para comprender determinados sucesos de la vida, y que también se conforman como poderosas formas de comunicación que articulan la dinámica en los GAM<sup>24</sup>.

Nuestro objetivo en este artículo no ha sido medir la eficacia terapéutica de los GAM, aunque en opinión de los participantes en los GDs éstos constituyen una plataforma excelente para mejorar la calidad de vida de afectados y cuidadores. Sin embargo, las escasas investigaciones que existen al respecto no son unánimes; de esta forma, las investigaciones llevadas a cabo por Mohr *et al.*<sup>5</sup> y por Peters *et al.*<sup>7</sup> llegan a la conclusión que la participación en los GAM para los enfermos de EM mejora tanto su calidad de vida como su posible depresión; en cambio, Messmer Ucelli *et al.*<sup>6</sup> no corroboró dicha mejora en su estudio; tampoco el estudio de Maton<sup>8</sup>, amparado en el modelo ecológico, y que se basa en la comparación de tres GAM -uno de ellos de personas con EM- llega a resultados demasiado concluyentes a la hora de estimar la eficacia de dichas terapias. Por lo tanto, éste será un terreno donde habrá que seguir trabajando en un futuro para comprobar realmente el alcance terapéutico de los GAM en EM.

En el análisis que hacemos de los cuidadores familiares de las personas con EM es necesario tener en cuenta que aún no había sido aprobada la ley de la dependencia<sup>25-27</sup>, y por lo tanto muchas de las reivindicaciones que aparecen en su discurso de alguna forma son cubiertas (al menos sobre el papel) por dicha ley. Por otro lado, los planteamientos que hacen los familiares de las personas con EM sobre la relación entre las asociaciones y la administración pública, así como la relación entre los profesionales de la salud y las propias organizaciones son muy similares a los emitidos por las personas con EM y se podrían englobar en lo que hemos dicho al respecto anteriormente.

Además, los cuidadores también coinciden con las personas afectadas en que aquellos también utilizan los GAM como canal para “empoderarse” y subvertir los códigos simbólicos, como es reflejado en la escasa literatura que hay alrededor de los GAM en cuidadores de EM<sup>28-29</sup>.

Por último, hemos de destacar un tema que se repite en los discursos tanto de las personas con EM, como de los cuidadores, y es la reflexión por un lado, y la explicación por otro, de la escasa participación de enfermos y su entorno en las organizaciones y en los GAM, y hace alusión al contexto social y cultural del asociacionismo y de los GAM en España, y su

falta de tradición en este ámbito, contrariamente a los países anglosajones<sup>4, 11</sup>. Esta falta de consolidación del tejido asociativo en España, junto a una relación dependiente, y en algunos momentos casi clientelar, del ciudadano con el Estado da lugar a una prolongación de dicha relación de los enfermos con EM y sus cuidadores cuando se integran en una asociación o GAM. Esta cuestión está documentada en diversas publicaciones de Sociología Política<sup>30-32</sup>, aunque no necesariamente explicada en el ámbito de la salud, y remite a la profundización de los motivos por los cuáles la sociedad civil en España no acaba alcanzar el nivel de autonomía y dinamismo que tienen en los países del entorno anglosajón.

### ❏ Conclusiones

Los GAM, en las asociaciones vinculadas a la EM, cumplen una función similar a las mismas entida-

des relacionadas con otras enfermedades, como es la creación de un espacio simbólico que trata de dotar de un significado propio tanto a la enfermedad como a la labor de cuidar, lejos, casi siempre, de la imagen colectiva de la patología como del discurso de los profesionales de salud. De igual manera, las asociaciones cumplen una función de reivindicación de demandas, semejante a la de los grupos de presión, y también de realización de funciones de terapia física y psicológica que no están cubiertas por la administración pública.

Sugerimos que a todos los niveles del Estado se tengan en cuenta a las asociaciones y GAM en la EM, ya que, aunque de forma desestructurada, están cumpliendo un rol específico -no reconocido ni articulado- con las personas afectadas y familiares, y por lo tanto creemos que tanto el paciente como el cuidador saldrían beneficiados si se ejecutaran de manera coordinada dichas funciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kurtz LF. *Self-help and support groups. A handbook for Practioners*. Londres, Sage Publications, 1977.
- 2.- Lieberman RP. Coping with Chronic Mental disorders: a framework for hope, en Lieberman RP (eds), *psychiatric Rehabilitation of Chronic Mental Patients*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1988.
- 3.- Scheidlinger S. Group Psychotherapy and related helping groups today: an Overview. *Ann J Psychoter* 2004; 58: 265-280.
- 4.- Canals J. *La reciprocidad y las formas actuales de ayuda mutua*. Actas del VII Congreso de Antropología Social. Zaragoza, Universidad de Zaragoza, 1996: 43-55.
- 5.- Mohr DC, Burke H, Beckner V, Merluzzi N. A preliminary report on a skills-based telephone-administered peer support programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 222-226.
- 6.- Messmer Ucelli M, Mancuso Mohr L, Battaglia MA, Zagami P, Mohr DC. Peer support groups in multiple sclerosis: current effectiveness and future directions. *Mult Scler* 2004; 10: 80-84.
- 7.- Peters TJ, Somerset M, Campbell R, Sharp DJ. Variables associated with attendance at, and the perceived helpfulness of, meetings for people with multiple sclerosis. *Health Soc Care Community* 2003; 11: 19-26.
- 8.- Maton KI. Towards an ecological understanding of mutual-help groups: the social ecology of "fit". *Am J Community Psychol* 1989; 17: 729-753.
- 9.- Ibañez J. *Más allá de la sociología*. Madrid, Siglo XXI, 1979.
- 10.- Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. *Directorio de Asociaciones de Ayuda Mutua*. Madrid, [www.ayudamutua.sanidadmadrid.org](http://www.ayudamutua.sanidadmadrid.org), 2005.
- 11.- Canales M, Peinado A. Grupos de discusión. En Delgado JM y Gutiérrez J (eds). *Métodos y técnicas cualitativas de investigación en ciencias sociales*. Madrid, editorial síntesis, 1994: 288-317.
- 12.- Canals J. Comunidad y redes sociales: de las metáforas a los conceptos operativos. *Revista de Servicios Sociales y Política Social* 1991, 23: 7-18.
- 13.- Johnson P, Phelps GL. Effectiveness in Self-Help Groups: Alcoholics anonymous as a prototype. *Fam Community Health* 1991; 14: 22-27.
- 14.- Battaglino L. Family empowerment through self-help groups. *New Dir Ment Health Serv* 1987; 34: 43-51.
- 15.- Corrigan PW, Calabrese JD, Diwan SE, Feogh CB, Keck L, Mussey C. Some recovery processes in mutual help groups for persons with mental illness; I: qualitative analysis of program materials and testimonies. *Community Ment Health J* 2002; 38: 287-301.
- 16.- Roberts LJ, Salem D, Rappaport J, Toro PA, Luke DA, Seidman E. Living and receiving help: interpersonal transactions in mutual-help meetings and psychosocial adjustments of members. *Am J Community Psychol* 1999; 27: 841-868.
- 17.- Davison KP, Pennebaker JW, Dickerson SS. Who talks? the social psychology of illness support groups. *American Psychologist* 2000; 55: 205-217.
- 18.- Jhonston J, Laraña E, Gusfield J. Identidades, ideologías,

