

REVISTA ESPAÑOLA DE

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple

J. Cacho*, S. Gamazo*, B. Fernández-Calvo**, R. Rodríguez-Rodríguez***

**Unidad de Demencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Salamanca.*

***Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. Centro AFA (Asociación Familiares de Alzheimer) de Salamanca.*

****Centro AFA (Asociación Familiares de Alzheimer) de Salamanca.*

Analytical epidemiology: risk factors associated with multiple sclerosis

Marino Zorzon*, MD and Robert Zivadinov**, MD, PhD

**Department of Clinical Medicine and Neurology, University of Trieste, Trieste, Italy.*

***Department of Neurology, University at Buffalo, The Jacobs Neurological Institute, Buffalo Neuroimaging Analysis Center, State University of New York, Buffalo, NY, USA.*

Alteraciones genitourinarias en la esclerosis múltiple

Carlos Martín García*, Jesús Salinas Casado**, Miguel Virseda Chamorro***

**Servicio de Urología. Hospital de Valdepeñas. Ciudad Real.*

***Servicio de Urología. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.*

****Hospital Central de La Defensa. Madrid.*

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

AGENDA DE CONGRESOS

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:

Secretaria de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres
R. Bustamante Toledo
V. Fernández Sánchez

M. Guerrero Fernández
A. León Martín
L. Leyva Fernández

G. Luque Fernández
G. Mayorga Mayorga
J. A. Tamayo Toledo

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño
Txomin Arbizu Urdain
Rafael Arroyo González
Marina Bujanda
Francisco Coret Ferrer
J. A. García-Merino
Miguel Ángel Hernández Pérez
Carlos Hernández Lahoz
Guillermo Izquierdo Ayuso

Madrid
Barcelona
Madrid
Navarra
Valencia
Madrid
Sta. Cruz de Tenerife
Oviedo
Sevilla

Xavier Montalbán Gairin
Fco. Javier Olascoaga Urtaza
Jose María Prieto González
Alfredo Rodríguez Antigüedad
Albert Saiz Hinarejos
Alberto Tuñón Álvarez
Clara de Andrés de Frutos
Purificación de Castro Lorenzo
Jordi Matías-Guiu Guía

Barcelona
San Sebastián
Santiago de Compostela
Basurto (Vizcaya)
Barcelona
Oviedo
Madrid
Pamplona
Madrid

EDITA:

 **Línea**
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1º 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

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito
Carmen Arnal García
Jose Ramón Ara Callizo
Joaquín Argente Alcalá
Manuel Arias Gómez
Julián Benito
Wadih Bowakin Dib
Luís Brieva Ruíz
Inma Bonaventura Ibars
Carmen Durán Herrera
Joaquín Escudero Torrella
Ricardo Fernández Bolaños
Dionisio Fernández Uría
Jesús Foronda Benoga
Pedro García Ruíz-Espiga
Juan Carlos García-Manco
María Pilar Granés Ibáñez
Pedro Guardado Santerías

Getafe (Madrid)
Granada
Zaragoza
Cádiz
S. de Compostela
Móstoles (Madrid)
Valladolid
Lleida
Tarrasa (Barcelona)
Badajoz
Valencia
Sevilla
Asturias
Jaén
Madrid
Bilbao
Lérida
Almería

Miguel Guerrero Fernández
Jose Mª Gutiérrez García
Cristina Íñiguez Martínez
Francisco Lacruz
José Meca Lallana
Celia Oreja Guevara
Ángel Pérez Sempere
Cristina Ramo Tello
Jordi Río Izquierdo
Elena Rodríguez García
Jesús Romero López
Jaume Roquer González
Fernando Sánchez López
Mar Tintoré Subirana
Antonio Uclés
Antonio Yusta Izquierdo
Juan José Zarranz
Imirizaldu

Granada
Valladolid
Zaragoza
Navarra
Murcia
Madrid
Alicante
Badalona
Barcelona
Madrid
Vigo
Barcelona
Córdoba
Barcelona
Sevilla
Guadalajara
Bilbao

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**
Volumen I - Nº 2 - Noviembre de 2006

Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple

J. Cacho*, S. Gamazo*, B. Fernández-Calvo**, R. Rodríguez-Rodríguez***

*Unidad de Demencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Salamanca.

**Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. Centro AFA (Asociación Familiares de Alzheimer) de Salamanca.

***Centro AFA (Asociación Familiares de Alzheimer) de Salamanca.

5

Analytical epidemiology: risk factors associated with multiple sclerosis

Marino Zorzon*, MD and Robert Zivadinov**, MD, PhD

*Department of Clinical Medicine and Neurology, University of Trieste, Trieste, Italy.

**Department of Neurology, University at Buffalo, The Jacobs Neurological Institute, Buffalo Neuroimaging Analysis Center, State University of New York, Buffalo, NY, USA.

19

Alteraciones genitourinarias en la esclerosis múltiple

Carlos Martín García*, Jesús Salinas Casado**, Miguel Virseda Chamorro***

*Servicio de Urología. Hospital de Valdepeñas. Ciudad Real.

**Servicio de Urología. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

***Hospital Central de La Defensa. Madrid.

27

Novedades bibliográficas

35

Agenda de congresos

38

Normas de publicación

39

Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple

J. CACHO*, S. GAMAZO*, B. FERNÁNDEZ-CALVO**, R. RODRÍGUEZ-RODRIGUEZ***

*Unidad de Demencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Salamanca.

**Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. Centro AFA (Asociación Familiares de Alzheimer) de Salamanca.

***Centro AFA (Asociación Familiares de Alzheimer) de Salamanca.

RESUMEN. El deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple es un problema de gran relevancia por su prevalencia, que oscila entre un 40-60%, y porque afecta a la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Este problema ha pasado inadvertido para muchos clínicos ya que, habitualmente, se encuentra enmascarado por las limitaciones físicas y los trastornos psiquiátricos que presentan los pacientes. Las habilidades atencionales, el procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y la memoria reciente están deterioradas en los pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple, mientras que la inteligencia general, la orientación, el lenguaje y la memoria implícita están conservados. El grado de deterioro cognitivo se relaciona con la localización y cantidad de lesiones de sustancia blanca así como, según estudios recientes, con la atrofia cortical. En el presente trabajo hemos realizado una revisión de los artículos más relevantes publicados acerca del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. Asimismo, hemos señalado las áreas cognitivas más afectadas en estos pacientes, así como la influencia que algunas variables clínicas, psicológicas y psiquiátricas tienen en el rendimiento cognitivo de los mismos. Por otra parte, analizamos la correlación entre este deterioro y los hallazgos encontrados con las pruebas de neuroimagen. Finalmente, proponemos el estudio de la función cognitiva en estos pacientes ya desde los estadios iniciales del diagnóstico de la enfermedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, evaluación neuropsicológica.

SUMMARY. The cognitive impairment in multiple sclerosis is a great concern due to its prevalence, which oscillates from 40 to 60% and because it affects the quality of life of the patients who suffer it. This problem has passed inadvertent to many clinicians because most of the time is covered by the physic limitations and the psychiatric condition of these patients. The abilities of attention, the execution of information, the executive functions, the work memory and the recent memory are all deteriorated in diagnosed multiple sclerosis, while the general intelligence, orientation, language and implicit memory remain unchangeable. The level of cognitive impairment is related with localization and number of lesions of white matter as well as, according to recent researches, with cortical atrophies. In this study we have made a thorough exploration of the most relevant articles that have been published on multiple sclerosis. We have, likewise, pointed the most affected cognitive areas in these patients as well as the possible influences that psychological and psychiatric criteria have on their cognitive performance. We have also analyzed the correlation between this impairment and the finds encountered with neuroimaging tests. Finally, we propose a deep study on the cognitive functions of these patients, starting from the first stages of the disease.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, neuropsychological assessment.

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas que se presentan en la Esclerosis Múltiple (EM), puesto que numerosos estudios publicados han demostrado que, hasta en un 40-60% de los pacientes, existe un deterioro cognitivo¹⁻³ y que, en contra de lo que inicialmente se pensaba, este deterioro puede aparecer desde estadios iniciales de la enfermedad⁴, aunque no exista incapacidad física⁵ o ésta sea muy leve⁶⁻⁸.

Si bien el deterioro cognitivo en la EM se caracteriza por ser heterogéneo, lo más habitual es que en la mayor parte de los pacientes se ajuste a un patrón de *demencia subcortical*^{3-5,9} aunque recientemente se han descrito algunos casos que presentan un patrón de *demencia cortical*, con síndrome amnésico, disfasia, disgrafía y dislexia¹⁰.

Hasta hace pocos años, las alteraciones cognitivas de los pacientes con EM habían pasado inadvertidas para la mayor parte de los clínicos al estar enmascaradas generalmente por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y los trastornos psiquiátricos de los pacientes¹¹. Además, las pruebas de rastreo cognitivo clásicamente utilizadas en la práctica clínica habitual, como el *Mini Mental Status Examination* (MMSE)¹², han demostrado poseer una escasa sensibilidad para detectar déficits sutiles en la función cognitiva de los enfermos con EM. Por estos motivos, el deterioro cognitivo de los pacientes no era detectado habitualmente en las exploraciones rutinarias efectuadas¹³ y, en consecuencia, su importancia clínica fue minimizada. De ahí la importancia de realizar una completa y exhaustiva evaluación neuropsicológica del paciente con EM, incluso en los momentos iniciales de la enfermedad, con una doble finalidad: en primer lugar, intentar establecer un patrón de deterioro cognitivo (cortical/subcorti-

tidas para la mayor parte de los clínicos al estar enmascaradas generalmente por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y los trastornos psiquiátricos de los pacientes¹¹. Además, las pruebas de rastreo cognitivo clásicamente utilizadas en la práctica clínica habitual, como el *Mini Mental Status Examination* (MMSE)¹², han demostrado poseer una escasa sensibilidad para detectar déficits sutiles en la función cognitiva de los enfermos con EM. Por estos motivos, el deterioro cognitivo de los pacientes no era detectado habitualmente en las exploraciones rutinarias efectuadas¹³ y, en consecuencia, su importancia clínica fue minimizada. De ahí la importancia de realizar una completa y exhaustiva evaluación neuropsicológica del paciente con EM, incluso en los momentos iniciales de la enfermedad, con una doble finalidad: en primer lugar, intentar establecer un patrón de deterioro cognitivo (cortical/subcorti-

cal), si lo hubiere, y, en segundo lugar, tener la posibilidad de instaurar un programa específico de rehabilitación cognitiva en cada paciente.

El deterioro cognitivo en la EM está influido por diferentes variables clínicas: curso, número de brotes, años de evolución, tratamiento, grado de incapacidad, fatiga, etc.), además de otras variables de tipo psicológico y psiquiátrico, como la ansiedad, depresión, euforia, etc.¹⁴ Por este motivo, consideramos que la evaluación neuropsicológica de la EM, para ser precisa y clínicamente útil, debe tener en cuenta todas estas variables.

En el presente trabajo hemos realizado una revisión de los numerosos artículos publicados recientemente sobre la función cognitiva en la EM y a partir de la influencia que las distintas variables clínicas, psiquiátricas y psicológicas tienen sobre la misma. A continuación, vamos a describir, en primer lugar, las funciones cognitivas que están afectadas y las que están indemnes, así como la influencia que las variables clínicas, psicológicas y psiquiátricas tienen sobre la función cognitiva. En segundo lugar, mencionaremos las pruebas clásicamente utilizadas para medir la función cognitiva en la EM; en tercer lugar, abordaremos el tema del tratamiento de las alteraciones cognitivas en la EM, haciendo hincapié en la importancia que puede tener la rehabilitación cognitiva en la EM; y acabaremos resaltando, en forma de conclusiones, los puntos más importantes abordados a lo largo del presente trabajo.

□ Perfil neuropsicológico de la EM

Intentar establecer un perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo en la EM es una tarea complicada, ya que existen numerosos estudios, a veces contradictorios, sobre el resultado que estos pacientes obtienen en las distintas pruebas de evaluación de la función cognitiva¹⁵. Además, la dificultad no solamente se plantea al tratar de establecer si una determinada función cognitiva está o no afectada, sino también al intentar fijar la relación existente entre la alteración de la función cognitiva y las variables clínicas propias de la enfermedad.

Por otra parte, y como afirman Bolholz y Rao en una de las últimas revisiones del tema, existen numerosos estudios sobre la función cognitiva de la EM, aunque, en muchos de ellos, se pueden detectar numerosos errores metodológicos que se producen, tanto en la selección de los pacientes, como en el número (a veces muy reducido), así como en la inexistencia de un grupo control de referencia o en el tipo de pruebas aplicadas, etc.¹⁵.

Un ejemplo significativo de lo afirmado es el metaanálisis publicado por Wishart y Sharpe¹⁶ (revisión

de los artículos publicados entre los años 1974 y 1994), en el que se realiza una revisión cuantitativa del patrón de deterioro cognitivo de la EM. Resulta llamativo el hecho de que de los 271 estudios publicados en dicho periodo y revisados por estos autores, solamente pudieron valorar el 13%, ya que el resto de los estudios tenían importantes defectos metodológicos que impidieron su evaluación.

No obstante, del análisis detallado de los estudios publicados sobre la función cognitiva de la EM se puede concluir que, en esta enfermedad, existe deterioro cognitivo ya desde fases incipientes de la enfermedad^{3-11,17}.

La mayor parte de los estudios publicados permiten afirmar que estarían afectadas la memoria de trabajo, la memoria reciente, la atención, la rapidez de procesamiento de la información (PDI), la función ejecutiva y la percepción visoespacial, mientras que, por el contrario, estarían conservadas la inteligencia general, el lenguaje, y la memoria implícita^{9,18}. La edad, el sexo y la formación académica parecen no influir en el rendimiento cognitivo de la enfermedad, aunque es cierto que la edad avanzada y un menor nivel sociocultural dan lugar a puntuaciones más bajas en las diferentes pruebas de rendimiento cognitivo, hecho que sucede también en personas sanas¹¹.

Los sujetos con un curso progresivo de la enfermedad estarían más deteriorados que los sujetos con una forma remitente-recidivante (EM R-R)^{14,19}. Sin embargo, Pozilli y cols.²⁰, estudiaron una muestra de sujetos con EM R-R, con un grado de incapacidad mínima, en los que la media de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)²¹ fue de 1,7, y encontraron que, incluso con esta incapacidad mínima se objetivaban alteraciones de la función cognitiva por lo que, como ya hemos comentado, el deterioro cognitivo en la EM no se limita a las formas crónicas progresivas ni a las que presentan un deterioro motor severo²⁰.

Autores como Huijbregts y cols. estudiaron los diferentes perfiles cognitivos de las diferentes formas de presentación de la enfermedad y concluyeron que aunque bien es cierto que los pacientes con formas de presentación progresiva, secundaria y primaria, tienen una mayor afectación de diferentes áreas de la función cognitiva, todos los pacientes diagnosticados de EM, incluyendo los pacientes con una forma de presentación remitente-recidivante, y a aquellos con un grado leve de discapacidad, mostraron un deterioro de la función cognitiva con respecto a los sujetos sanos control con los que fueron comparados¹⁷.

Por tanto, el deterioro cognitivo aparecería en todas las formas de presentación de la enfermedad

pero existirían entre ellas diferencias cuantitativas y cualitativas en cuanto al patrón de dicho deterioro²².