- y vida cotidiana en los nuevos movimientos sociales, en Laraña E y Gusfield J (eds). *Los nuevos movimientos sociales. De la ideología a la identidad*. Madrid, CIS, 1994.
- 19.- Rivera Navarro J, Gallardo Pino C. *Grupos de ayuda mutua y asociaciones relacionadas con la salud. Claves de un nuevo modelo socio-sanitario*. México D.F, Plaza y Valdés editorial, 2005.
- 20.- Solari A, Acquarone N, Pucci E, Martinelli V, Marrosu MG, Trojano M, Borreani C, Messmer Ucelli M. Communicating the diagnosis of multiple sclerosis: a qualitative study. *Mult Scler* 2007; 13: 763-769.
- 21.- Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet* 2004; 263: 312-319.
- 22.- Olsson M, Lexell J, Soderberg S. The meaning of women's experiences of living with multiple sclerosis. *Health Care Women Int* 2008; 39: 416-430.
- 23.- Leino-Kilpi H, Luoto E, Kastajisto J. Elements of empowerment and MS patients. *J Neurosci Nurs* 1998; 30: 116-123.
- 24.- Rappaport J. Narrative studies, personal stories and identity. Transformation in the mutual help context. *J Appl Behav Sci* 1993; 29: 239-256.
- 25.- Boletín Oficial del Estado (BOE). *Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía y atención a las personas en situación de dependencia*. 2006, 299: 44142-44156.
- 26.- Lorenzo RG, Martínez AR. La futura ley de dependencia como pilar fundamental de la protección social en España. *Revista Española del Tercer Sector* 2006, 3: 151-168.
- 27.- Rodríguez PR. *El sistema de servicios sociales español y las necesidades derivadas de la atención a la dependencia*. Madrid, Fundación Alternativa, 2006.
- 28.- Aronson KJ, Cleghorn G, Goldenberg E. Assistance arrangements and use of service among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Disabil Rehabil* 1996; 18: 354-361.
- 29.- Good DM, Bower DA, Einsporn RL. Social support: gender differences in multiple sclerosis spousal caregivers. *J Neurosci Nurs* 1995; 27: 305-311.
- 30.- Pérez Díaz VM. *La primacía de la sociedad civil: el proceso de formación de la España democrática*. Madrid, Alianza Editorial, 1993.
- 31.- Marbán Gallego V. Sociedad civil, tercer sector y entidades de acción social en España. *RIS* 2001; 30: 169-205.
- 32.- Rubinstein JC. *Sociedad civil y participación ciudadana*. Madrid, Pablo Iglesias, 1994.

# Overview of rehabilitation for multiple sclerosis (I)

F. KHAN, L. NG

University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital.

Victoria, Australia.

**ABSTRACT.** This chapter examines the current literature on Multiple sclerosis (MS) rehabilitation. It discusses prevalence, aetiology, pathogenesis of MS and the effective treatment strategies and outcomes. It advocates a multidisciplinary (MD) approach that addresses both the intermediate and long term medical and psychosocial issues faced by persons with MS. Emphasis is placed on early treatment, prevention of medical complications, and identifying patients likely to benefit from rehabilitation. Maintenance and restoration of functional independence, addressing psychosocial factors and quality of life issues are integral to the rehabilitation processes.

**Key words:** Multiple sclerosis, rehabilitation, early treatment, functional independence.

**RESUMEN.** Este trabajo examina la literatura existente sobre rehabilitación en esclerosis múltiple (EM). Discute la prevalencia, etiología, patogénesis y estrategias terapéuticas efectivas de la EM. Aboga por una aproximación multidisciplinaria (MD) que se dirija tanto a los aspectos psicosociales intermedios como a largo plazo con los que se enfrentan las personas con EM. Se pone el énfasis en el tratamiento precoz, la prevención de las complicaciones médicas y la identificación de las personas que puedan beneficiarse de la rehabilitación. El mantenimiento y la recuperación de la independencia funcional, atendiendo a los factores psicosociales y a los aspectos de calidad de vida, son el núcleo central del proceso de rehabilitación.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, rehabilitación, independencia funcional.

## 1.- Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease affecting the central nervous system (CNS) with a worldwide prevalence estimated as 1 - 2.5 million cases<sup>1</sup>. Prevalence of MS in Australia has been estimated at 40-80 per 100,000 people<sup>2</sup> compared with a much higher prevalence in Europe of 30-150 per 100,000<sup>3</sup>, and in the US 40-220 per 100,000<sup>4</sup>. It is the third most common cause of disability in adults between 18-50 years of age after trauma and arthritis<sup>5</sup>. There are approximately 17,000 persons registered on the MS National Registry in Australia<sup>6</sup>. As the disease is not notifiable, the actual figure is likely to be higher.

MS is especially devastating as it occurs in early life, is usually progressive and impacts on quality of life (QoL). Although the prognosis varies, most persons with MS (pwMS) with progressive disability live many years after diagnosis - mean total life time care costs per pwMS were estimated at \$2.5 million in 1994<sup>7</sup>.

Jean Charcot (1868) a French neurologist described the hardened, patch-like areas (sclerose en plaques) disseminated throughout the CNS of the affected individuals at autopsy<sup>8</sup>. The disease results in injury to the myelin sheaths, the oligodendrocytes, and to a lesser extent the axons and nerve cells<sup>9-11</sup>. The production of clinical symptoms and signs result from alteration of the conductive properties of the nerve fi-

bres in the CNS, and vary depending on the location of plaques that can occur anywhere within the CNS.

### 1.1.- Immunopathogenesis

The exact pathogenesis of MS is unclear. It is viewed as an autoimmune disorder characterized by discrete areas of CNS inflammation, demyelination and axonal atrophy, which may be detected by histopathology and imaging (MRI), but also includes diffuse pathology in the normal appearing white and grey matter<sup>12</sup>. The immunological basis for MS has been discussed in recent reviews<sup>13-21</sup>.

Evidence supports that this inflammatory autoimmune disorder is mediated by autoreactive T cells directed against components of myelin<sup>13, 14, 18, 19, 21</sup>. Involvement of cellular and humoral immune responses has been reviewed widely in the literature<sup>14, 18, 20-23</sup>. Disruption of the blood brain barrier (BBB) allows T cell infiltration and cytokine release, and damage in the CNS<sup>24</sup>. The auto immune response generated involves several auto-antigens such as myelin basic protein<sup>25</sup>. T cells, astrocytes and glial cells release pro inflammatory cytokines, which cause infiltration of other immune cells. These cytokines are capable of cell lysis and are proinflammatory (such as Interleukin, Interferon gamma, Tumour Necrosis Factor). B cells are activated by cytokines released from T cells and the subsequent antibodies causes demyelination in the CNS. Macrophages derived from the monocyte, astrocytes and microglial cells are anti-

gen-presenting cells<sup>22</sup>. More recently, research has focused on targets that enhance the neuroprotective factors within the brain (nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor) to preserve axons<sup>26</sup>. The chronic MS lesions have hypocellularity, gliosis and axonal loss to a variable degree.

The inflammatory MS response predominates in the early stages of MS. The primary pathogenetic mechanism is thought to be inflammation leading to demyelination and axonal damage. However, alternatives to this theory suggest that inflammation may be secondary to neuronal damage<sup>13, 15</sup>. In relapsing remitting (RR) MS, there is evidence that oligodendrocyte apoptosis may precede inflammation in RRMS, and may be triggered by either viral or glutamate excitotoxicity<sup>16, 17</sup>. Axonal loss (measure of atrophy) likely plays a central role in disease progression and increasing neurologic dysfunction<sup>27</sup>.

One recent review<sup>23</sup> hypothesises about the temporal profile of inflammation. It suggests a diverse spectrum of lesions in MS, and that active tissue destruction occurs on the background of inflammation. In addition the dominant mechanisms of inflammatory tissue injury are diverse between patients, with different phenotypes of focal demyelinating plaques. This is the reason that targeting a single immune mechanism with a treatment is unlikely to benefit all pwMS, at all stages of disease.

The potential and types of distinct immunopathogenesis mechanisms proposed in MS are shown in Box 1 and 2.

Most therapeutic agents used for treating MS are related to their immunomodulatory or immunosuppressive properties. Early treatment with immunomodulatory therapy is recommended after a careful risk – benefit analysis of each individual drug and benefit /harm assessment. The recommended treatments are discussed later in the chapter.

## 1.2.- Epidemiology and risk factors

Almost 90% of MS patients are diagnosed between ages of 16 - 60 years, it can however present in infancy and after age 60 years<sup>29</sup>. The mean age of MS onset is 30 years, however RRMS tends to have an earlier onset (average 25-29 years) and may convert to progressive MS at a mean age of 40-44 years. The mean age of onset of primary progressive (PP) MS is 35 -39 years.

Approximately 2.5 million persons worldwide have MS, 17,000 in Australia, 85,000 in the United Kingdom and 400, 000 in the United States<sup>1, 30</sup>. The world- wide distribution of MS has been divided into three regions: high prevalence (30+ per 100,000 populations), medium prevalence (5-29 per 100,000) and low prevalence (<5 per 100,000 populations)<sup>31</sup>.

### BOX 1 Potential immunopathogenic mechanisms<sup>28</sup>

- Cell mediated attack against CNS antigen.
- Bystander effect of non-specific inflammation on myelin.
- Molecular mimicry by a micro organism.
- Viral attack on oligodendrocytes or myelin.

### BOX 2 Types of distinct immunopathological mechanisms<sup>14</sup>

- Type I - involves activated T cells, macrophage & cytokine mediated multifocal myelin damage.
- Type II - B cells (antibody) & complement mediated damage.
- Type III - diffuse low grade inflammation with loss of myelin associated glycoprotein & apoptosis of oligodendrocytes.
- Type IV - degeneration (non inflammation induced) of oligodendrocytes.

A recent review of prevalence studies demonstrates geographical distribution<sup>30</sup>. Europe shows a high prevalence of  $\geq 30$  per 100,000 populations. Southern Europe had a medium prevalence of 5-29 per 100,000<sup>32</sup>. It is high in Canada and North America, while southern US has a medium prevalence<sup>33</sup>. South-eastern parts of Australia have a high prevalence and the rest has a medium prevalence. New Zealand has a high prevalence, while Asia has a low prevalence. There is also a north-south gradient view (northeast France has high frequency of MS as does northwest in Switzerland)<sup>34</sup>. The spread of MS occurs over time, and is discussed in a recent review<sup>30</sup>. In Europe, the prevalence increased in the entire northern Mediterranean basin between 1980 and 1994.

Women of all races have a greater risk of MS than men, with a relative risk ratio of nearly 3:1. MS is more common in white races of northern European ancestry, and rare in others (Eskimos, African blacks). It has been suggested that an environmental reason exists for the growing predominance of women who have MS (previous studies indicated that there was a male preponderance)<sup>30</sup>. However, the incidence and prevalence becomes more equal in older pwMS and in PPMS<sup>30</sup>.

MS occurs more frequently in temperate climate and in developed, high socioeconomic societies. Migration of persons from an area of high risk to a low risk area before age of 15 years reduces risk. If migrants retained the risk of their birth- place, it would suggest the disease is innate or acquired early in life. If they change their risk upon moving, then a major environmental cause or precipitant is active well after birth. Migrant series support that MS is primarily an environmental disease that is acquired after childhood, and that acquisition requires prolonged or repeated exposure, followed by a latent or incubation period between acquisition and symptom onset.

Kurtzke<sup>30</sup> therefore suggests that MS is a result of a geographically delimited, persistent infectious agent with a long latency and age limited host susceptibility.

Epidemics in isolated populations are compatible with the introduction and spread of an environmental agent. Studies of MS in the Faroe Islands suggest that there is a specific widespread but unidentified infection called the primary MS affection (PMSA), which is transmitted from person to person. Some of the persons exposed will develop clinical neurological MS years later. This is not transmissible. A prolonged exposure is needed to acquire PMSA - acquisition follows first adequate exposure. Susceptibility to PMSA is limited to approximately age 11 to 45 years at the start of the exposure<sup>30</sup>.

MS has a latitudinal discrepancy and occurs more frequently in temperate regions away from the equator. The association with latitude may be protective possibly due to an effect of ultra violet radiation or vitamin D. Higher sun exposure during childhood and adolescence has been associated with reduced risk of MS<sup>35</sup>. One study reported the relative risk of developing MS was significantly reduced for women taking  $\geq 400$  IU/day of vitamin D<sup>36</sup>.

Smoking increases MS risk<sup>37</sup>. Persons with MS are also more likely to have autoimmune disorders such as diabetes mellitus, inflammatory bowel disease and autoimmune thyroid disease<sup>38-40</sup>. There is currently no evidence linking MS with any vaccine including hepatitis B<sup>41, 42</sup> and tetanus immunization<sup>43</sup>. Evidence supports the safety of vaccination in pwMS<sup>44</sup>. There is no evidence supporting viral infections such as Hepatitis B and Epstein Barr Virus (EBV)<sup>45</sup> as a cause of MS.

Family risk is around 10 times more than that of the general population and there is increased risk associated with human leukocyte antigens and racial backgrounds<sup>46</sup>. There is a 20 to 39% concordance between identical twins for the development of MS, and 3 – 5% between dizygotic twin pairs and other siblings<sup>47</sup>. A maternal parent of origin effect for MS occurrence has been demonstrated<sup>48</sup>. The potential causes include genetic origin from mitochondrial genes, an epigenetic origin from imprinted genes<sup>49</sup> or environmental origin from intrauterine or perinatal factors<sup>50</sup>.

### 1.3.- Progression of MS

The type, severity and location of MS influences the rate of progression of MS and it is usually associated with progressive disability and cognitive dysfunction. The effect of relapses on development of disability in ambulatory MS patients shows that each attack of MS carries a 42% chance of adding re-

### BOX 3

### Types of MS<sup>52</sup>

- Relapsing remitting MS (RRMS) occurs in 80% of MS cases at onset. It is characterized by relapses, which evolve over days to weeks, with full recovery or with sequelae and residual deficit upon recovery. Between attacks the patient is neurologically and symptomatically stable.
- Secondary progressive MS (SPMS) may begin as RRMS but at some point the attack rate reduces and the course shows steady deterioration in function unrelated to acute attacks.
- Primary progressive MS (PPMS) accounts for 10% of cases at disease onset and is characterized by steady decline in function from the beginning without acute attacks. These patients have a more even sex distribution, tend to have later age of onset and may have a worse prognosis for ultimate disability compared with those with RRMS.
- Progressive relapsing MS (PRMS) (<5%) also begins with a progressive course although these patients also experience occasional attacks.

sidual impairment and that the mean is an additional 0.3 EDSS (expanded disability status scale) score per attack<sup>51</sup>. Residual deficits that persist past 3 months usually do not resolve.