Para algunos autores no parece existir relación entre el deterioro cognitivo y otras variables clínicas como la severidad, la duración o los años de evolución de la enfermedad^{9, 23} mientras que para otros, a medida que la enfermedad avanza, aumenta el riesgo de que el paciente desarrolle un deterioro cognitivo más severo²⁴. Así, Amato y cols. realizaron un estudio prospectivo de 10 años de evolución, en el que estudiaron el funcionamiento cognitivo en una muestra de sujetos EM de comienzo temprano e incapacidad mínima (Media EDDS = 1,98), tratando de establecer la relación con la progresión clínica de la enfermedad. Estos autores hacen tres mediciones: una primera o línea de base, otra evaluación a los 4 años de la primera y, la última, a los 10 años. Los resultados que obtuvieron fueron que, incluso en fases incipientes de la enfermedad, existe deterioro cognitivo y que, con la progresión de la misma, aumentan los déficits cognitivos, neurológicos y los cambios patológicos en la sustancia blanca cerebral²⁴. En otro estudio, Foong y cols. investigaron la función cognitiva en un grupo de sujetos EM después de un brote agudo y a los seis meses del mismo. Concluyeron que durante el brote existe un empeoramiento de la función cognitiva, sobre todo en las pruebas atencionales, empeoramiento que mejora, notablemente, a medida que el paciente se recupera. Esta mejoría se observa también en pruebas de memoria inmediata y diferida²⁵. Esta relación directa entre la actividad de la enfermedad y el deterioro cognitivo ha sido también observada por otros autores como Simon y cols²⁶.

Otra cuestión de interés es conocer la relación existente entre la discapacidad física y el rendimiento cognitivo. Clásicamente, la incapacidad en la EM se ha medido mediante la EDSS²¹. Amato y cols. observaron una relación directa entre la EDSS y el deterioro cognitivo²⁴, mientras que otros autores no pudieron objetivar una relación entre las puntuaciones de la EDSS, el rendimiento cognitivo o las pruebas de neuroimagen²⁵. Sin embargo, Comi y cols. encontraron una mayor correlación entre el deterioro cognitivo y las lesiones mostradas en la resonancia magnética que entre estas lesiones y la incapacidad física²⁷. Así, en estudios posteriores, se demostró que la severidad de los déficits cognitivos reflejan la extensión y la severidad de las lesiones que aparecen en las pruebas de neuroimagen²⁸.

Recientemente, la *Multiple Sclerosis Functional Composite Scale* (MSCF)²⁹ ha mostrado ser más eficaz a la hora de poder establecer una relación entre el deterioro cognitivo y el grado de incapacidad en la EM²⁷.

Alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, etc.) son comunes en la EM³⁰, pero existe cierta controversia acerca de si estas alteraciones están o no en relación con el proceso de desmielinización en sí o si, por el contrario, son una reacción psicológica a la incapacidad generada por la enfermedad³¹. Aunque algunos autores afirman que el deterioro cognitivo en la EM no muestra una relación causa-efecto con la depresión⁹, otros afirman que se observan diferencias significativas en el rendimiento cognitivo en la depresión y la ansiedad²⁵. En este punto, es importante tener en cuenta que, como señalan Nyenhuis y cols., la EM se caracteriza por presentar importantes síntomas neurovegetativos (fatiga, alteraciones del sueño, disfunciones sexuales), síntomas que son característicos también de la depresión³². Así, estos síntomas se convierten en “indicadores no fiables” de depresión en la EM, porque, en sí mismos, pueden ser síntomas propios de la enfermedad.

Puesto que estos síntomas (fatiga, alteraciones del sueño, disfunciones sexuales) están habitualmente contenidos en las escalas clínicas que evalúan y cuantifican la depresión, se sospecha pudiera estar sobrestimada, tanto en severidad como en prevalencia, en los pacientes con EM³³⁻³⁵. Por este motivo, se ha intentado establecer una escala específica para la EM (la *Chicago Multiscale Depresión Inventory; CDMI*)³², en la que se han suprimido los ítems que recogen los síntomas neurovegetativos y sólo se han mantenido los especialmente relacionados con el estado de ánimo. Aunque Arnett y cols., utilizando esta escala, han podido obtener una clara relación entre la depresión y la función cognitiva³⁵, la mayor parte de los estudios parecen concluir que el deterioro cognitivo en la EM es independiente a la existencia o no de depresión³³.

En los últimos años se han realizado diferentes revisiones acerca de la prevalencia de la depresión en la EM, así de cómo influye en el rendimiento cognitivo de estos pacientes y de cuáles podrían ser sus causas^{33, 34}. Aunque no existe una uniformidad a la hora de responder a muchas de estas preguntas, sí parece claro que la depresión que se produce en estos pacientes se debe a una causa multifactorial³³. Dalton y cols. realizaron un estudio cuantitativo donde analizaron diferentes trabajos en los que se evaluaba la depresión en la EM. Después de diferentes análisis concluyeron que los pacientes diagnosticados de EM padecen más depresión que los sujetos sanos control con los que fueron comparados; sin embargo, la depresión no se debe únicamente al resultado de la enfermedad en sí, sino que en ella intervienen otras variables, como son las demográficas y determinadas variables biomédicas³⁴.

Recientemente hemos asistido a un gran avance tecnológico de las técnicas de neuroimagen y de las técnicas para el procesamiento y análisis de las imágenes obtenidas en RM cerebral, lo que ha permitido realizar estudios más precisos para conocer mejor la fisonopatología de la EM (en concreto, el estudio de la sustancia blanca y de la sustancia gris). Algunos autores han observado que el grado de deterioro cognitivo parece estar en relación con la localización y la cantidad de lesiones de sustancia blanca objetivadas mediante RMN^{9, 29}. Otros, como Camp y cols., han visto que la relación entre el deterioro cognitivo y las lesiones observadas en RMN es moderada³⁶.

Simon y cols.²⁶ realizaron un estudio longitudinal para determinar si la atrofia cerebral podía ser detectada en un intervalo de uno o dos años antes de que produjera algún tipo de sintomatología cognitiva en sujetos con EM R-R y concluyeron que algunos de sus pacientes, aún con un grado de incapacidad física leve (EDSS entre 1,5-3,5), pueden presentar atrofia cerebral, incluso uno o dos años antes de la aparición del deterioro cognitivo clínicamente detectable mediante estudios neuropsicológicos. Además, estos autores establecieron una relación entre las imágenes de RMN y los hallazgos neuropsicológicos, de tal forma que, por ejemplo, la anchura del III ventrículo podría relacionarse, directamente, con pruebas de inteligencia y memoria. Algunos investigadores han observado que, en ciertos pacientes con EM, existe una atrofia del lóbulo frontal y parietal que, además, correlaciona directamente con las alteraciones en la atención y la memoria de trabajo³⁷. Además, las formas secundarias-progresivas de la enfermedad muestran, de forma estadísticamente significativa, más lesiones en RMN que las formas primarias progresivas, aunque el grado de incapacidad sea similar²⁷.

En general, muchos son los autores que recientemente se han centrado en el estudio de las lesiones de la sustancia blanca^{2, 27, 37} y de sustancia gris³⁸⁻⁴² para intentar establecer un relación entre estas lesiones y el deterioro cognitivo, incluso temprano, de estos pacientes.

Por otra parte, algunos estudios publicados con la utilización de SPECT cerebral han establecido la existencia de una disminución de la actividad en el lóbulo frontal y temporal izquierdo en algunos pacientes con EM²⁰. Algunos trabajos publicados con la utilización de los potenciales evocados, han demostrado que, en ciertos pacientes con EM, se obtiene un aumento en la latencia y una disminución en la amplitud de la onda P300. La latencia se ha relacionado, en estos estudios, con la velocidad de procesamiento de la información (VPI) y la amplitud con la atención sostenida⁴³.

Existen pocos trabajos en los que se estudie la relación existente entre la función cognitiva y el tratamiento farmacológico en la EM. Fisher y cols. afirman que, después de dos años de tratamiento con Interferon β -1a (Avonex), algunos pacientes, con formas remitentes-recidivantes, muestran cierta mejoría en su función cognitiva, especialmente en la memoria reciente, VPI, habilidades visuoespaciales y función ejecutiva. No observan mejoría ni en las habilidades verbales ni en la atención⁴⁴.

Finalmente y con respecto a la comparación del patrón de ejecución neuropsicológica en los sujetos con EM con el observado en otras patologías (dejando a un lado los pocos casos publicados de demencia tipo Alzheimer), se acepta, en general, que existen diferencias entre el patrón observado en los pacientes con EM con los obtenidos en otros enfermos con deterioro cortical, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer (EA)⁴⁵. Butters y cols. estudiaron las diferencias existentes, en el rendimiento de determinadas pruebas neuropsicológicas, en una muestra de pacientes con EM, enfermedad de Huntington y EA. En general, los tres grupos de enfermos tenían preservada la función cognitiva verbal y claramente deterioradas la coordinación y la velocidad psicomotora. Los sujetos con EM mostraban el mejor rendimiento en las diferentes pruebas. Por otra parte, los sujetos con enfermedad de Huntington y EA diferían significativamente en pruebas visuoespaciales, de lenguaje y en la existencia de perseveración⁴⁶.

Inteligencia general y pruebas de rastreo cognitivo

La escala de medida utilizada clásicamente para la inteligencia general es la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)⁴⁷. Los diferentes estudios publicados parecen coincidir en que la inteligencia general no estaría afectada en la EM, a pesar de que, habitualmente, estos pacientes obtienen puntuaciones más bajas que los sujetos sanos control, si bien éstas están dentro del rango de normalidad⁷.

Por otra parte, determinadas pruebas de rastreo cognitivo, como el MMSE, tienen escasa eficacia y sensibilidad para detectar un posible déficit de la función cognitiva en los pacientes con EM¹¹. Efectivamente, al tratarse de personas jóvenes, las pruebas de rastreo, clásicamente utilizadas en la detección precoz de alteraciones cognitivas, tienen escaso valor en los pacientes con EM. Por este motivo las alteraciones cognitivas en la EM han pasado generalmente inadvertidas en la exploración rutinaria de la enfermedad, al estar enmascaradas por los síntomas físicos y las alteraciones del estado de ánimo^{11, 13}.

Dentro de las pruebas de rastreo o *screening* cognitivo creemos que la *Dementia Rating Scale* (DRS)⁴⁸ es un test bastante completo y sensible para

evaluar, globalmente, la función cognitiva en la EM, y algunos autores como Dujardin y cols. han demostrado su eficacia y sensibilidad para estos fines⁴⁹.

Orientación

La orientación es una capacidad cognitiva que, tradicionalmente, se incluye en los tests de rastreo cognitivo y, en los estudios publicados que hemos revisado, no parece estar deteriorada en los pacientes de EM. Su deterioro se englobaría dentro de un deterioro general de varias funciones cognitivas y dentro de un proceso demencial en curso¹⁴.

Atención

La atención es una de las funciones cognitivas más alteradas en la EM y, además, lo estaría ya desde fases incipientes de la enfermedad^{37, 49-53}.

La atención, al igual que sucede con la memoria, no es una función unitaria, sino que, por el contrario, podemos hablar de diferentes tipos de atención: selectiva, sostenida y dividida. Los déficits de estos distintos tipos de atención consistirían en una incapacidad para seleccionar la información relevante, mantenerla durante un tiempo relativamente largo y, finalmente, la imposibilidad para la realización de una doble tarea.

Según los estudios publicados, los tres tipos de atención estarían deteriorados en la EM, incluso en fases tempranas de la enfermedad¹⁴.

El deterioro de la atención selectiva en los sujetos con EM produce una incapacidad para tener un control total de su atención y para separar la información relevante de la irrelevante. Con ello se produciría una saturación del sistema y, consecuentemente, una fatiga psicológica derivada directamente de este hecho⁵⁰. Para autores como Jansen y Cimprich, la capacidad de controlar la atención sería una función clave para el funcionamiento cognitivo diario. Así, estos autores, estudiaron si, en la EM en fase de remisión, existe un fallo en la capacidad de controlar la atención. Los autores observaron que la atención está afectada, en distintos grados, en la EM y que existía un deterioro significativo en la capacidad del control atencional entre EM en relación a un grupo control de referencia⁵⁰. Los propios autores reconocen las limitaciones del estudio: número reducido de la muestra, desequilibrio entre hombres y mujeres, etc.; pero, aún así, concluyen que el deterioro de la atención sería incluso anterior a la aparición de los primeros síntomas físicos de la enfermedad⁴⁰.

Kujala y cols. realizaron un estudio en el que evaluaron los mecanismos del declive cognitivo en la EM mediante la utilización de pruebas atencionales. Dividieron a sus pacientes con EM en dos grupos: los que tenían un deterioro cognitivo y los que

no. Concluyeron que los sujetos con EM y deterioro cognitivo obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores en todas las pruebas aplicadas (*PASAT*, *Stroop*, etc.) en relación con el grupo de sujetos sanos control, mientras que los sujetos enfermos con EM sin deterioro cognitivo obtenían puntuaciones similares a las del grupo control⁵¹.

El deterioro de la atención, según distintos autores, está determinado por la cantidad de información, las demandas requeridas y el tiempo de ejecución que se deja al sujeto para llevar a cabo la tarea^{49, 51, 52}. En los sujetos con EM estarían deteriorados las pruebas que comportan un procesamiento controlado (atención focalizada y dividida), pero no en las que implican un procesamiento automático⁵¹.

Por último es preciso comentar que diferentes autores han relacionado, directamente, las pruebas atencionales con la función ejecutiva en áreas cerebrales concretas^{54, 55}. Así, Pujol y cols. concluyeron que en el fenómeno de *Stroop* parece intervenir, predominantemente, el córtex frontal medial (cíngulo anterior)⁵⁵. Staffen y cols., por su parte, miden patrones de activación cortical a través de la RM funcional durante pruebas de atención sostenida⁵⁶. En su estudio observaron una diferencia de patrones de activación, durante estas pruebas, en los sujetos controles y en los enfermos de EM y atribuyeron la diferencia de estos patrones a una puesta en marcha de mecanismos de compensación; es decir, a la plasticidad cerebral, que podría ocurrir en estadios tempranos de la enfermedad.

Procesamiento de la información (PDI)

La mayor parte de los autores han establecido que el PDI está afectado en la EM, incluso desde fases tempranas de la enfermedad, y que este hecho supone la inadecuada ejecución de otras muchas funciones cognitivas diferentes^{14, 51, 56-60}. Algunos autores^{14, 51, 57, 59} afirman que la disminución de la velocidad de PDI es un déficit primario en la EM. Otros autores⁵⁶ intentaron diferenciar la velocidad de PDI con la exactitud o inexactitud en la realización de los tests. Concluyeron que cuando se establece un umbral para dar una respuesta correcta, los pacientes con EM muestran un peor rendimiento. Por tanto, los sujetos con EM mostrarían un enlentecimiento en el PDI y éste sería, en realidad, el responsable de muchos de los déficits que aparecen en otras áreas cognitivas⁵⁶. Además, cuando a los sujetos con EM se les deja el tiempo suficiente para llevar a cabo diferentes tareas, éstos suelen mostrar un rendimiento similar al observado en los sujetos normales control^{14, 57}.

En la EM existirían tres tipos de enlentecimiento: el motor, el derivado de la fatiga y el cognitivo,

que afectarían a la incapacidad física, la atención sostenida y a la función cognitiva, respectivamente⁵¹. El enlentecimiento del PDI se asociaría además con la severidad de los síntomas y con los procesos de desmielinización⁵².

Finalmente, autores como Archibald y cols. manifiestan que a la hora de valorar la eficacia del PDI se debe considerar el importante papel de la memoria de trabajo y no sólo la velocidad del PDI⁵⁹. Por ello realizaron un estudio para tratar de establecer la naturaleza del PDI eficaz en la EM R-R y S-P, utilizando medidas de velocidad de PDI y de la memoria de trabajo. Dentro de la memoria de trabajo consideraron una capacidad estructural (número de unidades de información que se pueden recordar en un tiempo determinado) y una capacidad operacional (número de operaciones de PDI que se pueden llevar a cabo en un momento determinado). Estudiaron una muestra de 35 EM (20 R-R y 15 S-P) con una incapacidad de leve a moderada, y 35 sujetos sanos control. Concluyeron que solamente los sujetos EM en la forma secundaria-progresiva tienen una limitación de la capacidad estructural y operacional de la memoria de trabajo y, además, afirmaron que el enlentecimiento en el PDI podría ser una de las manifestaciones tempranas del deterioro cognitivo en la EM⁵⁹.

Memoria

Existe suficiente literatura, hoy en día, para afirmar que la memoria no es un sistema unitario sino múltiple. Más concretamente, en las últimas décadas los resultados de diferentes estudios neuropsicológicos (clínicos y experimentales), neurofisiológicos y de neuroimagen, han resaltado la necesidad de clasificar la memoria en diferentes subsistemas que se integran e interactúan en una unidad dinámica y sistemática⁶⁰.

Aunque se han establecido diferentes clasificaciones de la memoria (e.g., memoria a corto plazo frente a memoria a largo plazo o memoria explícita frente a memoria implícita), la clasificación más aceptada actualmente, y que permite organizar debidamente los resultados obtenidos sobre el funcionamiento de la memoria en la EM, es la propuesta por el grupo de Tulving^{60, 61}. De acuerdo con esta propuesta, la memoria está compuesta de cinco subsistemas que interactúan entre sí y que son: memoria operativa o de trabajo (también denominada memoria a corto plazo), episódica, semántica, sistema de representación perceptiva y procedimental⁶⁰.

Numerosos trabajos publicados demuestran que el deterioro de la memoria es uno de los trastornos cognitivos más frecuentemente observado en la EM dado que está presente en el 40-60% de los pacientes con EM⁶². La mayoría de los autores coinciden en

que, en la EM, existe un deterioro de la memoria de trabajo, episódica^{58, 62} semántica⁶³, y de la metamemoria⁶⁴ (que conllevaría a un aumento de la queja subjetiva por parte de estos pacientes), mientras que la memoria implícita (en tareas de priming^{65, 66} y procedimentales⁶⁷) se mantienen preservadas. En este sentido, Thornton y Raz publicaron un metaanálisis en el que confirmaron que los pacientes con EM revelan un marcado déficit en aquellas tareas que requieren el mantenimiento y procesamiento simultáneo de la información; esto es, los pacientes con EM muestran una alteración de la memoria de trabajo⁶².

Por su parte, Seinela y cols. han podido comprobar que la memoria implícita permanece intacta, incluso en pacientes con EM cognitivamente deteriorados. Concretamente, estos autores comparan el rendimiento de dos subgrupos de pacientes con EM (cognitivamente deteriorados frente a cognitivamente intactos) con un grupo de participantes sanos control en tareas de memoria explícita y memoria implícita con el paradigma de completar raíces de palabras. Los resultados demuestran que los pacientes con EM deteriorados cognitivamente manifiestan déficits en memoria explícita, mientras que el mismo grupo exhibe una memoria implícita intacta. En el mismo estudio, el grupo de pacientes con EM cognitivamente intactos y el grupo de participantes sanos control obtienen rendimientos similares en todas las tareas de memoria⁶⁵.

No obstante, recientemente ha quedado demostrado que la existencia de una memoria implícita preservada en la EM depende de la forma clínico-evolutiva analizada⁶⁶. Más concretamente, todos los grupos de pacientes con EM (R-R, P-R y S-P) estudiados manifestaron un recuerdo libre deteriorado, pero un priming conceptual intacto. Sin embargo, los pacientes con EM P-P mostraron un trastorno en el priming perceptivo, mientras que los pacientes con EM R-R y EM S-P manifestaron un priming perceptivo preservado.

Con respecto al deterioro de la memoria explícita, un reciente metaanálisis ha demostrado que en la EM existe un deterioro de las tareas de recuerdo, tanto de información verbal como no verbal con relativa preservación del reconocimiento⁶⁹. A este respecto, conviene puntualizar que, al igual que sucede en la memoria implícita, el funcionamiento de la memoria explícita está influenciado por el curso de la enfermedad. Así, Gaudino y cols. encuentran que, los pacientes con EM P-P y SP, rinden significativamente peor, en la adquisición de nueva información verbal, que los participantes sanos control y los pacientes con EM R-R.

Asimismo, comparado con la ejecución en tareas de reconocimiento en las que no existe diferencias

entre todos los grupos, el rendimiento en las tareas de recuerdo es significativamente peor en el grupo de pacientes con EM P-P⁶⁸. Por último, a diferencia del aprendizaje de nueva información visuoespacial (que es significativamente peor en EM R-R y S-P que en EM P-P, tanto el recuerdo como el reconocimiento de este tipo de información), son similares entre los diferentes formas clínico evolutivas de EM⁷⁰.

Por otra parte, aunque como hemos visto existe un acuerdo entre los autores en relación a los diferentes aspectos de la memoria deteriorados, sin embargo, hay un considerable debate acerca del origen de este trastorno de la memoria (alteración de la codificación o déficit en la recuperación; véase Thornton y Raz⁶²). Así, al mismo tiempo que algunos autores mantienen que el trastorno de la memoria se debe a la existencia de déficits en la adquisición o codificación de nueva información⁶⁹, otros defienden que el deterioro de la memoria existe como consecuencia de una alteración del proceso de recuperación de la información aprendida⁶. A este respecto, Zakzanis ha publicado un metaanálisis en el que demuestra que los trastornos de la memoria explícita no ocurren durante los procesos de adquisición y almacenamiento, sino durante la operación de recuperación de la información adquirida⁵⁸.

Función ejecutiva

Mateer (citado en Lezak)⁷⁰ define la función ejecutiva como una función cognitiva que tiene diferentes componentes:

- 1.- Dirección de la atención: hacia la información sensorial específica con inhibición de los estímulos no relevantes.
- 2.- Reconocimiento de los patrones de prioridad: reconocer las jerarquías y significación de los estímulos.
- 3.- Formulación de la intención: reconocer y seleccionar las metas.
- 4.- Plan de consecución y logro: análisis de las actividades necesarias, reconocimiento de las fuentes y necesidades, elección de estrategias.
- 5.- Ejecución del plan: iniciar o inhibir actividades, valorar el progreso, modificar las estrategias según la propiedad del plan, mantener la secuencia de actividades y el esfuerzo.
- 6.- Reconocimiento del logro: reconocer la necesidad de alterar el nivel de la actividad, cesarla y generar nuevos planes.

Por tanto, como vemos, la función ejecutiva tampoco sería una función única sino que implicaría varios procesos. Todos ellos estarían regidos o controlados por el lóbulo frontal.

En general, existe un acuerdo por parte de los autores en afirmar que los sujetos con EM tendrían dete-

riorada la función ejecutiva y, además, el deterioro se produciría ya desde fases incipientes o tempranas de la enfermedad^{12, 14, 19, 25}. Esto se traduciría en un deterioro en el razonamiento conceptual², una imposibilidad para inhibir respuestas (por ejemplo, en la tarea de *Stroop*)^{54, 71}, y en una incapacidad para llevar a cabo una correcta planificación, ordenación temporal y codificación semántica¹⁴. Además, algunos investigadores señalan que el deterioro de la función ejecutiva estaría directamente relacionado con áreas específicas cerebrales. Arnett y cols. han establecido una relación entre extensión de la afectación de la sustancia blanca cerebral, medida por RMN, y el rendimiento en una prueba clásica de medición de la función ejecutiva, el *Wisconsin Card Sort Test (WCST)*². Estos autores estudiaron 42 pacientes de EM que dividieron, en función del área lesionada, en: 1) EM con bajo índice de área de lesiones cerebrales; 2) EM con alto índice de área de lesiones cerebrales y alta proporción de lesiones de sustancia blanca frontal; y 3) EM con alto índice de área de lesiones cerebrales y baja proporción de lesiones de sustancia blanca frontal. A todos les aplicaron el WCST y concluyeron que los sujetos del segundo grupo obtuvieron rendimientos significativamente peores que los otros dos. Es decir, que los pacientes con muchas lesiones en el lóbulo frontal tuvieron un peor rendimiento, en pruebas de función ejecutiva, que los enfermos sin lesiones frontales, demostrables en RMN².

Lenguaje

El lenguaje es una función cognitiva a la que se le ha prestado poca atención en los diferentes estudios que evalúan la función cognitiva en la EM. En general, la mayoría de los estudios concluyen que el lenguaje no estaría afectado en los pacientes de EM^{7, 72}. Sin embargo, recientes estudios demuestran sutiles alteraciones en la habilidad general del lenguaje^{51, 73-76} y concretamente en todo lo que se refiere a la denominación, generación de palabras y fluidez verbal^{51, 75, 77}. Por tanto, algunos autores señalan que es importante esta función cognitiva dentro de la evaluación neuropsicológica porque el deterioro del lenguaje se asociaría con un deterioro de otras funciones cognitivas en la EM⁵¹ y su afectación sería mas acusada en las formas progresivas de la enfermedad^{77, 78}.

Otros déficits como la afasia, apraxia, alexia, etc., son raros entre los pacientes de esclerosis múltiple, al menos en fases iniciales de la enfermedad, aunque algunos autores han realizado estudios de caso único en estos pacientes que presentaban algún déficit de los comentados anteriormente. Así, diferentes autores presentan casos de pacientes diagnosticados de EM con problemas de denominación y dificultades en el habla⁷⁹, fallos en la lectura y com-

presión del lenguaje hablado⁸⁰, afasia⁸¹, déficits en la fluidez verbal⁸², dispraxia verbal⁸³ y alexia⁸⁴.

Capacidad visuoespacial

Al igual que comentábamos en el caso del lenguaje, la capacidad visuoespacial es una función poco estudiada y a la que se le ha prestado escasa atención en la exploración neuropsicológica de los pacientes de EM⁵⁷. Clásicamente se ha considerado que la función visuo-espacial estaría poco deteriorada en la EM^{3, 6, 7}. No obstante, algunos autores han objetivado la existencia de alteraciones de las habilidades visuoespaciales en sus pacientes⁷³.

Tal y como afirman diferentes autores^{14, 15, 57}, se debería prestar más atención, tanto a las habilidades visuoespaciales como al lenguaje en la exploración sistemática de la función cognitiva en la EM.

□ Exploración neuropsicológica

Como comentábamos antes, existen datos contradictorios acerca del patrón de deterioro cognitivo dentro de la EM. Recientemente, algunos autores señalan que este patrón de deterioro es heterogéneo y depende tanto del tipo de pacientes examinados como de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la exploración. Así, hasta en el 50% de los casos, un examen neurológico de rutina no suele detectar la existencia de disfunción cognitiva, disfunción que puede ser puesta de manifiesto cuanto se utilizan tests específicos y sensibles^{3, 4, 13}.

Por estas razones, y como hemos dicho anteriormente, la exploración neuropsicológica sistematizada debería formar parte de la evaluación diagnóstica inicial de un paciente con EM, lo que permitiría establecer, desde el comienzo de la enfermedad una línea base del funcionamiento cognitivo propio de cada paciente con EM. De esta forma, las posteriores evaluaciones neuropsicológicas nos permitirían evaluar el deterioro cognitivo en cada paciente de acuerdo con la evolución de la enfermedad^{15, 78, 85}, y así poder complementar las escalas clínicas habitualmente utilizadas (EDSS, MSCF) en la progresión de la enfermedad.

Debido a la heterogeneidad de las alteraciones cognitivas encontradas en la EM en los diferentes estudios realizados, la exploración neuropsicológica debería ser sistematizada. En nuestra opinión, la utilización de baterías demasiado extensas no es de utilidad en los pacientes de EM, básicamente por dos motivos. En primer lugar, porque la administración completa de este tipo de baterías representa un elevado consumo de tiempo y, consecuentemente, un coste económico elevado⁹. Y, en segundo lugar, por la frecuente fatigabilidad y la existencia de limitaciones sensoriales, visuales y motoras, que puede

hacer que los resultados obtenidos, en muchas de las pruebas neuropsicológicas aplicadas, pueden ser malinterpretados. Por estas razones, y en la línea de otros autores^{9, 86-89}, consideremos que se debe utilizar un protocolo de evaluación relativamente breve (aproximadamente 1 hora), protocolo que debe incluir un cribado amplio de las diferentes funciones cognitivas.

Teniendo en cuenta que la construcción de este protocolo se debe regir por el principio de validez clínica y eficacia diagnóstica (discriminar válidamente los pacientes con deterioro cognitivo de los intactos), con el menor coste humano y económico, algunos autores han seleccionado aquellos test que han demostrado ser más sensibles y específicos en la EM^{9, 87, 88}.

Un ejemplo representativo de este tipo de protocolos neuropsicológicos estaría representado por la *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test* (BRB-N) de Rao^{9, 91}, que ha sido recientemente recomendada para evaluar la función cognitiva en este tipo de enfermos⁸⁹.

Esta batería puede administrarse en unos 20 minutos, existiendo unas 15 formas diferentes de la misma, con impresos alternativos, lo que permite su realización repetida a lo largo de la evolución del paciente sin que interfiera en su ejecución el efecto "aprendizaje". Consta de los siguientes tests: test de recuerdo selectivo (*Selective Reminding Test*), test de generación de lista de palabras (*Word List Generation Test Association*), test de recuerdo espacial 10/36 ("*10/36 Spatial Recall Test*"), test de adicción serial auditiva de Paced (*Paced Auditory Serial Addition Test -PASAT-*), y test de las modalidades de los símbolos numéricos (*Symbol Digit Modalities Test -SDMT-*). Con estas pruebas, podemos explorar la memoria inmediata y diferida verbal, fluidez verbal asociativa, memoria inmediata y diferida espacial, atención sostenida, selectiva y dividida, concentración y rapidez en la búsqueda visual y memoria de trabajo u operativa.

Otras baterías construidas específicamente para examinar el deterioro cognitivo en la EM son las propuestas por el grupo de Basso⁸⁷ y de Beatty (*Screening Examination for Cognitive Impairment; SEFCI*)⁸⁸ que requieren respectivamente 25 y 50 minutos aproximadamente para completar las 12 pruebas que componen cada batería.

En la Tabla I figuran los diferentes tests que han sido recomendados, y que son más frecuentemente utilizados en la exploración de las funciones cognitivas en los pacientes con trastornos del movimiento y enfermedades desmielinizantes⁸⁹. La selección de uno u otro test, de entre los muchos que aparecen en la tabla, se realizará de acuerdo con el objetivo del estudio, las limitaciones sensoriales y motoras del

paciente y del nivel de fatiga y grado de cooperación del paciente.

❑ Deterioro cognitivo o demencia

Como apuntábamos al comienzo del artículo, la mayor parte de los estudios publicados sostienen que se objetiva un déficit cognitivo en el 40 ó 60% de los pacientes con EM^{3,6,9,11}, déficit que, en general, se ajustaría a un patrón de tipo *subcortical*, aunque hasta en un 6-10% de los casos la demencia pudiera ser de tipo *cortical*^{4,11}.

Efectivamente, Zarei y cols. han publicado, recientemente, seis pacientes con deterioro de tipo cortical. Tres de los enfermos tenían una larga historia de depresión; en cuatro casos, presentaron un síndrome amnésico progresivo, y, en uno, se objetivó una demencia con disfasia, disgrafía y dislexia. Ante la excepcionalidad de estos casos, los autores del trabajo afirman haber descrito una *verdadera variante cortical de demencia* en los pacientes con EM¹⁰.

❑ Tratamiento de las alteraciones cognitivas en la EM

El tratamiento de los trastornos cognitivos en la EM ha quedado relegado a un segundo plano en las medidas terapéuticas que reciben los pacientes con EM, dado el escaso interés que, hasta la fecha, ha existido a este respecto^{5,15}. Sin embargo, a partir de haberse conocido que los pacientes con EM y deterioro cognitivo tienen una mayor dependencia funcional y una peor calidad de vida que los pacientes sin alteración cognitiva^{3,7,92} parece necesario y conveniente, en nuestra opinión, el que se deba establecer un plan integral de tratamiento que aborde también el tratamiento de la disfunción cognitiva, cuando ésta exista.