Disease progression is characterized by recurrent relapses and remissions. The natural course of MS is variable, symptoms may worsen, appear or disappear or remain unchanged for extended periods. Despite this variability, it is possible to recognize broad categories of disease according to the differing temporal course of their illness. The four different clinical courses of MS have been defined<sup>52</sup> in Box 3.

A benign type of MS occurs in 10-25% of persons with RRMS with infrequent mild attacks, with primary sensory symptoms and little or no long-term disability. The clinical course evolves from RRMS to SPMS<sup>53</sup>. As the patient transitions into SPMS the opportunity to treat early is diminished<sup>54</sup>. A study<sup>55</sup> showed that at 9 years from onset of MS, of the 85% with RRMS pattern at onset, only half continue to have relapses. Those with onset of MS after age 40 years will show progressive course in 60% of patients. Malignant MS refers to a rapid progressive course, leading to significant disability and death in a relatively short time.

### 1.4.- Prognosis

A recent review outlines the variable progression of disability in MS<sup>53</sup>.

Earlier age of onset of MS was considered to have a better prognosis than onset at older age<sup>55</sup>, but this has been challenged in recent reports<sup>56</sup>. Persons with progressive forms of MS have a worse prognosis compared with relapsing type of MS<sup>57</sup>. Over time, most persons with relapsing MS will eventually enter a progressive phase<sup>55, 58</sup>, where neurological disabil-

McDonald criteria for MS		
Clinical (Attacks)	Objective lesions	Additional requirements to make a diagnosis
Two or more	Two or more	None
Two or more	One	Dissemination in space by MRI or positive CSF and $\geq 2$ MRI lesions consistent with MS or further attack involving different size.
One	Two or more	Dissemination in time by MRI or second clinical attack.
One (monosymptomatic)	One	Dissemination in space by MRI or positive CSF and $\geq 2$ MRI lesions consistent with MS and Dissemination in time by MRI or second clinical attack.
None (progression from onset)	One	Positive CSF and Dissemination in space by MRI evidence of nine or more T2 brain > 2 cord lesions or 4-8 brain and 1 cord lesion Positive VEP with 4-8 MRI lesions or Positive VEP with fewer than 4 brain lesions plus 1 cord lesion Dissemination in time by MRI or continued progression for 1 year.

MR: Magnetic resonance imaging. CSF: cerebrospinal fluid. VEP: visual evoked response.

Adapted from: McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for MS, *Ann Neurol* 2001;50:121-127.

ity will gradually worsen regardless of presence or absence of super imposed attacks. One longitudinal study<sup>56</sup> (2319 MS patients) used prospective assignment of disability scores in 95% of patients and the reported time for disease onset to EDSS of 6 (patient needs cane for walking) was slow (28 years). Although men showed quicker progression of MS from onset compared with women, they required a cane at a similar age (59 versus 60 years). Male gender was not associated with a worse outcome after other factors were controlled.

The type of symptoms at onset of MS (motor, sensory, cerebellar, optic neuritis), do not predict disease progression after controlling for other factors<sup>56, 59</sup>. However one systematic review<sup>59</sup> reported that bladder and bowel symptoms at onset were associated with a poor prognosis. In addition, in persons with RRMS, predictors of longer-term disability include incomplete recovery from the first attack, a short interval between first and second attack and early accumulation of disability<sup>59</sup>. Persons with multiple symptom onset compared with mono-symptomatic onset of MS are associated with a shorter time to the development of progressive disease<sup>58</sup>.

The lesion load in serial MRIs suggests that development of lesions in the early years may have an important influence on long-term disability. The lesion volume and change in volume during the first 5 years correlates strongly with disability scores at 14 years, compared with volumes at earlier or later times<sup>60</sup>. There is little correlation between cranial MRI activity and the degree of clinical disability.

Some patients may function well despite large burden of disease detected by MRI, while others with a smaller number of lesions may be very disabled. The amount of ongoing MRI activity exceeds the observed clinical activity by a factor of 2 to 10<sup>12</sup>.

Pregnancy has no adverse effect on MS, and MS has no negative effect on the fetus or the course of pregnancy. There is no increased number of stillbirths, ectopic pregnancies or spontaneous abortions<sup>61</sup>. Lastly stress has been implicated with MS exacerbations<sup>62</sup>; however there is no absolute evidence of causal association.

## 2.- Diagnosis

The diagnosis of MS is largely clinical; see Table I<sup>63</sup>. The use of MRI has aided diagnosis and studies using gadolinium enhancement indicate that disease may be active even when functional status and neurological signs are stable<sup>64</sup>.

Visual evoked potentials (VEP), brain stem auditory evoked potentials (BAEP) and somatosensory evoked potentials (SSEP) can demonstrate altered nerve conduction in visual, auditory and sensory pathways not apparent on neurological examination<sup>29, 65</sup>. CSF studies are not routine but may show elevated gamma globulin levels<sup>66</sup>.

In 2005, revised McDonald criteria for diagnosis of PPMS included: 1) presence of progression from the onset and 2) one year of disease progression (determined retrospectively or prospectively). In addition two of the following three criteria must be

0	Normal neurological examination.
1	No disability, minimal signs (Babinski, minimal finger to nose ataxia, diminished vibration sense).
2	Minimal disability; slight weakness or stiffness, mild disturbance of gait, or mild visuomotor disturbance.
3	Moderate disability; monoparesis, mild hemiparesis, moderate ataxia, disturbing sensory loss, or prominent urinary or eye symptoms, or combinations of lesser dysfunctions.
4	Relatively severe disability; not preventing ability to work or carry on normal activities of living, excluding sexual function. This includes the ability to be up and about 12 hours a day.
5	Disability severe enough to preclude working with maximal motor function, walking unaided up to several blocks.
6	Assistance (canes, crutches, braces) required for walking.
7	Restricted to wheelchair, able to wheel self and enter and leave chair alone.
8	Restricted to bed but with effective use of arms.
9	Totally helpless bed bound patient.
10	Death from MS.

Adapted from Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1961;11:688.

present: 1) positive brain MRI (9 T2 lesions or  $\geq 4$  T2 lesions with positive VEP), 2) positive spinal cord MRI (2 focal T2 lesions), 3) positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal IgG bands or increased IgG index, or both)<sup>67</sup>.

### 3.- Measurement tools

A range of outcome measurement tools are used in MS, such as the Functional Independence Measure (FIM)<sup>68</sup>, the Barthel Index (BI)<sup>69</sup>, Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS)<sup>70</sup> and many others (Appendix A1).

A commonly used outcome scale to rate the neurological status of MS patients is the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)<sup>71</sup>. It is a 10-point scale divided into half steps (0, 1, 1.5 etc. with 0= normal, 10= death due to MS). Patients with EDSS score of 3 have minimal disability, at 6 require a gait aid to ambulate and at 7 are wheelchair bound. The scoring for the EDSS is shown in Table II.

### 4.- Symptoms in MS

The common symptoms and signs of MS are listed in Table III<sup>29</sup>. The wide spread distribution of plaques in the CNS lead to a wide range of symptoms which may develop quickly, within hours or slowly over weeks.