Hasta el presente, las medidas terapéuticas seguidas ante los trastornos cognitivos en la EM han sido de dos tipos. De una parte, se ha abordado el problema desde un punto de vista farmacológico, mediante la utilización de fármacos que han mostrado eficacia en otros procesos de demencia degenerativa primaria⁹²⁻⁹⁷. Así, el Donepezilo

Tabla I Selección de tests, frecuentemente utilizados y/o recomendados, en la evaluación de las funciones cognitivas en la EM

Funciones cognitivas	Test específicos
Estimación de la función "promórbida"	Test de acentuación de palabras (TAP); Subtest de Vocabulario de la escala de inteligencia de Wechsler para Adultos revisada (WAIS-R).
Funcionamiento cognitivo general	Matrices Progresivas de Raven; Escala de Demencia de Mattis.
Atención	Test de Stroop; Subtest de Span de Dignitos del WAIS-R; Test breve de Atención de la Escala de Memoria de Wechsler Revisada (WMS-R); Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT); Test de Símbolos y Dígitos (SDMT); Subtest de Clave de Números del WAIS-R; Test de la A; Test de atención de la vida diaria (TEA) Test de Rendimiento Continuado.
Memoria	Test de Recuerdo Selectivo (SRT); subtest de Memoria Lógica I y II de la WMS-R; Test de Aprendizaje Verbal de Rey; Test de Aprendizaje Verbal de California; Fluidez semántica; Test del comportamiento de la memoria de Rivermead; Test de la Figura Compleja de Rey (no recomendado para pacientes con notable alteración motora); Test de Retención Visual de Benton (TRVB); Test de los Cubos de Corsi; Test de los patrones visuales.
Lenguaje	Test de Denominación de Boston; Token Test.
Función ejecutiva	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin; Trail Making test A; Trail Making Test B; Subtests de Semejanzas y Comprensión del WAIS-R; Test de Asociación Controlada de Palabras; Test de Estimación Cognitiva; Subtest de Categoría de la Batería Halstead-Reitan; Torre de Hanoi (no en pacientes con notable trastorno del movimiento).
Habilidades visuoperceptivas-espaciales	Test de la Figura Compleja de Rey (no recomendado par pacientes con notable alteración motora); Batería de objetos visuales y percepción espacial (VOSP); Test de Discriminación Visual de Benton.
Habilidades motoras	Test de Purdue Pegboard; test del golpeteo (ambos son utilizados sólo en pacientes con leve trastorno del movimiento).
Estado de ánimo	Inventario de depresión de Beck; Inventario Multiescala Chicago de depresión; Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado.
Calidad de vida	Inventario de Calidad de Vida en la Esclerosis Múltiple; Cuestionario de Salud EuroQoL-5D.

Adaptado de Töster, 1998.

(Aricept), un inhibidor específico, selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, ha mostrado una mejoría significativa en algunas áreas cognitivas (atención, memoria y funcionamiento ejecutivo) y de algunos aspectos del comportamiento en un grupo de pacientes con EM y deterioro cognitivo después de 12 semanas de tratamiento⁹⁷.

La metilprednisolona también ha mostrado una cierta mejoría del funcionamiento cognitivo en pacientes con EM y deterioro cognitivo⁹⁵. Finalmente, algunos fármacos inmunomoduladores, como Interferon beta-1 a y 1 b han mostrado un efecto beneficioso, en las formas remitente-recidivantes, sobre determinadas funciones cognitivas (procesamiento de la información, aprendizaje visual, recuerdo y atención) después de un periodo de tratamiento de uno y dos años⁹⁸.

Por otra parte, se ha tratado de evaluar la validez de las *técnicas* de rehabilitación cognitiva en el tratamiento de la disfunción cognitiva en la EM. Por rehabilitación cognitiva entendemos cualquier estrategia de intervención o técnica que permite a los pacientes remediar, aliviar o manejar los déficits cognitivos que se producen tras una lesión cerebral⁹⁹ mediante mecanismos de rehabilitación o restitución, compensación, sustitución, estimulación o integración¹⁰⁰.

Hasta la actualidad, los resultados obtenidos en la rehabilitación cognitiva de los pacientes con EM son contradictorios. Así, mientras que algunos investigadores no han podido observar una mejoría de la función cognitiva⁴, otros autores, como Plohmann y cols. afirman haber demostrado eficacia de algunas técnicas de rehabilitación cognitiva¹⁰¹. A pesar que los resultados obtenidos parecen prometedores, todavía es un área que está sometida a evaluación.

En este sentido entendemos que las futuras investigaciones deberían centrar su atención en el entrenamiento de estrategias cognitivas específicas que, hoy en día, están poco estudiadas en la EM, aunque si existe una amplia experiencia en otro tipo de enfermedades neurológicas (e.g., traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, etc.)⁹⁹.

Pensamos que, también en los pacientes con EM, se debería investigar la posible eficacia de las estrategias mnésicas (e.g., ayudas externas, estrategias mnemotécnicas, técnicas de estudio y la utilización de los sistemas de memoria preservados como la memoria implícita), los entrenamientos en atención sostenida selectiva y dividida y las técnicas implicadas en la resolución de problemas (e.g., habilidades de razonamiento, producción de ideas estrategias de solución y producción, juicio social; veáse, Muñoz y Tirapu¹⁰²). Las ayudas externas de la memoria apoyan al paciente, al reducir el nivel de exigencia cognoscitiva y proporcionar auxilio al enfermo con deterioro cognitivo para guiar la información que debe ser recuperada.

Otras ayudas externas sencillas, tales como agendas, calendarios, listas y notas en lugares especiales, para no olvidar información relevante, o ayudas externas más complejas, como grabadoras, despertadores y temporizadores, sirven para almacenar información y ayudar a recordar a la persona con EM y deterioro cognitivo lo que debe hacer.

Finalmente, debido al déficit atencional que presentan estos enfermos, una de las primeras acciones cognitivas específicas que se deberían realizar con los pacientes con EM y deterioro cognitivo, y que podría ser especialmente beneficiosos para estos pacientes, es la disminución o reducción de las demandas cognitivas, simplificando, hasta donde sea posible, (incluso en su ámbito de trabajo), las demandas cognitivas para evitar que éstas compitan con la atención.

□ Conclusión

– La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que afecta al sistema nervioso central provocando una serie de limitaciones, tanto a nivel físico como cognitivo.

– Diferentes estudios han establecido que en la EM (ya desde fases iniciales de la enfermedad y aún con un grado de incapacidad leve), puede existir un deterioro de algunas funciones cognitivas, como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas.

– Otras funciones cognitivas, como el lenguaje y las habilidades visuoespaciales, están menos estudiadas en la EM. En cualquier caso, parece que el deterioro de estas dos funciones siempre se da en un contexto de deterioro cognitivo más general.

– Es imprescindible el estudio de la función cognitiva de la EM en las fases iniciales del diagnóstico de la enfermedad ya que, a veces, el deterioro cognitivo de estos pacientes se halla enmascarado por la incapacidad física y las alteraciones del estado de ánimo.

– Debemos destacar la importancia del avance tecnológico de las técnicas de neuroimagen, no sólo en la obtención de los datos sino en el análisis y evaluación de los mismos.

– Es importante señalar que la presencia de deterioro cognitivo en la EM produce tanta incapacidad como las limitaciones físicas.

– Al tratarse de personas jóvenes, el deterioro de las funciones cognitivas mencionadas tiene una enorme implicación en la calidad de vida, las relaciones sociales y el desarrollo profesional.

– Un estudio profundo, exhaustivo y completo de la función cognitiva en la EM a comienzos de la enfermedad permitirá a los profesionales desarrollar y llevar a cabo programas de rehabilitación cognitiva para mejorar los déficits cognitivos en estos sujetos y así su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW. Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas. Madrid: ED-MISA, 2000.
- 2.- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and WCST performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 420-425.
- 3.- Vicens A, de Castro P. Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica (1980-1991). *Neurología* 1992; 7 (7): 185-189.
- 4.- Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998; 8 (2): 43-47.
- 5.- DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17 (1): 23-29.
- 6.- Rao S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8 (5): 503-542.
- 7.- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzag F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41 (5): 685-691.
- 8.- Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D, Li D. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1999; 179 (3): 127-131.
- 9.- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinión in Neurology* 1995; 8 (3): 216-220.
- 10.- Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 872-877.
- 11.- Vicens A, Iriarte J, de Castro P, Castejón C, Martínez-Lage JM. Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. *Neurología* 1992; 7 (7): 171-175.
- 12.- Folstein MF, Folstein SE, McHung PR. Mini - Mental. A practical method for grading the cognitive state of patients for the Clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 13.- Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980; 37 (9): 557-559.
- 14.- Arnett PA. Neuropsicología en Esclerosis Múltiple. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple* 2002; 9: 8-21.
- 15.- Bobholz J, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinión in Neurology* 2003; 16: 283-288.
- 16.- Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19 (6): 810-824.
- 17.- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonnevill LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. *Neurology* 2004; 63: 335-339.
- 18.- Sanz de la Torre JC, Pérez-Rios M. Neuropsychological evaluation in a case of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2000; 30 (12): 1161-1165.
- 19.- Foong J, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of Magnetic Resonance Spectroscopy as an index of focal pathology. *J Neuropsych Clin Neurosc* 1999; 11 (1): 45-50.
- 20.- Pozilli C, Possafiume D, Bernardi S, Pantano P, Incoccia Ch, Bastianello S, Bozzao L, Lanzi GL, Fieschi C. Spect, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 110-115.
- 21.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 22.- Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, Harel Y. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 744-749.
- 23.- Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R, Bosone D, Bergamaschi R, Citterio A, Martelli A, Sibilla L, Savoldi F. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationship. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 124-128.
- 24.- 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.
- 25.- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 529-532.
- 26.- Simon JH, Jacobs LD, Champion MK, Rudick RA, Coakfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajannie M, Miller DE, Wende K, Marteus-Davindson A, Kinkel RP, Munschaner FE, Brownscheidle CM. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing MS. *Neurology* 1999; 53: 139-148.
- 27.- 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. *J Neurol Sci* 1995; 132 (2): 222-227.
- 28.- Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimore Y., Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairments as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting. *Multiple sclerosis* 2005; 76: 519-526.
- 29.- Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter GC. Administration and scoring manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC). New York: Demos 1999.
- 30.- Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47 (1): 98-104.

- 31.- Petersen RC, Kokmen E. Cognitive and psychiatry abnormalities in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64 (6): 657-663.
- 32.- Nyenhuis DL, Luchetta T, Yamamoto C, Terrien A, Bernardin L, Rao SM, Garron DC. The development standarditation and initial validation of the Chicago Multiscale Depression Inventory. *J Pers Assess* 1998; 70 (2): 386-401.
- 33.- Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 328-337.
- 34.- Dalton EJ, Heinrichs W. Depression in multiple sclerosis: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 2005; 19: 152-158.
- 35.- Arnett PA, Higginson CH, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst, JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999; 13: 434-446.
- 36.- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, Brochet B, Falantano M, Filippi M, Hérise-Dulo L, Montalban X, Parreira E, Holman CH, De Sa J, Langdon DW. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.
- 37.- Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J, et al. Atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 524-531.
- 38.- Chard DT, Griffin CM, Rashid W, Davies CR, Altmann DR, Kapoor R, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 387-391.
- 39.- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla MD, Guido MD, 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.
- 40.- Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, Vaitl D. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006; 30: 891-898.
- 41.- Prister A, Quarantelli M, Orefice G, Lanzillo R, Brunetti A, Mollica C, Salvatore E, Brescia-Morra V, Coppola G, Vacca G, Alfano B, Salvatore M. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 29: 859-867.
- 42.- Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Regional grey matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology* 2006; 63: 1175-1180.
- 43.- Casanova-Gonzalez MF, Cabrera-Gómez JA, Aquino-Cías J, Aneiros-Rivas R, Fernández-Bermudez R. Neurophysiological assessment in patients with clinically defined multiple sclerosis with special reference to P300 wave study. *Rev Neurol Dec* 1999; 29 (12): 1134-1137.
- 44.- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, & cols. Neuropsychological effects in Interferon β -1^a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48 (6): 885-892.
- 45.- Filley CM, Heaton RK, Nelson LM, Burks JS, Franklin GM. A comparison of dementia in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46 (2): 157-161.
- 46.- Butters MA, Goldstein G, Allen DN, Shemansky WI. Neuropsychological similarities and differences among Huntington's disease, multiple sclerosis and cortical dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 1998; 13 (8): 721-735.
- 47.- Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence scale. Mew York: Psychological Corparation 1955.
- 48.- Mattis S. Dementia Rating Scale (DRS). Odessa FL: Psychological Assessment Resources 1976.
- 49.- Dujardin K, Donze AC, Hantecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed MS. *European J Neurol* 1998; 5 :61-66.
- 50.- Jansen DA, Cimprich B. Attentional impairment in person with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1994; 26 (2): 95-102.
- 51.- Kujala P, Portin R, Ruutianen J. Language function in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 141 (1-2): 79-86.
- 52.- Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4 (5): 433-439.
- 53.- Coo H, Hopman WM, Edgar CM, McBride EV, Brunet DG. The Paced auditory Serial Addition Test: to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 85-89.
- 54.- Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *J Clinic Exp Neuropsychol* 1998; 20 (1): 98-106.
- 55.- Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junque C, Bello J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. The effect of medial frontal and posterior parietal demylinating lesions on stroop interference. *Neuroimage* 2001; 13 (1): 68-75.
- 56.- Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J., Niederhofer H, Kutzelnigg A, Ritter S, Golaszewski S, Iglseider B, Ladurne G. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 125 (6): 1275-1282.
- 57.- Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for the rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 661-663.
- 58.- Zakzanis KK. Distinct Neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15 (2): 115-136.
- 59.- Archibald, C.J & Fisk, J.D. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22 (5): 686-701.

- 60.- Schacter DL, E. Tulving. What are the memory systems of 1994? In DL Schacter and E. Tulving (Eds.), *Memory Systems*. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 1-38, 1994.
- 61.- Tulving E. On the uniqueness of episodic memory. In L.-G. Nilsson H.J. Markowitsch (Eds), *Cognitive neuroscience of memory*. Göttingen: Hogrefe & Huber, pp. 11-42, 1999
- 62.- Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology* 1997; 11: 357-366.
- 63.- Laatu S, Hamalainen P, Revonsuo A, Portin R, Ruutiainen J. Semantic Memory Deficit In Multiple Sclerosis; Impaired Understanding Of Conceptual Meanings. *Neurol Sci* 1999; Jan 15; 162 (2): 152-161.
- 64.- Randolph JJ, Arnet, PA, Freske P. Metameory in multiple sclerosis: exploring affective and executive contributions. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2004; 19: 259-279.
- 65.- Seinela A, Hamalainen P, Koivisto M, y Ruutiainen J. Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2002; 198: 79-85.
- 66.- Blum D, Yonelinas AP, Luks T, Newitt D, Oh J, Lu Y, Nelson S, Goodkin D, Pelletier D. Dissociating perceptual and conceptual implicit memory in multiple sclerosis patients. *Brain Cogn* 2002; 50: 51-61.
- 67.- 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 (3): 305-308.
- 68.- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; Jan; 14 (1): 32-44.
- 69.- DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel R. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1998; 20: 376-390.
- 70.- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press, 1983.
- 71.- Vitkovitch M, Bishop S, Dancey, Richards A. Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40 (9): 1570-1576.
- 72.- Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in múltiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychological Medicine* 1991; 21 (1): 59-68.
- 73.- Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, Sirabian G, Breís S, Canal N, Comi G. Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Europ Neurol* 1994; 34 (6): 324-328.
- 74.- Lethlean JB, Murdoch BE. Performance of subjects with multiple sclerosis on test of high-level language. *Aphasiology* 1997; 11: 39-57.
- 75.- Friend KB, Rabin BM, Groninger L, Deluty RH, Bever C, Grattan L. Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 1999; 13: 78-94.
- 76.- Sepulcre J, Goñi J, Barbosa C, Masdeu J, Villoslada P. Syntactic and lexical access abilities are impaired in patients with multiple sclerosis. 35th Annual Neuroscience Meeting. Washington. 35th ANM, 2005.
- 77.- Drake MA, Allegri RF, Carra A. Language abnormalities in patients with Multiple sclerosis. *Neurología* 2002; 17: 12-16.
- 78.- Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 443-446.
- 79.- Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996; 47: 576-578.
- 80.- Jonsdottir MK, Magnusson T, Kjartansson O. Pure alexia and word-meaning deafness in a patient with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1998; 55: 1473-1474.
- 81.- Devere TR, Trotter JL, Anne HC. Acute aphasia in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2000; 57: 1207-1209.
- 82.- Beatty WW. Fluency in multiple sclerosis: which measure is best? *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 261-264.
- 83.- Laffe SL, Glabus MF, Kelley RE, Minagar A. Acute verbal dyspraxia, a rare presentation in multiple sclerosis: a case report with MRI localization. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 630-632.
- 84.- Mao-Draayer Y, Panitch H. Alexia without agraphia in multiple sclerosis: a case report with magnetic resonance imaging localization. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 705-707.
- 85.- Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting Multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 30; 195 (2): 103-109.
- 86.- Haupts MR, Hardt C, Pohlau D, Sczesni B, Elias W, Langenbahn H, Obert HJ, Wussow PV. Quality of life as a predictor for change in disability in MS. *Neurology* 2001; May 8; 56 (9): 1250.
- 87.- Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammomohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1996; 53: 980-984.
- 88.- Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE. Identifying Multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for cognitive impairment (SEFCI). *Neurology* 1995; 45: 718-723.
- 89.- Tröster AI. Assessment of movement and demyelinating disorders. In P.J. Snyder & P.D. Nussbaum (Eds). *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*. NY: American Psychological Association, 1998.
- 90.- Beatty WW, Wilbanks SL, Blanco CR, Hames KA, Tivis R, Paul R H. Memory disturbance in multiple