### 5.- Psychosocial considerations

There are a number of psychosocial considerations that influence the impact of MS in pwMS and their families. The unpredictability of course and

**Table III** Summary of common signs and symptoms (adapted from<sup>29</sup>)

Motor symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Weakness.</li> <li>- Spasticity and reflex symptoms.</li> <li>- Fatigue.</li> <li>- Gait disturbance.</li> <li>- Contractures.</li> </ul>
Cerebellar and bulbar symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intention tremor.</li> <li>- Nystagmus.</li> <li>- 'Scanning' speech.</li> <li>- Swallowing/respiratory difficulties.</li> </ul>
Sensory symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paresthesia/dysesthesia.</li> <li>- Numbness.</li> <li>- Pain.</li> <li>- Allodynia.</li> <li>- Paroxysmal symptoms.</li> </ul>
Visual symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blurred/double vision.</li> <li>- Reduced acuity.</li> <li>- Scotoma.</li> <li>- Ocular pain.</li> </ul>
Bladder/bowel symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequency/urgency.</li> <li>- Incontinence.</li> <li>- Urinary retention.</li> <li>- Constipation/ diarrhoea.</li> </ul>
Sexual symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreased libido.</li> <li>- Impotence.</li> <li>- Decreased genital sensation.</li> <li>- Diminished genital lubrication.</li> </ul>
Cognitive and emotional symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depression.</li> <li>- Anxiety.</li> <li>- Mood and lability.</li> <li>- Impaired judgment.</li> <li>- Reduced memory retrieval.</li> <li>- Decreased planning and organization.</li> <li>- Decreased attention and concentration.</li> <li>- Dysphasia.</li> </ul>

symptoms of MS, and the accompanying sense of loss of control leads to uncertainty, depression, anxiety and difficulty planning the future. Further covert symptoms such as fatigue and double vision are disabling, but not visible to others. Many pwMS may feel discriminated against and misunderstood by family, friends and workplace. There is a profound sense of vulnerability, loss of control and grieving process that underlies the coping process<sup>29</sup>.

## □ 6.- Medical management

### 6.1.- Disease modifying agents

Treatment for MS has changed since the advent of the MRI and the immune modulating treatments. Making decisions to place pwMS on disease modifying therapy (DMA) is important and often a difficult process. It must take into account evidence of efficacy, side effects and considerations affecting the individual patient. The evidence base for using a number of DMAs has been discussed in recent reviews<sup>72, 73</sup>, and is beyond the scope of this chapter.

The objectives of acute treatment are to improve control of MS, repair myelin and slow disease progression. The immune modifying treatments (IMTs) include: Interferon beta (INFb) Ib (administered second daily, subcutaneously), Interferon beta Ia (administered weekly, intramuscular) and Interferon beta Ia (administered 3/week, subcutaneously), and Glatiramer acetate (administered daily, subcutaneously). Mitoxantrone (administered 4 times / year by IV infusion) and Natalizumab, a monoclonal antibody (given by IV infusion every 4 weeks) have also been approved to delay accumulation of physical disability and reduce frequency of relapses in persons with relapsing MS.

Table IV shows the indications of Disease Modifying Drugs and Table V their common side effects<sup>29</sup>.

Early commencement of IMT in RRMS modifies the course and has favourable outcomes compared with delaying treatment<sup>73-75</sup>. IMTs initiated after the first attack of MS will prolong time till next episode and 'clinical definite MS' and reduce MRI lesions<sup>76, 77</sup>. The new McDonald criteria<sup>63</sup> incorporate tests and MRI findings to allow early diagnosis and treatment for MS.

Drug	Treatment
Interferon beta 1a (IM)	All relapsing forms of MS and for a single clinical episode if MRI features consistent with MS are also present.
Interferon beta 1b (SC)	All relapsing forms of MS.
Glatiramer acetate	Relapsing/remitting MS.
Interferon beta 1a (IM)	All relapsing forms of MS.
Mitoxantrone	Worsening relapsing/remitting MS and for progressive relapsing or secondary progressive MS.
Natalizumab	Monotherapy for relapsing MS; recommended for patients who have had an inadequate response to, or are suitable to tolerate alternative MS therapies.

Adapted from: *Comparing the disease-modifying drugs*, Washington, 2005, National Multiple Sclerosis Society (Society NMS, 2005).

Drug	Adverse reactions
Interferon beta 1a (IM)	Flu like symptoms. Less common: depression, mild anemia, elevated liver enzymes, allergic reactions, and heart problems.
Interferon beta 1b (SC)	Flu like symptoms, injection site reactions. Less common: allergic reactions, depression, elevated liver enzyme levels, low white blood cell count.
Glatiramer acetate	Injection site reactions. Less common: vasodilation, chest pain.
Interferon beta 1a (IM)	Flu like symptoms, injection site reactions. Less common: liver abnormalities, depression, allergic reactions, low red or white blood cell counts.
Natalizumab	Potential increased risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), infusion reactions, rash, headache, fatigue, joint and limb pain, abdominal discomfort and diarrhoea.

Adapted from: *Comparing the disease-modifying drugs*, Washington DC, 2005. National Multiple Sclerosis Society (Society NMS, 2005).

The inflammatory MS response predominates in the early stages of MS.

Persons with RRMS are therefore likely to benefit from anti-inflammatory effect of IMTs, with reduced attacks and delayed disease progression. The degenerative phase predominates in the later SPMS stage<sup>74</sup>, and IMTs are unlikely to delay progression of disability in these persons, as they no longer have acute attacks. Early treatment with IMTs is therefore recommended<sup>78, 79</sup> as they may reduce number of CNS cells damaged in the first instance, which may help prevent the apoptosis and degeneration seen later on.

A detailed description of these treatments is beyond the scope of this review.

Table VI and VII list the mechanisms of action of Interferon Beta and Glatiramer acetate (GA).

Olek<sup>53</sup> summarized neutralizing antibodies (Nabs) in MS. All interferons can stimulate production of NAbs, which can reduce their bioavailability<sup>81</sup> and limit the efficacy of INFb as measured clinically (relapses), or through imaging (MRI) or the progression of MS<sup>82, 83</sup>. Antibody formation is highest with INFb (about 31%) over 18 months; 15% with betaferon 1a (subcutaneous) and lowest (2%) with betaferon 1a (intramuscular)<sup>84</sup>. Those who did not develop NAbs over 24 months are unlikely to be NAb positive. Reversion to NAb negative status can occur over years and is more likely with betaferon 1b treatment<sup>85</sup>. Further studies with INFb with positive NAb status are needed prior to recommending NAb screening for all patients receiving interferon treatment.

Appendix B1 and B2 show the summary guidelines and recommendations for IMTs (INF-b, GA) in MS, endorsed by the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (AAN), and the MS Council for Clinical Practice Guidelines<sup>72</sup>.

Natalizumab is a recombinant monoclonal antibody directed against alpha 4 integrins, which is expressed on the surface of inflammatory lymphocytes and monocytes and plays a critical role in their adhesion to the endothelium<sup>86</sup>. Treatment of MS with Natalizumab was associated with fewer MRI enhancing<sup>28</sup> lesions, decreased migratory capacity of immune cells and decreased lymphocyte counts in the CSF<sup>87, 88</sup>. A recent review<sup>53</sup> reported two patients treated with Natalizumab developed progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), which led to the suspension of Natalizumab. In 2006 the suspension was lifted after safety evaluation by the manufacturer found no additional cases of PML<sup>89</sup>. Since its reintroduction Natalizumab has a risk management program and registry<sup>90</sup>.

**Table VI Mechanism of action of interferon beta<sup>74</sup>**

- Reduction of proinflammatory cytokines such as interferon gamma.
- Increased secretion of anti inflammatory cytokines such as interleukin 10.
- Increased suppressive T cell activity with inhibition of lymphocyte proliferation.
- Down regulation of antigen presentation needed to activate lymphocytes.
- Inhibition of lymphocytes trafficking through the blood brain barrier to the CNS.