- sclerosis: Reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18: 56-62.
- 91.- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindenboom J, de Sonneville LM, Kalkers NF, Polman DH. The Brief Battery of neuropsychological test: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7 (4): 263-267.
 - 92.- Benedict RH, Wahling E, Bakshi, R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality and behaviour change. *J Neurol Science* 2005; 235: 29-34.
 - 93.- Gillson G, Richard TL, Smith RB, Wright JV. A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8 (1): 30-35.
 - 94.- Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, Carlesimo GA, Zibellini G, Caltagirone C. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler* 2001; 7 (6): 354-358.
 - 95.- Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the Multiple Sclerosis Functional Composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 105 (3): 164-168.
 - 96.- Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW, Kulig, B, van Loenen, AC, Polman CH. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology* 1994; 44 (9): 1701-1705.
 - 97.- Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Schwid S, Noviasky J. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (3): 350-356.
 - 98.- Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in Multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47 (1): 11-14.
 - 99.- Wilson B. Case studies in Neuropsychological Rehabilitation. Oxford University Press, 1999.
 - 100.- Ginarte-Arias Y. Rehabilitación cognitiva. Aspectos teóricos y metodológicos. *Rev Neurol* 2002; 34 (9): 870-876.
 - 101.- Plohmann AM, Kappos L, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S, Bellaiche Y, Lechner-Scott J. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 455-462.
 - 102.- Muñoz JM, Tirapu J. Rehabilitación Neuropsicológica. Madrid: Síntesis. Madrid, 2001.

Analytical epidemiology: risk factors associated with multiple sclerosis

MARINO ZORZON*, MD AND ROBERT ZIVADINOV**, MD, PHD

*Department of Clinical Medicine and Neurology, University of Trieste, Trieste, Italy.

**Department of Neurology, University at Buffalo, The Jacobs Neurological Institute, Buffalo Neuroimaging Analysis Center, State University of New York, Buffalo, NY, USA.

SUMMARY. Studies of analytic epidemiology can test hypotheses suggested by descriptive studies and try to find etiologic clues. Multiple sclerosis (MS) is a presumed autoimmune disease the cause of which is still undetermined. Strong evidence indicates that environmental factors are at play in triggering the disease in genetically susceptible individuals. Recent genome-wide screens showed that no single MS susceptibility locus is necessary or sufficient to cause MS. Environmental factors, as genetic factors, may not only play a role in disease causation but also modulate the subsequent behaviour of the disease and its outcome. In this review, the most recent studies on genetic and non-genetic risk factors for multiple sclerosis are considered.

Key words: multiple sclerosis, analytic epidemiology, descriptive studies, genetic risk factors.

RESUMEN. Los estudios de epidemiología analítica pueden comprobar hipótesis sugeridas por los estudios descriptivos y tratar de encontrar claves etiológicas. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad supuestamente autoinmune cuya causa permanece indeterminada. Hay importantes indicios de que un factor ambiental puede jugar un papel importante en el desencadenamiento de la enfermedad en sujetos susceptibles genéticamente. Estudios recientes de mapeo genómico completo han mostrado que no hay ningún locus único necesario, ni suficiente, de susceptibilidad para causar la EM. Los factores ambientales, al igual que los factores genéticos, pueden no sólo jugar un papel en la causa de la enfermedad, sino también modular el curso subsiguiente de la enfermedad y el resultado final. En esta revisión se consideran los estudios más recientes en cuanto a los factores de riesgo genéticos y no genéticos.

Palabras clave: esclerosis múltiple, epidemiología analítica, estudios descriptivos, factores de riesgo genéticos.

Descriptive epidemiological studies on the distribution of a disease are useful to advance hypotheses on the etiology of such a disease. Analytic epidemiology, which is specifically involved in the recognition of the cause of disease and is aimed at identifying factors that are associated with either high or low risk of disease, can test these hypotheses by means of case-control studies or prospective studies. The former allow us to estimate the relative risk associated with a series of suspected risk factors, with the latter it is possible to calculate the absolute risk of disease in the cohort exposed and in the cohort unexposed to the factor(s). Although a statistically significant association between a given risk factor and the disease does not necessarily imply a cause-effect relationship, such associations must be pursued because they may provide etiologic clues¹.

Multiple sclerosis (MS) is a presumed autoimmune disease of the central nervous system affecting mainly young adults. The factor(s) that provokes the autoimmune response remains to be established, although epidemiological studies suggest an interplay between genetic and environmental factors in the etiology of MS^{2,3}.

In this view, the disease is caused by an autoimmune process that is triggered, in susceptible individuals, by the exposure to one or several environmental factors. The same factors that are active in determining or triggering the development of MS may be involved also in the modulation of the subsequent course of the disease and its severity.

Therefore, the study of the analytic epidemiology of MS can give valuable information on factors that may confer susceptibility to the disease and influence the disease course and prognosis.

□ Genetic factors

Exogenous factors are very relevant in the pathogenesis of MS, but the convincing data from familial, twin, adoption and half-sib studies suggest that there is a strong genetic factor in MS, and this hypothesis is strongly supported by the higher rate of concordance for MS consistently observed in monozygotic (28%) versus dizygotic (5%) twins in different populations⁴⁻⁸. Yet, how the genetic factors operate remains to be established.

Evidence is mounting that the most important genetic factor in MS is located on human leucocyte

antigen (HLA) class II region on the short arm of chromosome 6, more precisely, carrying the HLA-DR-DQ haplotype HLA-DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602 increases the risk of MS three to four times in western and northern Europeans^{9,10}. However, there may not be a single major susceptibility gene but other genes different than those related to the HLA region, such as the interleukin-1 cluster¹¹, the T cell receptor beta genes^{12,13}, the genes that encode apolipoprotein E (apoE)^{14,15}, CTLA-4^{16,17}, ICAM-1 and SH2D2A¹⁸, may be involved.

In a pedigree of Pennsylvania Dutch extraction, in which MS segregated with an autosomal dominant inheritance pattern, 18 family members were serotyped for HLA class I and II and analysed by a genoma-wide screen for linkage analysis. Evidence was found for suggestive linkage to markers on 12 p12 conditional on the presence of DR15, DQ6. Contingency table analysis showed that all MS affected individuals had both the DR15, DQ6 allele and the 12 p 12 haplotype, whereas the unaffected individuals had either one or neither of these markers. Limited to this family, these data suggest that both HLA DR15, DQ6 and a locus on chromosome 12 p 12 may be necessary for the development of MS¹⁹.

HLA class II haplotypes may exert both predisposing and protective effects in MS since in a Finnish family study the most important predisposing haplotype was DRB1*15, DQB1*0602, as expected, but DRB1*13, DQB1*0603 was negatively associated with MS in transmission disequilibrium test²⁰. Another study, aimed at identifying loci within the HLA region that predispose to relapse-onset MS besides HLA-DR2 haplotype, showed that C1_3_2*354 was also associated with an increased risk for developing relapse-onset MS, independently of HLA-DR2. This allele is encoded within an ancestral haplotype that is highly linked to HLA-DR3. The joint effect of this ancestral haplotype and HLA-DR2 resulted in an odds ratio (OR) of 8.7 to develop relapse-onset MS. In addition, a protective factor was found: carriers of tumor necrosis factor (TNF) alfa*107 had a 0.5 fold lower risk to develop relapse-onset MS²¹.

HLA class I alleles may also have a modulating effect on the susceptibility to MS, since in a Swedish study the HLA-A*0301 allele increased the risk of MS (OR=2.1), independently of DRB1*15, DQB1*06, whereas, HLA A*0201 decreased the overall risk (OR=0.52), and the presence of HLA-A*0201 reduced the risk of MS for DRB1*15, DQB1*06 carriers from 3.6 to 1.5²².

Probably, the contribution of single genes to the susceptibility to MS is limited, in contrast, interactions between different genes might result in a syn-

ergistic effect with a dramatic increase in disease susceptibility²³.

The concept that multiple interacting genes increase the risk of MS is supported by the findings of a study on the impact of consanguineous matings on the recurrence risk of sibs of MS index cases²⁴. In this study, the Authors identified 24 MS index cases whose parents were related. Twenty two had 67 sibs of whom 6 also had MS, yielding a recurrence risk of nearly 9%, significantly higher than for sibs of MS index cases from non- consanguineous parents.

Recent genoma-wide screens using microsatellite markers confirmed that no single MS susceptibility locus is necessary or sufficient to cause MS and that additional genetic factors contribute to susceptibility to MS. These findings are compatible with a polygenic etiology of MS²⁵⁻²⁷.

The influence of genes on disease course and clinical outcome in MS patients has been widely investigated but no consistent pattern has emerged from the results so far. The attention was focused on several genes of supposed importance within the HLA class II region and on genes encoding various proteins and cytokines, such as apoE, interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), interleukin-1 beta (IL-1 beta), metalloproteinase-9 (MMP-9), TNF, and CD24^{12,28-34,35,36}.

A large data set of Swedish patients was used to investigate the impact of HLA-DRB1 alleles on clinical course and disease severity in MS²⁸. The results were that in addition to DR15, also DR17 was positively associated with susceptibility to MS; that none of the HLA-DRB1 alleles influenced the course and outcome of MS patients; and that carriers of DR15 were prone to MS development at an earlier age than non-carriers.

One case-control study examined the relationship between HLA genotype and disease severity, as measured by brain MRI quantitative markers of demyelinating and destructive pathology, in patients with MS³³. The study findings suggested that some HLA alleles may predict the destructive pathological processes visible on MRI.

MS most frequently presents with a relapsing-remitting (RR) onset that can be distinguished from primary progressive (PP) MS. RRMS is characterised by an inflammatory reaction in which anti-inflammatory cytokine IL-10 and pro-inflammatory cytokine TNF may play a major role. A case-control study showed that RR MS is associated with an innate pro-inflammatory cytokine profile in contrast to PP MS³⁰. Members of families with low IL-10 and high TNF production had a fourfold increased risk of developing MS in comparison with members of families with high IL-10 and low TNF production. Patients with MS were eightfold more likely to de-

velop RR MS than PP MS when they belonged to families with low IL-10 and high TNF production.

The same group investigated also the impact of IL-1 beta and IL-1 ra as risk factors for susceptibility and progression of relapse-onset MS²⁹. They found that families that were characterised by high IL-1 beta over IL-1 ra production ratio were at 2.2 fold increased risk to have a patient relative with relapse-onset MS than families with a low ratio and that they had a reduction of volumetric magnetisation transfer ratio histogram, which is a measure of parenchymal integrity. Furthermore, families who combined a high IL-1 beta over IL-1 ra ratio with a high TNF over IL-10 production ratio had a 6.2 fold increased risk of relapse-onset MS, whereas innate production of IL-1 beta and IL-1 ra was not related to the outcome of PP MS.

Some findings indicate that clinical heterogeneity of MS, but probably not susceptibility to the disease, may be associated with apoE polymorphism. Later onset of chronic progressive MS was observed in patients carrying the epsilon 2 allele, whereas apoE alleles were found at similar frequency in MS and in the control population³¹. The hypothesis that MS patients who carry the apoE epsilon 4 allele may have a more severe disease course in comparison with those without the apoE epsilon 4 allele³⁷ was supported by one study³⁵ but it was not confirmed by another larger case-control study³⁶.

A polymorphism in the microsatellite of the promoter region of MMP-9, modulating its expression, may play a role in susceptibility to MS and determine an earlier age at onset of disease but its influence on disease severity, evaluated by using clinical and MRI measures, is not established³⁴.

□ Environmental factors

Studies on the geographic distribution of MS and on migrant populations have suggested that environmental etiologic or precipitating factors may contribute to cause the disease in genetically more susceptible individuals³⁸⁻⁴¹.

Among the environmental agents, exposure to infections or chemical and physical agents, vaccinations, hormonal factors, nutritional habits and smoking, and psychological stress are the most studied and biologically plausible risk factors in MS⁴²⁻⁴⁸.

Environmental factors, as genetic factors, may not only play a role in disease causation but also condition the subsequent behaviour of the disease and its outcome.

□ Infections

The possible role of infectious agents in the etiology of MS has been suggested by the geographic gradi-

ent in MS prevalence and incidence, the changes in prevalence due to migration and the effect of age at migration, the occurrence of "epidemics" and clusters of cases in some small communities, and the different temporal pattern of relapses in different geographic areas.

Infections with common childhood viruses, especially at a late age, have been consistently linked to an increased risk of developing MS⁴⁹⁻⁵². Particularly, some studies suggested an association between a history of infectious mononucleosis, a marker of late infection with Epstein-Barr virus (EBV) and risk of MS^{50, 53}. Prospective studies of EBV and cytomegalovirus (CMV) antibodies and risk of MS supported the role of EBV but not of CMV in the etiology of MS^{54, 55}.

In an area of very low incidence of MS like Mexico, an infection with varicella-zoster virus was associated with either the development of MS or the occurrence of a relapse^{56, 57}.

Chlamydia pneumoniae (CP) has been proposed as a possible etiologic agent for MS. A study designed to investigate the association between infections with CP and risk of MS supported a positive association between CP infections and progressive MS, since seropositivity for CP was only moderately associated with risk of RR MS (OR = 1.7; CI = 0.9-3.2), but it was strongly associated with risk of progressive MS (OR = 7.3; CI = 1.4-37.2)⁵⁸. Furthermore, episodes of serologically defined CP infections were associated with an increased risk of exacerbation in a prospective study⁵⁹.

In a prospective study on the relationship between infections and MS exacerbations, the contribution of systemic infections to the natural course of exacerbations and the influence of infections on the integrity of the blood-brain barrier (BBB), as measured by the number of gadolinium-enhancing lesions, was assessed⁶⁰. During a predefined at-risk period of 2 weeks before within 5 weeks after the onset of clinical infection (predominantly upper airway infections) there was an increased risk of exacerbations (rate ratio 2.1). An exacerbation in the context of a systemic infection led to more sustained damage than other exacerbations, but there was no indication that this effect was determined by enhanced opening of BBB.

□ Vaccinations

The report of several anecdotal cases of onset or deterioration of symptoms of MS following vaccination⁶¹ and the results of some case-control studies have suggested that vaccines can influence the onset and course of MS^{63, 64}. Controlled studies and popula-

tion studies, however, failed to establish a link between vaccinations and MS⁶⁵⁻⁶⁹.

Contact with animals and, consequently, exposure to animal infections yielded conflicting results with no consistent pattern⁷⁰⁻⁷³. Exposure to dogs was positively associated with MS in two Spanish case-control studies^{51, 52}, but these results were not confirmed in a case-control study performed in Italy⁶². Moreover, the association of exposure to canine distemper virus with MS was also not confirmed in another large case-control study⁵⁰. Contact with cats was inversely associated with MS, whereas contact with birds increased the risk significantly^{62, 74}.

□ Exogenous factors

The majority of studies regarding occupational exposures and exposure to toxins showed contradictory results not permitting a definite conclusion. In fact, in some studies occupational exposure to chemicals was linked to a higher risk of MS^{51, 72, 75-78}, while others did not confirm these results^{43, 62, 79}. Organic solvents used by painters, construction workers, shoe and leather workers and workers in the textile industry^{51, 72, 75-78} were more commonly associated with increased risk of MS.

The content of Radon in indoor inhaled air has been also recently proposed as a possible risk factor in MS⁸⁰.

Other recently suggested potential risk factors of MS are dental amalgam fillings containing mercury, but a case-control study failed to demonstrate an association between either the number of dental amalgam fillings or the duration of exposure to mercury amalgam and MS⁸¹.

□ Smoking

Experimental data suggest that cigarette smoking may play a role in the development of MS and recent case-control and prospective studies indicate that smoking is associated with an increased risk of MS^{52, 62, 74, 82, 83}.

This habit should be modified and avoided, and the likelihood of being affected by MS can be consequently reduced.

□ Other factors

Dietary habits have been widely studied as potential determinants of MS⁴⁶ and, in particular, meat consumption and intake of dietary fat/fatty acids have been associated with an increased risk of MS^{62, 84, 85}.

On the contrary, the hypothesis that antioxidant nutrients may reduce the risk of MS was not sub-

stantiated by the results of a study on the intakes of carotenoids, vitamin C and vitamin E in two large cohorts of women⁸⁶.

MS prevalence increases with decreasing solar ultraviolet radiation suggesting that sunlight exposure may be protective in MS. This hypothesis was considered plausible in a recent systematic review of the pertinent literature aimed at determining the weight of evidence for several potential non-genetic risk factors for MS⁸⁵. A recent Australian case-control study demonstrated that higher sun exposure during childhood and early adolescence was associated with a reduced risk of MS⁸⁷. In this respect, it is worth mentioning that treatment of mice with the hormone 1,2 dihydroxycholecalciferol completely inhibited experimental autoimmune encephalomyelitis, a model of MS. Since the vitamin D endocrine system is exclusively responsive to sunlight and MS prevalence is highest where the environmental supplies of vitamin D are lowest, it has been proposed to provide supplemental vitamin D to individuals who are at risk for MS⁸⁸.

Several studies have described the seasonal variations of MS relapses in the European countries and in the USA showing that the attacks occur more frequently in winter and spring. In a study performed in Japan, the total number of attacks was significantly higher in the warmest (July and August) and coldest (January and February) months, thus suggesting that the heat of summer in warmer, low latitude areas may be a risk factor for MS exacerbations⁸⁹.

A prospective study examined the association between self reported stressful life events and exacerbations in MS and showed that stressful events were associated with increased risk of exacerbations in RR MS and that this association was independent of the triggering effect of infections or exacerbations⁹⁰. The relationship between stressful events and the occurrence of exacerbation in MS was also examined in a meta-analysis study which showed a significant increase in risk of exacerbation after stressful life events⁹¹.

A possible relationship between physical trauma and MS has been suggested on the basis of a transitory damage to the BBB^{47, 92}, but consistent evidence from clinical studies did not support an association between either cranial and spinal trauma or other physical traumas and MS onset^{48, 62}.

□ Conclusion

In conclusion, this review of the studies of analytic epidemiology on the risk factors of MS shows that both genetic and non-genetic, environmental, factors play a role in the etiology of MS and that they contribute not only to the susceptibility to MS but also to determine the course and the outcome of the disease.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Schoenberg B. Hypothesis testing in neuroepidemiology: experiments of nature and experiments of man. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 85-101.
- 2.- Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 1996; 85 (3): 299-302.
- 3.- Martin R, McFarland HF, McFarlin DE. Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 153-187.
- 4.- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, *et al.* A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986; 315 (26): 1638-1642.
- 5.- Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 1994; 54 (1-2): 1-17.
- 6.- Ebers GC, Dymment DA. Genetics of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 1998; 18 (3): 295-299.
- 7.- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377 (6545): 150-151.
- 8.- Sadovnick AD, Ebers GC, Dymment DA, Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 1996; 347 (9017): 1728-1730.
- 9.- Hillert J, Olerup O. HLA and MS. *Neurology* 1993; 43 (11): 2426-2427.
- 10.- Hillert J. Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S15-17.
- 11.- Crusius JB, Pena AS, Van Oosten BW, Bioque G, Garcia A, Dijkstra CD, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 346 (8980): 979.
- 12.- Schreiber K, Otura AB, Ryder LP, Madsen HO, Jorgensen OS, Svejgaard A, *et al.* Disease severity in Danish multiple sclerosis patients evaluated by MRI and three genetic markers (HLA-DRB1*1501, CCR5 deletion mutation, apolipoprotein E). *Mult Scler* 2002; 8 (4): 295-298.
- 13.- Sellebjerg F, Madsen HO, Jensen CV, Jensen J, Garred P. CCR5 delta32, matrix metalloproteinase-9 and disease activity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 102 (1): 98-106.
- 14.- Chapman J, Vinokurov S, Achiron A, Karussis DM, Mitosek-Szewczyk K, Birnbaum M, *et al.* APOE genotype is a major predictor of long-term progression of disability in MS. *Neurology* 2001; 56 (3): 312-316.
- 15.- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Kollegger H, Berger T, Kristoferitsch W, Schmidt H, *et al.* Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57 (5): 853-857.
- 16.- Harbo HF, Celius EG, Vartdal F, Spurkland A. CTLA4 promoter and exon 1 dimorphisms in multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 1999; 53 (1): 106-110.
- 17.- Ligiers A, Xu C, Saarinen S, Hillert J, Olerup O. The CTLA-4 gene is associated with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999; 97 (1-2): 182-190.
- 18.- Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3 (2): 104-110.
- 19.- Vitale E, Cook S, Sun R, Specchia C, Subramanian K, Rocchi M, *et al.* Linkage analysis conditional on HLA status in a large North American pedigree supports the presence of a multiple sclerosis susceptibility locus on chromosome 12p12. *Hum Mol Genet* 2002; 11 (3): 295-300.
- 20.- Laaksonen M, Pastinen T, Sjoroos M, Kuokkanen S, Ruutiainen J, Sumelahti ML, *et al.* HLA class II associated risk and protection against multiple sclerosis-a Finnish family study. *J Neuroimmunol* 2002; 122 (1-2): 140-145.
- 21.- de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, Giphart MJ, Bollen EL, Uitdehaag BM, *et al.* Evidence for additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. *Neurology* 2002; 59 (4): 549-555.
- 22.- Fogdell-Hahn A, Ligiers A, Gronning M, Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease. *Tissue Antigens* 2000; 55 (2): 140-148.
- 23.- Rasmussen HB, Clausen J. Genetic risk factors in multiple sclerosis and approaches to their identification. *J Neurovirol* 2000; 6 Suppl 2: S23-27.
- 24.- Dessa Sadovnick A, Yee IM, Ebers GC. Recurrence risks to sibs of MS index cases: impact of consanguineous matings. *Neurology* 2001; 56 (6): 784-785.
- 25.- Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gusella JF, Kim DJ, Terwedow H, *et al.* A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Nat Genet* 1996; 13 (4): 469-471.
- 26.- Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, *et al.* Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (8): 1229-1234.
- 27.- Sawcer S, Jones HB, Feakes R, Gray J, Smaldon N, Chataway J, *et al.* A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat Genet* 1996; 13 (4): 464-468.
- 28.- Masterman T, Ligiers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48 (2): 211-219.

- 29.- de Jong BA, Huizinga TW, Bollen EL, Uitdehaag BM, Bosma GP, van Buchem MA, *et al.* Production of IL-1beta and IL-1Ra as risk factors for susceptibility and progression of relapse-onset multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002; 126 (1-2): 172-179.
- 30.- de Jong BA, Schrijver HM, Huizinga TW, Bollen EL, Polman CH, Uitdehaag BM, *et al.* Innate production of interleukin-10 and tumor necrosis factor affects the risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48 (4): 641-646.
- 31.- Ballerini C, Campani D, Rombola G, Gran B, Nacmias B, Pia Amato M, *et al.* Association of apolipoprotein E polymorphism to clinical heterogeneity of multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2000; 296 (2-3): 174-176.
- 32.- Zhou Q, Rammohan K, Lin S, Robinson N, Li O, Liu X, *et al.* CD24 is a genetic modifier for risk and progression of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (25): 15041-15046.
- 33.- Zivadinov R, Uxa L, Zacchi T, Nasuelli D, Ukmar M, Furlan C, *et al.* HLA genotypes and disease severity assessed by magnetic resonance imaging findings in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250 (9): 1099-1106.
- 34.- Fiotti N, Zivadinov R, Altamura N, Nasuelli D, Bratina A, Tommasi MA, *et al.* MMP-9 microsatellite polymorphism and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; in press.
- 35.- De Stefano N, Bartolozzi ML, Nacmias B, Zipoli V, Mortilla M, Guidi L, *et al.* Influence of apolipoprotein E epsilon4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61 (4): 536-540.
- 36.- Pelletier D, Brassat D, Oh J, Swerdlin AR, Hauser SL, Oksenberg JR, *et al.* H Magnetic Resonance Spectroscopy and brain atrophy measurements in relation with apoE genotypes of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60 (Suppl. 1): A269.
- 37.- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, Enzinger C, Ropele S, Lechner A, *et al.* Apolipoprotein E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (1): 25-28.
- 38.- Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B, *et al.* Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001; 103 (1): 20-26.
- 39.- Karni A, Kahana E, Zilber N, Abramsky O, Alter M, Karussis D. The frequency of multiple sclerosis in jewish and arab populations in greater jerusalem. *Neuroepidemiology* 2003; 22 (1): 82-86.
- 40.- Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol* 2004; 55 (1): 65-71.
- 41.- Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000; 123 (Pt 5): 968-974.
- 42.- Cook SD, Rohowsky-Kochan C, Bansil S, Dowling PC. Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 34-42.
- 43.- Mortensen JT, Bronnum-Hansen H, Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology* 1998; 9 (2): 168-171.
- 44.- Fenichel GM. Assessment: Neurologic risk of immunization: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52 (8): 1546-1552.
- 45.- Duquette P, Girard M. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6 (2): 195-201.
- 46.- Lauer K. Ecologic studies of multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (2 Suppl 2): S18-26.
- 47.- Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodriguez M. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1993; 43 (10): 1878-1882.
- 48.- Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, Rodriguez M, Sibley WA, Wolinsky JS. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52 (9): 1737-1745.
- 49.- Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *J Neurovirol* 2000; 6 Suppl 2: S147-151.
- 50.- Hernan MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 2001; 12 (3): 301-306.
- 51.- Frutos Alegria MT, Beltran-Blasco I, Quilez-Iborra C, Molto-Jorda J, Diaz-Marin C, Matias-Guiu J. The epidemiology of multiples sclerosis in Alcoi. Analytical data. *Rev Neurol* 2002; 34 (9): 813-816.
- 52.- Frutos-Alegria MT, Beltran-Blasco I, Quilez-Iborra C, Molto-Jorda J, Diaz-Marin C, Matias-Guiu J. A control and case study of multiple sclerosis in the Alicante and Villajoyosa areas. *Rev Neurol* 2002; 34 (11): 1013-1016.
- 53.- Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, Gout O, Heinzlef O, Roulet E, *et al.* Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology* 2000; 54 (12): 2307-2310.
- 54.- Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernan MA, Olek MJ, *et al.* Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001; 286 (24): 3083-3088.
- 55.- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, *et al.* Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA* 2003; 289 (12): 1533-1536.
- 56.- Tarrats R, Ordonez G, Rios C, Sotelo J. Varicella, ephemeral breastfeeding and eczema as risk factors for multiple sclerosis in Mexicans. *Acta Neurol Scand* 2002; 105 (2): 88-94.

- 57.- Ordóñez G, Pineda B, García-Navarrete R, Sotelo J. Brief presence of varicella-zoster viral DNA in mononuclear cells during relapses of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61 (4): 529-532.
- 58.- Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, *et al.* Infection with *Chlamydia pneumoniae* and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003; 14 (2): 141-147.
- 59.- Buljevac D, Verkooyen RP, Jacobs BC, Hop W, van der Zwaan LA, van Doorn PA, *et al.* *Chlamydia pneumoniae* and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2003; 54 (6): 828-831.
- 60.- Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, *et al.* Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125 (Pt 5): 952-960.
- 61.- Miller H, Cendrowski W, Shapira K. Multiple sclerosis and vaccination. *BMJ* 1967; 2 (546): 210-213.
- 62.- Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, *et al.* Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci* 2003; 24 (4): 242-247.
- 63.- Sievers EJ, Heyneman CA. Relationship between vaccinations and multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (1): 160-162.
- 64.- Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22 (2): 151-154.
- 65.- Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48 (2): 312-314.
- 66.- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, *et al.* Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 327-332.
- 67.- Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 319-326.
- 68.- DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, *et al.* Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60 (4): 504-509.
- 69.- Currier RD, Meydrech EF, Currier MM. Measles vaccination has had no effect on the occurrence of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53 (12): 1216.
- 70.- Operskalski EA, Visscher BR, Malmgren RM, Detels R. A case-control study of multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39 (6): 825-829.
- 71.- Hopkins RS, Indian RW, Pinnow E, Conomy J. Multiple sclerosis in Galion, Ohio: prevalence and results of a case-control study. *Neuroepidemiology* 1991; 10 (4): 192-199.
- 72.- Casetta I, Granieri E, Malagu S, Tola MR, Paolino E, Caniatti LM, *et al.* Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 1994; 13 (3): 120-128.
- 73.- Hodge MJ, Wolfson C. Canine distemper virus and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (2 Suppl 2): S62-69.
- 74.- Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* 2001; 92 (4): 281-285.
- 75.- Landtblom AM, Flodin U, Karlsson M, Palhagen S, Axelsson O, Soderfeldt B. Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19 (6): 399-404.
- 76.- Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13 (6): 718-720.
- 77.- Amaducci L, Arfaioi C, Inzitari D, Marchi M. Multiple sclerosis among shoe and leather workers: an epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol Scand* 1982; 65 (2): 94-103.
- 78.- Beltran I, Molto-Jorda JM, Diaz-Marin C, Martin R, Matias-Guiu J. Analytical epidemiological study of multiple sclerosis in Alcoi. *Rev Neurol* 1998; 26 (149): 67-69.
- 79.- Juntunen J, Kinnunen E, Antti-Poika M, Koskenvuo M. Multiple sclerosis and occupational exposure to chemicals: a co-twin control study of a nationwide series of twins. *Br J Ind Med* 1989; 46 (6): 417-419.
- 80.- Bolviken B, Celius EG, Nilsen R, Strand T. Radon: a possible risk factor in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22 (1): 87-94.
- 81.- Casetta I, Invernizzi M, Granieri E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 2001; 20 (2): 134-137.
- 82.- Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (1): 69-74.
- 83.- Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61 (8): 1122-1124.
- 84.- Gusev E, Boiko A, Lauer K, Riise T, Deomina T. Environmental risk factors in MS: a case-control study in Moscow. *Acta Neurol Scand* 1996; 94 (6): 386-394.
- 85.- Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004; 23 (1-2): 1-12.
- 86.- Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology* 2001; 57 (1): 75-80.
- 87.- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, *et al.* Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327 (7410): 316.
- 88.- Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000; 59 (4): 531-535.
- 89.- Ogawa G, Mochizuki H, Kanzaki M, Kaida K, Motoyoshi K, Kamakura K. Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. *Neurol Sci* 2004; 24 (6): 417-419.

- 90.- Buljevac D, Hop WC, Reedecker W, Janssens AC, van der Meche FG, van Doorn PA, *et al.* Self reported stressful life events and exacerbations in multiple sclerosis: prospective study. *BMJ* 2003; 327 (7416): 646.
- 91.- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004; 328 (7442): 731.
- 92.- Poser CM. Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol* 2000; 57 (7): 1074-1077.