**Table VII Mechanism of action of glatiramer acetate<sup>80</sup>**

- GA binds to MHC complex class II molecules & creates competition with myelin basic protein, which promotes transformation of Th1 lymphocytes (producer of proinflammatory cytokines) to Th2 lymphocytes (producer of antiinflammatory cytokines) in the peripheral blood.
- GA specific cell also promote expression interleukin 10, transforming growth factor B and brain derived neurotropic factor.

## 6.2.- Immune suppressive agents

Mitoxantrone is used for treating both RRMS and progressive MS. It is a cytotoxic agent with a dual effect on nucleic acids. It induces DNA strand breakage, interferes with RNA, and inhibits topoisomerase II, which repairs DNA damage. Mitoxantrone inhibits activity of T cells, B cells and macrophages<sup>91</sup>. The AAN guidelines recommend use of this drug for rapidly advancing disease where other therapies have failed given its limited clinical benefits<sup>72</sup>. The potential cardiotoxicity with Mitoxantrone treatment requires careful monitoring.

Other immune suppressive agents such as methotrexate, cyclophosphamide and azathioprine have also been used for progressive MS. Appendix B3 includes the AAN guideline recommendations for Immunosuppressive agents for MS<sup>78</sup>.

## 6.3.- Treatment of acute relapses

Acute relapses are treated with high dose intravenous corticosteroids such as methyl prednisolone over a 3-5 day period followed by a tapered course. Natural improvement of acute exacerbation occurs within 4 -12 weeks. Optic neuritis is treated with IV methyl prednisolone based on results of Optic Neuritis Treatment Trial<sup>92</sup>. The long-term side effects (osteoporosis, hypertension, muscle wasting, cataracts) are not generally associated with short-term use. Nevertheless, blurred vision, altered mood, and frequent urination have been reported<sup>93</sup>.

Appendix B4 shows the AAN guideline recommendations for Glucocorticoids in MS<sup>78</sup>.

Plasmapheresis and intravenous gamma globulin have been used for severe, rapidly progressive, refractory MS<sup>94,96</sup>.

## 7.- Neurological rehabilitation

### 7.1.- Neuroplasticity and rehabilitation

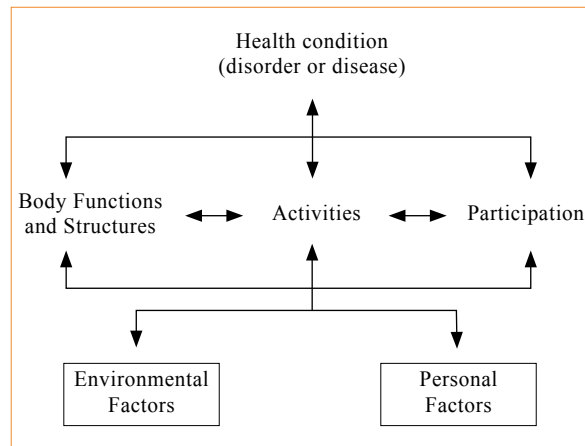
Rehabilitation strategies encompass the natural mechanisms of recovery from CNS insult, as well as interventions to preserve and promote brain and spinal cord recovery and function. These aim to contain the initial injury and promote healing, and adaptation in the post-acute period. Neuronal plasticity is the potential of the CNS to reorganize in structure and function. These include the normal differentiation and specialization that takes place in the human brain as it matures throughout life, the changes evoked by the effects of environmental exposure and experience (learning) or environmental deprivation and the response of the CNS to lesion or other injury<sup>97</sup>.

Many rehabilitation therapies attempt to restore function by influencing neuroplastic changes within the brain (such as unmasking and functional reorganization). For example, skilled motor behaviours in rehabilitation can call in mechanisms that repair, protect, rewire or reactivate neurons. Specific techniques may prevent synaptic degeneration and allow reorganization for functional adaptation to occur<sup>98, 99</sup>.

### 7.2.- Definition and model of rehabilitation

Rehabilitation may be defined as a problem-solving educational process aimed at reducing disability and participation experienced by someone as a result of disease or injury<sup>100</sup>. Although it is sometimes effective in reducing impairment, its principal focus is on reducing symptoms and limitations at the level of activity and participation, through holistic interventions, which include personal and environmental factors<sup>101</sup>. The rehabilitation perspective is much broader than the 'medical' perspective, and emphasizes the understanding that a person's health and functioning is associated with a condition or disease, and not merely a consequence of it. The rehabilitation model works well with the World Health Organization's (WHO) proposed 'International Classification of Functioning, Health and Disability' (ICF)<sup>102</sup>, endorsed by 51 countries in 2001, including Australia.

The ICF model is multifaceted and has many perspectives. It includes the physicians' view of management of complex and interacting symptoms in



**Figure 1** The Interactions between the components of the ICF<sup>102</sup>.

MS, and the therapists' views in terms of managing change in functional status in activities of everyday living but importantly it also includes the perspective of the pwMS, or the 'insider' who may have a somewhat different 'lived experience' - which is global and personal.

The aim of the ICF classification system is to provide a unified standard language and framework for the description of health and health related states. The domains in the ICF are health domains and health related domains. A domain is 'a practical and meaningful set of related physiological functions, anatomical structures, actions, tasks, or areas of life'<sup>102</sup>. These domains are described from the perspective of the body, the individual and the society in two basic lists: 1) Body Functions and Structures; and the 2) Activities and Participation. These terms replace the previously used terms 'impairments' and 'handicap'. The ICF groups domains for a person with a health condition such as MS (eg, what a person with MS can do or does do).

'Functioning' is an umbrella term encompassing all body functions, activities and participation; similarly 'Disability' includes impairments, activity limitations or restriction in participation. The environmental factors that interact with all these constructs (physical, social and attitudinal environment in which people live and conduct their lives) are included in the ICF. In addition ICF also includes personal factors that are intrinsic influences (self-efficacy, positive adaptation). ICF model allows records of useful profiles of a person's functioning, disability and health in various domains<sup>102</sup> (Figure 1).

DRA. ANA M<sup>a</sup> ALONSO TORRES

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Clínica

### ► Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis

Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T.  
*Archives of Neurology* January 2009; 66 (1): 54-59.

Se pretende determinar hasta qué punto la diferencia en la evolución de la esclerosis múltiple de inicio pediátrico o en adultos depende del número de brotes que aparecen. Se realiza seguimiento durante un año a 110 pacientes adultos y 21 pediátricos con menos de un año de duración de la enfermedad. La tasa anual de brotes en los pacientes pediátricos fue significativamente superior que en los adultos, con una ratio de 2,81. Estos hallazgos sugieren que la esclerosis múltiple de inicio pediátrico tiene un perfil más inflamatorio que en adultos.

### ► The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses

Mowry EM, Deen S, Malikova I, Pelletier J, Bacchetti P, Waubant E.  
*Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* April 2009; 80 (4): 400-403.

En la esclerosis múltiple recurrente remitente los episodios de desmielinización pueden afectar a muchas localizaciones en el sistema nervioso central. En este trabajo se analiza si la localización del primer episodio puede predecir la de los siguientes en la EM precoz. Se encuentra que si el primer episodio es en médula espinal o en nervio óptico, el segundo tiene más probabilidad de volver a ser en estos territorios. Si los dos primeros episodios afectan a la misma zona, lo más probable es que el tercero también lo haga. Los pacientes con EM muestran tendencia a tener brotes de forma localizada, quedando pendiente determinar qué procesos genéticos o biológicos pueden causar esto.