Alteraciones genitourinarias en la esclerosis múltiple

CARLOS MARTÍN GARCÍA*, JESÚS SALINAS CASADO**, MIGUEL VIRSEDA CHAMORRO***

*Servicio de Urología. Hospital de Valdepeñas. Ciudad Real.

**Servicio de Urología. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

***Hospital Central de La Defensa. Madrid.

RESUMEN. En pacientes con esclerosis múltiple no hay correlación entre los síntomas clínicos y el diagnóstico urodinámico. Por tanto, el diagnóstico urodinámico es esencial no sólo para el diagnóstico sino también para realizar un plan terapéutico adecuado. El diagnóstico de disinergia vesicoesfinteriana es un factor de riesgo en estos pacientes. En nuestra serie, el 100% de los casos con disfunción eréctil presentaron también disinergia vesicoesfinteriana.

Palabras clave: esclerosis múltiple, disfunción vesicouretral.

SUMMARY. In patients with MS there is no correlation between the clinical symptoms and urodynamic diagnosis. Therefore urodynamic diagnosis is essential not only for diagnosis but also for development of suitable treatment. The urodynamic diagnosis of dysfunction of the bladder sphincter is a risk factor in patients with MS. In our series 100% of the cases with erectile dysfunction also had dysfunction of the bladder sphincter.

Palabras clave: multiple sclerosis, genitourinary dysfunction.

Es bien conocido que la incidencia de las alteraciones miccionales en la esclerosis múltiple es alta, pues alcanzan al 96% de los enfermos cuando la duración del proceso es superior a los 10 años; por lo tanto, es una causa importante de incapacitación social y laboral, merma la calidad de vida y aumenta la morbilidad, debido a la repentina necesidad de orinar sin previo aviso y a la pérdida del control urinario, así como al deterioro en la vida sexual.

Se define vejiga neurógena como toda disfunción vesicouretral ocasionada por la alteración de las vías de inervación vesicoesfinteriana, con independencia del nivel de afectación. En función de los datos urodinámicos y electromiográficos se consideran los siguientes tipos diagnósticos de vejiga neurógena en la esclerosis múltiple: la vejiga neurógena tipo neurona motora superior, la vejiga neurógena tipo neurona motora inferior, la vejiga neurógena tipo neurona motora mixta y la lesión simpática vesicouretral.

El curso variable y prácticamente individualizado de la enfermedad, así como el incierto pronóstico de signos más invalidantes, con periodos de remisión más o menos prolongados, hace difícil establecer el momento de aparición de las alteraciones en el terreno de la sexualidad, en un paciente con esclerosis múltiple.

El hecho de que la enfermedad se presenta fundamentalmente en la juventud o en la edad media de la vida, la época más activa sexualmente y potencialmente más fértil, nos hace abordar el problema

de la sexualidad ampliamente en busca de una solución para que estos enfermos puedan desarrollar una sexualidad satisfactoria y con un concepto de normalización de la misma. Debemos tener en cuenta que la libido, en la inmensa mayoría de los casos, no se encuentra básicamente alterada. Por tanto la dificultad o la imposibilidad de lograr la erección, la falta de eyaculación, en el hombre con esclerosis múltiple, así como la pérdida habitual de la percepción orgásmica genital pueden condicionar graves perturbaciones psicológicas, como una baja autoestima, sentimiento de desconfianza, celos, temor al abandono por parte de su pareja, etc., que van a establecer un círculo vicioso para el apropiado disfrute sexual, al impedir el clima y la actitud positiva necesaria para sobrellevar de forma adecuada el curso de su enfermedad, y muy en particular, de su relación de pareja.

Una parte importante, por tanto, de los pacientes con esclerosis múltiple van a requerir a lo largo de la evolución de su enfermedad y fundamentalmente en las formas espinales de la misma, algún método para solucionar esa disfunción eréctil, bien sea para provocar la erección, para mantenerla en el tiempo o para inducirla por medios mecánicos o farmacológicos.

Existe impotencia neurogénica cuando un proceso central (como la esclerosis múltiple) o periférico afecta a la iniciación de la relajación del músculo liso

Tabla I Tipos de vejiga neurógena en la esclerosis múltiple

	Pacientes	Hiperreflexia %	Disinergia %	Arreflexia %	Normal %
Andersen (1976)	52	63	31	40	4
Awad (1984)	57	66	52	21	12
Blaivas (1979)	41	56	30	40	4
Bradley (1973)	99	59	20	40	–
Bradley (1978)	302	62	–	34	–
Eardley (1991)	24	63	27	13	25
Goldstein (1982)	86	76	66	19	–
Gonor (1985)	64	78	12	20	2
Hassouna (1984)	37	70	–	18	11
Martín (1999)	41	81	35	10	7
Mayo (1985)	89	78	6	6	12
McGuire (1984)	46	72	46	28	–
Petersen (1982)	88	83	41	16	1
Philp (1981)	52	99	–	0	–
Piazza (1979)	31	74	–	6	9
Schoenburg (1979)	39	69	50	5	15
Sirls (1994)	113	70	–	15	6
Summers (1978)	50	52	12	12	18
Van poppel (1983)	160	66	24	24	10
Weinstein (1988)	91	70	18	16	12
Hinson (1995)	70	63	21	28	9

arteriolar y sinusoidal que provoca los cambios hemodinámicos responsables de la erección penéana.

□ Tipos de vejiga neurógena en la esclerosis múltiple¹

En la Tabla I se reflejan los distintos tipos de vejiga neurógena encontrados más frecuentemente en pacientes con esclerosis múltiple, y su frecuencia en las distintas series revisadas.

No obstante, las lesiones desmielinizantes responsables de los trastornos funcionales urinarios en los pacientes con esclerosis múltiple, muestran tendencia a fluctuar y a modificarse en el tiempo, y con frecuencia empeoran con la evolución de la enfermedad. En 18 pacientes con esclerosis múltiple estudiados a lo largo de su evolución, el 55% presentaba un patrón urodinámico diferente al observado en los estudios iniciales de la enfermedad. Por tanto, la vejiga neurógena y la disfunción uretral secundarias a la esclerosis múltiple son dinámicas e imprevisibles, como la propia enfermedad, y la evaluación urodinámica se convierte en imprescindible para el diagnóstico correcto y para el manejo terapéutico adecuado del paciente².

Disfunción vesicouretral neurógena tipo neurona motora superior

En este tipo de lesiones, tanto el segmento sacro correspondiente como las vías periféricas están intactas, pero se interrumpen las vías que comunican el centro sacro con niveles superiores.

La cistomanometría demostrará contracciones involuntarias del detrusor de etiología lesional neurogénica (hiperreflexia) (Figura 1).

En la exploración clínica neurológica se objetivarán unos reflejos uretrales (llenado vesical, tos, Valsalva y bulbocavernoso) normales, en tanto que el control voluntario del esfínter anal se encuentra ausente o disminuido (Figura 2).

La EMG demostrará unos potenciales de acción y unos reflejos normales, pero habrá una afectación del control voluntario sobre los mismos (Figura 2).

Si la lesión es cortical existirá generalmente sinergia detrusor/esfínter periuretral.

Si el nivel lesional se sitúa entre mesencéfalo y centro sacro, se demostrará disinergia detrusor/esfínter periuretral, que atendiendo a la relación en el tiempo entre la contracción del detrusor y la relajación del esfínter externo se puede clasificar en tres tipos (Figura 3):

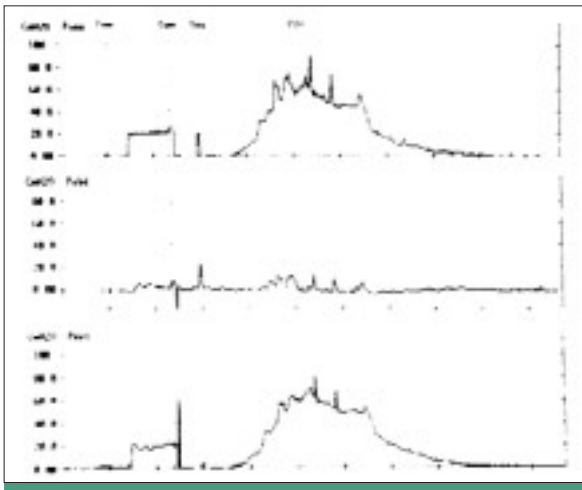


Figura 1 Vejiga neurógena tipo neurona motora superior. Hiperreflexia vesical.

– Tipo I: existe un aumento de la actividad electromiográfica durante la fase inicial de la contracción del detrusor.

– Tipo II: aumentos intermitentes de la actividad electromiográfica durante la contracción del detrusor.

– Tipo III: existe un incremento de la actividad EMG durante toda la fase de contracción del detrusor.

En el trabajo realizado por nuestro grupo todos los pacientes con alteraciones del tracto urinario superior presentaron disinergia vesicoesfinteriana en el estudio urodinámico lo que identifica a esta disfunción como el factor de riesgo más importante para la existencia de alteraciones del tracto urinario superior.

Disfunción vesicouretral neurógena tipo neurona motora inferior

Este tipo lesional se puede definir por afectación de la inervación parasimpática vesical, con ausencia del reflejo del detrusor (arreflexia vesical) o por afectación de la inervación somática voluntaria del esfínter periuretral, aunque lo más frecuente es que se lesionen ambos componentes simultáneamente. La micción en este caso se produce mediante prensa abdominal (Figura 4).

En una lesión neurológica completa (infrecuente en la esclerosis múltiple) de determinado segmento medular o raíces nerviosas periféricas, se producirá una pérdida total de la función motora y sensorial sin actividad EMG, ni voluntaria, ni refleja, de los músculos inervados por la motoneurona afectada o el nervio afectado, y por supuesto ausencia de reflejos uretrales (Denervación EMG) (Figura 5).

Disfunción neurógena vesicouretral tipo neurona motora mixta

Se define por la presencia simultánea de datos clínicos, urodinámicos y electromiográficos de la le-

sión de neurona motora superior y lesión de neurona motora inferior.

Lesión simpática vesicouretral

Su lesión aislada es poco frecuente. Suele acompañar a otros tipos de vejiga neurógena cuando se afecta la inervación simpática vesicouretral D₁₀-L₂. Se define por la descentralización del cuello vesical. Radiológicamente se demuestra un cuello vesical abierto (Figura 6).

Aspectos terapéuticos de la disfunción neurógena vesicouretral en la esclerosis múltiple^{3,4}

Los objetivos en el tratamiento de la disfunción vesicouretral en la esclerosis múltiple son: prevenir las complicaciones, mejorar o curar los síntomas urinarios y evitar los problemas sociales que puede causar la incontinencia. Para llevar a cabo estos objetivos podemos realizar un tratamiento basado en los datos urodinámicos o basado en los síntomas (empíricamente).

Existen factores de riesgo, bien conocidos, en relación a la “vejiga neurógena” de los pacientes con esclerosis múltiple. Estos factores son la utilización de sonda permanente, la existencia de disinergia del detrusor esfínter periuretral, particularmente en los hombres, y la presencia de una baja acomodación con altas presiones vesicales en el llenado.

Con el tratamiento empírico podemos mejorar los síntomas, pero también aumentar los factores de riesgo. Así, un tratamiento con anticolinérgicos puede inhibir las contracciones vesicales involuntarias, pero al mismo tiempo aumentar el residuo postmiccional. Si realizamos un tratamiento basado en los datos urodinámicos, siempre podemos efectuar un tratamiento más agresivo con el objetivo de prevenir las complicaciones. Esto no implica que se deba realizar un estudio urodinámico completo en todos los pacientes con esclerosis múltiple sino en aquellos en que los síntomas urinarios sean persistentes, para así poder determinar el tratamiento más apropiado.

Cateterismo vesical intermitente y tratamiento farmacológico

La técnica de cateterización vesical intermitente se considera el método de elección para el tratamiento de los trastornos del vaciado vesical. Fue introducida por Guttmann en 1947 como método de reinstaurar la función vesical e impedir la infección urinaria crónica en las fases de shock medular. El sondaje vesical intermitente consigue vaciar regularmente la vejiga con una frecuencia de complicaciones muy baja, en seguimientos a largo plazo, y con

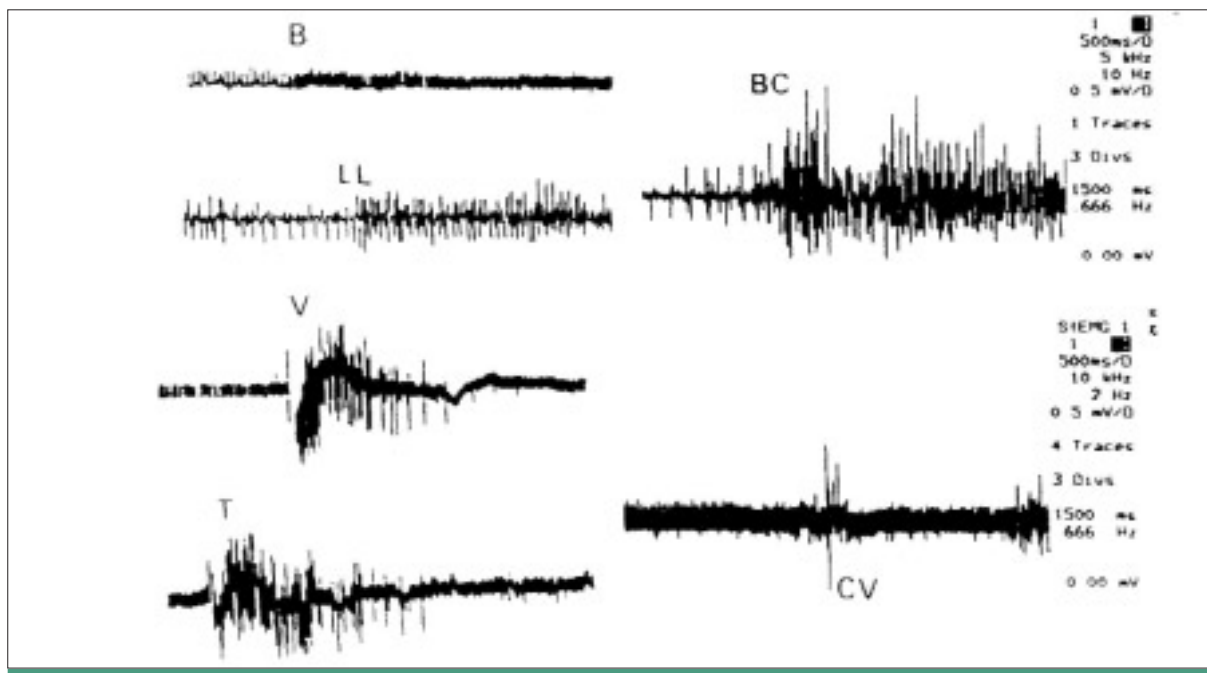


Figura 2 Vejiga neurógena tipo neurona motora superior. Electromiografía del esfínter periuretral. B: base. LL: llenado. V: valsalva. T: tos. BC: bulbocavernoso. CV: control voluntario.

una notable mejoría de la continencia en muchos casos. Se ha descrito que más de la mitad de los pacientes que utilizan esta técnica tienen orinas estériles. En los que se demuestra bacteriuria, pocos presentan semiología de infección del tracto urinario inferior. Además, no existe diferencia en la proporción de cultivos positivos de orina si se compara la técnica de autocateterismos vesicales estériles con la no estéril (limpia).

Debido al conocimiento de la disposición de los neuroreceptores a lo largo de la vejiga y de la uretra se ha generalizado el uso de drogas anticolinérgicas para disminuir la contractilidad vesical (en las hiperreflexias) y también de alfa bloqueantes para disminuir la resistencia uretral a la salida de la orina (bien en la disinergia o bien en algunos tipos de disfunción vesicouretral tipo neurona motora inferior).