## Diagnóstico

### ► Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis

Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, Song SK, Cross AH.  
*Neurology* March 2009; 72 (12): 1077-1082.

La neuromielitis óptica se asocia con lesiones destructivas inflamatorias, que provocan necrosis

y daño axonal. La discapacidad en la esclerosis múltiple es debida a una combinación de desmielinización y un grado variable de afectación axonal. La tomografía de coherencia óptica, al medir el espesor de la capa axonal de la retina, es un marcador de daño axonal que puede ayudarnos a distinguir entre estos dos procesos. Se incluyen 22 sujetos con neuromielitis óptica (17 con historia de neuritis óptica) y 47 con esclerosis múltiple, todos ellos con historia de neuritis óptica al menos 6 meses antes del estudio. La neuritis óptica dentro de la neuromielitis óptica se asoció con un menor espesor global de la capa nerviosa de la retina respecto a la neuritis óptica de la esclerosis múltiple. Esto sugiere que la neuromielitis óptica produce un daño axonal más amplio en los nervios ópticos afectados, siendo la tomografía de coherencia óptica una herramienta que puede ayudarnos a distinguir entre estas dos causas de neuritis óptica.

### ► Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis

Neema M, Arora A, Healy BC, Guss ZD, Brass SD, Duan Y, Buckle GJ, Glanz BI, Stazzone L, Khoury SJ, Weiner HL, Guttmann CR, Bakshi, R.  
*Journal of Neuroimaging* January 2009; 19 (1): 3-8.

Hasta el momento, la asociación encontrada entre las lesiones en RMN convencional y la progresión clínica en la esclerosis múltiple es poco consistente. La evaluación de la sustancia gris puede ayudar a mejorar la correlación clínico-radiológica. En este trabajo se pretende determinar la capacidad para determinar la progresión clínica mediante valoración de la carga lesional y la atrofia con RMN convencional y con mediciones específicas en sustancia gris. Se realiza un estudio longitudinal a cuatro años en 97 pacientes, valorando la intensidad de señal en T2 en ganglios basales y tálamo, el volumen lesional total en T2 y la atrofia cerebral global. Las variables que se asociaron de forma significativa con la progresión clínica fueron una menor intensidad en T2 del caudado en la valoración basal y una disminución de la intensidad en T2 del putamen y el tálamo a lo largo del estudio. Se concluye que la hipointensidad en T2 de la sustancia gris, sugestiva de acúmulo excesivo de hierro, se asocia con la progresión de la discapacidad. La valoración de la sustancia gris mediante RMN puede ser útil para detectar aspectos neurodegenerativos de la enfermedad, con importante implicación en la discapacidad.

► **Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children**

Callen DA, Shroff MM, Branson H, Li D, Lotze T, Stephens D, Banwell BL.  
*Neurology* March 2009; 72 (11): 968-973.

La encefalomyelitis aguda diseminada es un trastorno desmielinizante típicamente monofásico. A pesar de esto, una presentación clínica compatible con una EAD puede ser el primer episodio de una esclerosis múltiple, especialmente en niños. Los criterios radiológicos para diferenciar entre estos dos cuadros están todavía pendientes de establecer. Se realiza una revisión retrospectiva de las RMN iniciales de 28 niños diagnosticados posteriormente de EM y 20 diagnosticados de EAD. El número total de lesiones no fue diferente en los dos procesos, pero las lesiones periventriculares fueron mayores en los niños con EM. Combinando un análisis cualitativo y cuantitativo se llega a los siguientes criterios para distinguir el primer episodio de EM de una EAD, teniendo que cumplir dos de los siguientes: 1) ausencia de patrón difuso bilateral; 2) presencia de agujeros negros; 3) presencia de dos o más lesiones periventriculares. Empleando estos criterios los pacientes con un primer episodio de esclerosis múltiple pueden distinguirse con un 81% de sensibilidad y un 95% de especificidad.

► **Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: a 2-year longitudinal MR study**

Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Barachino L, Romualdi C, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M.  
*Neurology* April 2009; 72 (15): 1330-1336.

En la esclerosis múltiple primaria progresiva existe una gran diferencia entre la escasa cantidad de lesiones en sustancia blanca y la importante discapacidad existente. En los pacientes con formas recurrentes, la tecnología de RMN con secuencias de recuperación de doble-inversión ha mejorado la sensibilidad para detectar lesiones corticales. Se lleva a cabo un estudio longitudinal a dos años para evaluar la frecuencia, extensión y tasa de formación de lesiones corticales en la EM primaria progresiva, y su relación con el volumen lesional en T2, la atrofia de sustancia gris y la discapacidad. Se realizan RMN basales y tras dos años a 48 pacientes con EMPP. En la evaluación basal un 81,2% de los pacientes presentan lesiones corticales, estando su número y volumen relacionado significativamente con las lesiones en T2, la atrofia de sustancia gris, la duración de la enfermedad

y la EDSS, así como con el aumento de la atrofia y la discapacidad durante el seguimiento. Tras un análisis multivariante, el volumen basal de lesiones corticales es un predictor independiente del porcentaje de variación del volumen de sustancia gris y del acúmulo de discapacidad durante los dos años siguientes. En la EMPP, las lesiones corticales son un hallazgo muy frecuente, que se asocia con la atrofia cortical y la discapacidad, y es capaz de predecir sus cambios en el tiempo.

## Tratamiento

► **GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study**

Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, Lublin F, Khan O, Bormann NM, Yang M, Panzara MA, Sandrock AW, GLANCE Investigators.  
*Neurology* March 2009; 72 (9): 806-812.

Se presentan los datos de un estudio para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con natalizumab añadido al acetato de glatirámero en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente. Se trata de un estudio fase II, randomizado, doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyen pacientes que habían estado al menos un año en tratamiento con acetato de glatirámero, con al menos un brote en ese tiempo. Los pacientes recibieron natalizumab 300 mg IV o placebo una vez cada 4 semanas junto con el acetato de glatirámero diario durante 20 semanas. La incidencia de infecciones y reacciones con la infusión fue similar en ambos grupos. No aparecieron reacciones de hipersensibilidad. Sólo ocurrió un efecto adverso, en el grupo de tratamiento combinado, no relacionado (cirugía electiva de cadera). La terapia combinada resultó en un menor número de lesiones nuevas con captación de contraste e hiperintensas en T2. La terapia de combinación con natalizumab y acetato de glatirámero resulta seguro y bien tolerado a los seis meses de tratamiento.

► **Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy**

Stuve O, Cravens PD, Frohman EM, Phillips JT, Remington GM, Von Geldern G, Cepok S, Singh MP, Cohen Tervaert JW, De Baets M, MacManus D, Miller DH, Radu EW, Cameron EM, Monson NL, Zhang S, Kim R, Hemmer B, Racke MK.  
*Neurology* February 2009; 72 (5): 396-401.

En este estudio se analiza la evolución durante un seguimiento de 14 meses, tras suspender el tratamiento con natalizumab, de un subgrupo de pa-

cientes que lo recibieron en dos ensayos fase III. Se monitorizaron la tasa anual de brotes, la progresión de la discapacidad, marcadores de RMN, marcadores de inmunidad humoral y celular en LCR y suero, y efectos adversos del fármaco. La mayoría de los pacientes permanecieron estables en todos los parámetros analizados, salvo el recuento y la fórmula leucocitaria, que a los 14 meses había vuelto a la normalidad. No aparecieron complicaciones infecciosas. En este estudio de seguimiento a 14 meses de pacientes tras discontinuar natalizumab no se observa ningún indicio de efecto rebote a nivel clínico, radiográfico o inmunológico.

► **Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study**

O'Connor P, Comi G, Montalban X, Antel J, Radue EW, de Vera A, Pohlmann H, Kappos L; FTY720 D2201 Study Group.  
*Neurology* January 2009; 72 (1): 73-79.

En este artículo se resumen los resultados de una extensión de 24 meses de un ensayo fase II determinado la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento vía oral con fingolimod en la esclerosis múltiple recurrente-remitente. En la fase principal del estudio, 281 pacientes recibieron placebo o fingolimod a dosis de 1,25 o 5 mg al día durante 6 meses. En la siguiente fase, los pacientes en placebo fueron re-randomizados a una de las dos dosis. Los pacientes con la dosis de 5 mg fueron reasignados a la de 1,25 entre el mes 15 y el 24. De los pacientes que entraron en el estudio principal, 250 entraron en la extensión, y 189 completaron 24 meses de tratamiento. En la fase doble ciego los pacientes en tratamiento habían mostrado una reducción significativa respecto a placebo en las lesiones con realce de gadolinio y en la tasa de brotes. En la fase de extensión, los pacientes que habían recibido placebo mostraron una clara reducción en la tasa de brotes y las lesiones captantes, mientras que los pacientes que habían recibido tratamiento mantuvieron sus datos. Tras 24 meses de seguimiento entre el 79 y 91% de los pacientes estaban libres de lesiones captantes y más del 77% estaban libres de brotes. El tratamiento fue bien tolerado, en los meses de seguimiento no aparecieron nuevos efectos adversos respecto a la anterior fase. Se concluye que el tratamiento oral diario con fingolimod durante más de dos años ha resultado

bien tolerado y se ha asociado a una menor tasa de brotes y actividad en RMN.

► **Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis**

Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gärtner J.  
*Archives of Neurology* December 2008; 65 (12): 1655-1658.

El tratamiento con natalizumab ha sido aprobado para la esclerosis múltiple recurrente-remitente en adultos. En este trabajo se analiza la seguridad, eficacia y tolerabilidad del tratamiento en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple. Se administró el tratamiento a tres pacientes con falta de eficacia de otras terapias inmunomoduladoras, o con efectos adversos intolerables, en dosis de 3 a 5 mg/kg cada cuatro semanas. Tras 24, 16 y 15 meses de tratamiento, ninguno de los pacientes habían presentado nuevos brotes. Todos encontraron mejoría en su calidad de vida. En las RMN de seguimiento no aparecieron nuevas lesiones en T2 ni con captación de contraste. Con la dosis ajustada al peso corporal no aparecieron efectos adversos. En estos tres pacientes, el tratamiento con natalizumab fue eficaz y bien tolerado, lo que lo sitúa como un prometedor tratamiento de segunda línea en la esclerosis múltiple pediátrica.

► **Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial**

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR, Fampridine MS-F203 Investigators.  
*Lancet* February 2009; 373 (9665): 732-738.

Estudios clínicos sugieren que la fampridina (4-aminopiridina) mejora la funcionalidad motora en pacientes con esclerosis múltiple. Este estudio fase III evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento oral con fampridina en pacientes con dificultades para caminar debidas a la esclerosis múltiple. Se randomizan 301 pacientes para recibir durante 14 semanas 10 mg de fampridina dos veces al día, o placebo. En los pacientes del grupo con tratamiento se encontró una mejoría en la capacidad para caminar, asociado a una disminución de la valoración subjetiva del paciente de su dificultad para caminar.

## MAYO

### ■> 77th AANS Annual Meeting

Ciudad: San Diego (USA).

Fecha: 2-6 mayo 2009.

Más información: [www.aans.org](http://www.aans.org)

### ■> Cursos Magistrales, Premiados Cátedra Santiago Grisolia 2009

Ciudad: Valencia (España).

Fecha: 4-6 mayo 2009.

Más información: [www.sen.es/pdf/2009/grisolia\\_2009.pdf](http://www.sen.es/pdf/2009/grisolia_2009.pdf)

### ■> 6th Baltic Congress of Neurology

Ciudad: Vilnius (Lituania).

Fecha: 13-16 mayo 2009.

Más información: [www.balcone2009.com](http://www.balcone2009.com)

### ■> XI Curso para Residentes: "Enfermedades desmielinizantes".

Grupo de Estudio de Enfermedades

Desmielinizantes de la SEN

Ciudad: San Sebastian (España).

Fecha: 21-22 mayo 2009.

Más información: [www.sen.es/pdf/2009/desmieliniz\\_mir09\\_programa.pdf](http://www.sen.es/pdf/2009/desmieliniz_mir09_programa.pdf)

### ■> Neurología al Día

Ciudad: Barcelona/Madrid (España).

Fecha: 22-29 mayo 2009.

Más información: [www.lubeck99.com/NAD09/Index.htm](http://www.lubeck99.com/NAD09/Index.htm)

### ■> European Stroke Conference (ESC)

Ciudad: Estocolmo (Suecia).

Fecha: 26-29 mayo 2009.

Más información: [www.eurostroke.eu](http://www.eurostroke.eu)

### ■> XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Ciudad: Pamplona (España).

Fecha: 27-29 mayo 2009.

Más información: [www.searteriosclerosis.org/web/contenidos/secciones/90/xxii-congreso-nacional-pamplona-2009](http://www.searteriosclerosis.org/web/contenidos/secciones/90/xxii-congreso-nacional-pamplona-2009)

### ■> XXXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica

Ciudad: Bilbao (España)

Fecha: 28-29 mayo 2009.

Más información: [www.suportserveis.es/cgi-bin/veu-congresCas.asp?id=204](http://www.suportserveis.es/cgi-bin/veu-congresCas.asp?id=204)

### ■> 19th Alzheimer Europe Conference

Ciudad: Bruselas (Bélgica).

Fecha: 28-30 mayo 2009.

Más información: [www.alzheimer-europe.org](http://www.alzheimer-europe.org)

### ■> I Curso Internacional en Medicina del Dolor

Ciudad: Granada (España).

Fecha: 28-31 mayo 2009.

Más información: [www.icpm.net/](http://www.icpm.net/)

## JUNIO

### ■> XXIV Congreso de la Asociación Española de Neuropsiquiatría

Ciudad: Cádiz (España).

Fecha: 3-6 junio 2009.

Más información: [www.24congresoan.com](http://www.24congresoan.com)

### ■> 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

Ciudad: París (Francia).

Fecha: 7-11 junio 2009.

Más información: [www.movementdisorders.org/congress/congress09](http://www.movementdisorders.org/congress/congress09)

### ■> 5th Kuopio Alzheimer Symposium

Ciudad: Kuopio (Finlandia).

Fecha: 11-13 junio 2009.

Más información: [www.uku.fi/alz2009](http://www.uku.fi/alz2009)

### ■> Neural Plasticity in Dystonia

Ciudad: Roma (Italia).

Fecha: 12-13 junio 2009.

Más información: [www.dystonia.uniroma2.it](http://www.dystonia.uniroma2.it)

### ■> Segunda Reunión Conjunta ABN (Association of British Neurologists) - SEN

Ciudad: Liverpool (Reino Unido).

Fecha: 22-26 junio 2009.

Más información: <http://www.sen.es/noticias/abn-sen.htm>

Con la colaboración de:



**biogen idec**