Con el uso de anticolinérgicos, es frecuente la aparición de efectos secundarios como la sequedad de boca, visión borrosa o alteraciones de la acomodación, así como constipación intestinal. Por tanto, las dosis se ajustarán en cada paciente en dependencia del resultado terapéutico y efectos secundarios. Además, todos los anticolinérgicos pueden aumentar el volumen residual postmiccional, por lo que se deben hacer controles de forma periódica.

Mediante la combinación de cateterismo intermitente y/o el uso de fármacos anticolinérgicos pueden manejarse la mayoría de los pacientes que presentan disfunción vesicouretral en la esclerosis múltiple.

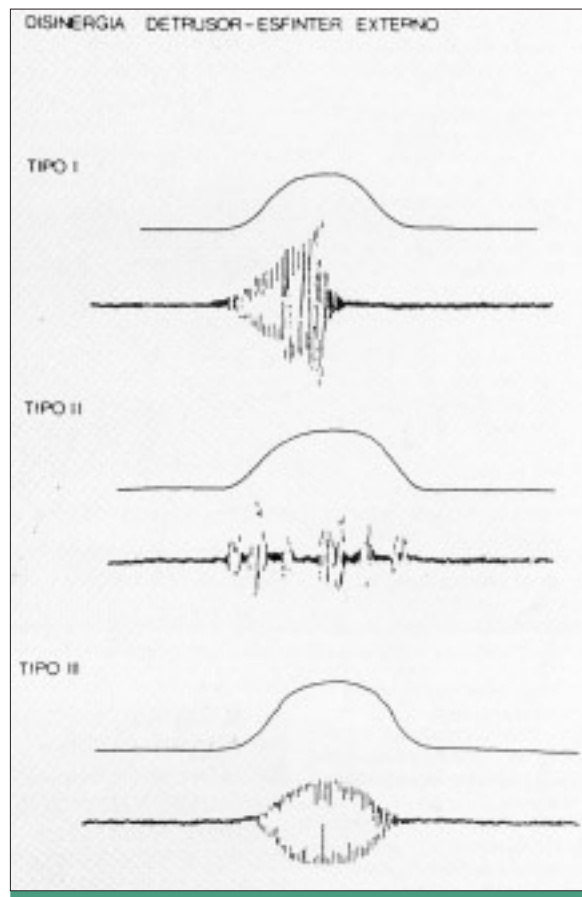


Figura 3 Tipos de disinergia detrusor/esfínter periuretral.

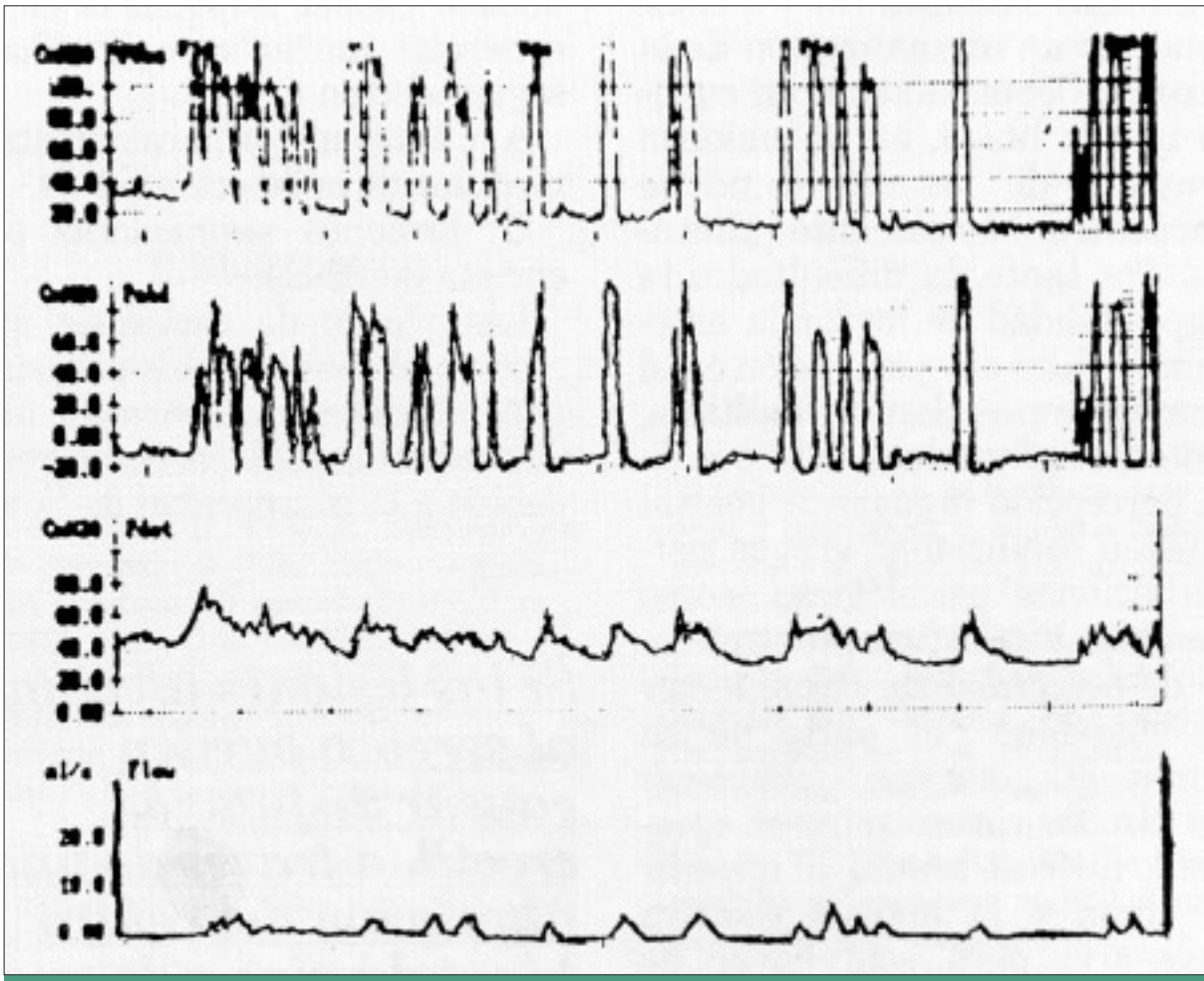


Figura 4 Vejiga neurógena tipo neurona motora inferior. Arreflexia vesical.

En diversos estudios se ha descrito una marcada mejoría de la nicturia mediante la administración intranasal de desmopresina⁵. Su empleo obliga a un control regular de electrólitos séricos y de osmolaridad.

En los casos de insuficiente respuesta a los fármacos anticolinérgicos, se ha ensayado la instilación intravesical de capsaicina con una notable mejoría de la sintomatología urinaria irritativa que perdura durante varios meses, aunque el efecto beneficioso parece ser menor al incrementarse la discapacidad⁶. También se ha empleado la instilación intravesical de oxibutinina como tratamiento de las contracciones involuntarias vesicales con mejoría sintomática en el 55% de los casos⁷.

La colocación de un catéter vesical a permanencia debe evitarse siempre, aunque, desafortunadamente, es usado todavía en algunas instituciones para el tratamiento de la incontinencia. Siempre que sea posible la sonda vesical debe considerarse un procedimiento temporal.

Reeducación de los músculos del suelo pélvico

La función de los músculos del suelo pélvico se deteriora por diferentes razones en la esclerosis múltiple. Los procesos de desmielinización conducen a la denervación de diferentes músculos. También los pacientes que precisan silla de ruedas durante el curso de su enfermedad experimentarán una atrofia de estos músculos.

Teóricamente, la reeducación del suelo pélvico se produce por estimulación de las ramas del nervio pudiendo que provocan una relajación vesical a través del reflejo espinal pudiendo-hipogástrico y pudiendo-pélvico, y se realiza a través del control manual de las contracciones musculares, mediante palpación vaginal y perineal del paciente, y del fisioterapeuta.

Electroestimulación del nervio pudendo

La electroestimulación del nervio pudendo provoca una activación de la contracción del mecanismo esfinteriano distal y una inhibición de la contracción vesical por el reforzamiento de los circuitos

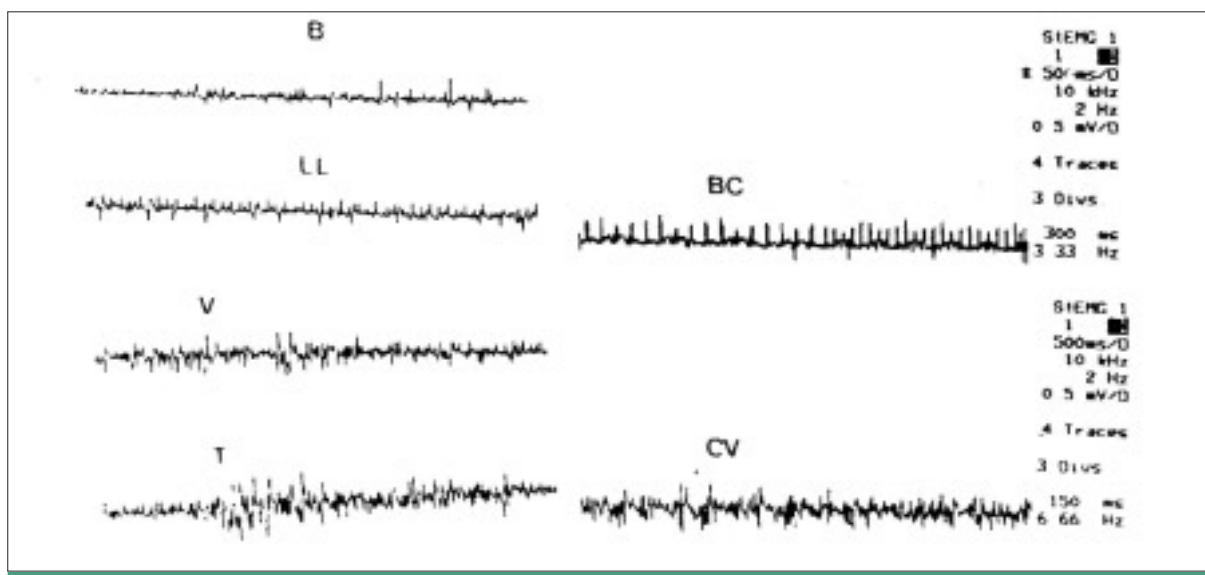


Figura 5 Vejiga neurógena tipo neurona motora inferior. Electromiografía del esfínter periuretral. B: base. LL: llenado. V: valsalva. T: tos. BC: bulbocavernoso. CV: control voluntario.

neuronales que inhiben la contractilidad vesical. Esta estimulación puede ser:

1.- Indirecta: actuando vía transcutánea sobre el nervio dorsal del pene o sobre el nervio del clítoris, o también actuando sobre las terminaciones nerviosas del suelo pélvico a través de la mucosa anal o vaginal.

2.- Directa: mediante la estimulación directa de las raíces dorsales sacras del nervio pudiendo.

Esta vía de estimulación tiene un doble efecto: inhibe la hiperactividad vesical y produce un efecto de entrenamiento sobre la musculatura estriada uretral con un efecto sinérgico sobre la continencia urinaria.

Técnicas de neuromodulación

Se ha desarrollado una técnica invasiva de electroestimulación directa de las raíces anteriores sacras. Las raíces sacras S2, S4, y, sobre todo, S3, controlan la función vesicouretral y de los músculos del suelo pélvico. Esta técnica consiste en insertar un electrodo de aguja a nivel del foramen de S3, provocando una estimulación eléctrica. Si se obtiene una buena respuesta en un periodo de 3 a 5 días, el paciente se selecciona para colocar un estimulador definitivo.

Alteraciones sexuales en la esclerosis múltiple

Las lesiones neurológicas que pueden causar impotencia en la esclerosis múltiple se clasifican según afecten al centro motor parasimpático medular de la erección S2-S4 o, por encima de dicho centro, se tra-

ta de las lesiones suprasacrales. Las placas de esclerosis que afecten al centro parasimpático sacro provocarán una alteración del mecanismo reflejo de la erección. En las lesiones medulares suprasacras los mecanismos de erección reflexógena, a nivel sacro, están conservados, pero las erecciones no pueden mantenerse sin una estimulación táctil constante porque falta el control de los centros superiores y el mantenimiento psicológico de la erección.

Si las lesiones afectan al cerebro pueden causar disfunción eréctil, a través de una alteración del centro hipotalámico o de una inhibición excesiva del centro espinal.

Es de destacar que la mayoría de las disfunciones eréctiles que acontecen en la esclerosis son incompletas.

La esclerosis múltiple puede provocar alteraciones de la eyaculación en cualquiera de sus fases: emisión, uretral y de expulsión, provocando cuatro variedades fundamentales de disfunción eyaculatoria:

A) Eyaculación retrógrada: ocasionada por defecto del cierre del esfínter interno del cuello vesical, produciéndose una emisión o eyaculación retrógrada del fluido seminal a vejiga.

B) Orgasmo sin eyaculación: la fase de emisión está selectivamente suprimida. La fase de expulsión está conservada pero no hay semen para expulsar.

C) Aneyaculación/anorgasmia: no pueden desencadenarse ni la fase de emisión ni la de expulsión, al menos en estado de vigilia.

D) Eyaculación asténica o babeante: en este caso, la fase de emisión es normal, pero la fase de ex-

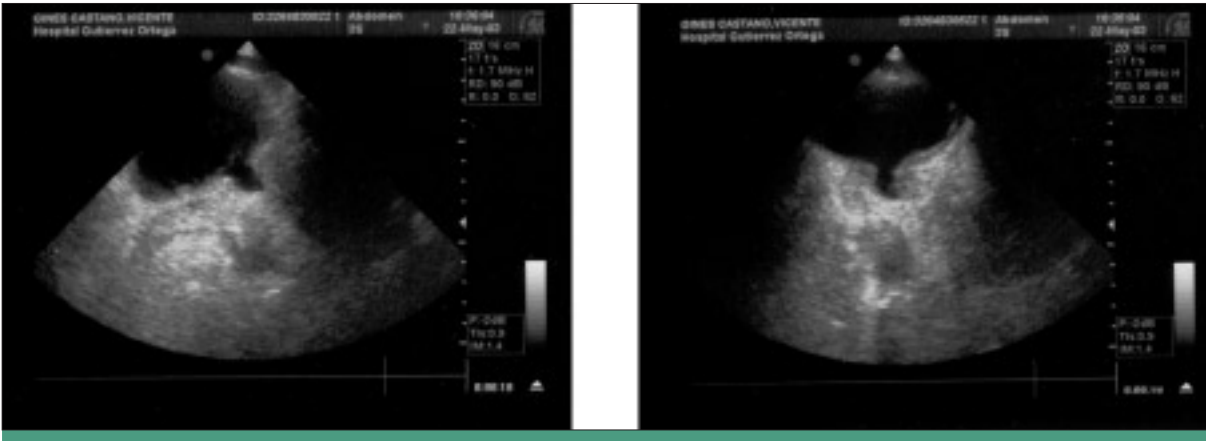


Figura 6 Ecografía vesicoprostática, donde se observa apertura del cuello vesical por descentralización simpática.

pulsión está alterada o suprimida. Si existe salida anterógrada del semen ésta es retardada, no es rítmica y consiste generalmente en una expulsión gota a gota.

Otras disfunciones eyaculatorias descritas son:

- Eyaculación precoz: aunque su origen es normalmente psicógeno, también se han descrito casos de la misma en la esclerosis múltiple o tumores medulares.

- Eyaculación refleja: se produce en pacientes con lesiones medulares altas.

- Eyaculación dolorosa: es más frecuente en enfermos con procesos infecciosos genitourinarios y estenosis uretrales, pero se ha descrito una irradiación dolorosa a la cara anterior del muslo durante la eyaculación en pacientes parapléjicos.

No obstante, poco se ha publicado de los trastornos de la eyaculación en la esclerosis múltiple. Vas CJ⁸, en 1969, observó pérdida de la eyaculación en todos los hombres totalmente impotentes de su serie y en un tercio de los que eran parcialmente impotentes. Minderhoud JM⁹ *et al.*, en 1984, y Valleroy ML¹⁰, en el mismo año, informaron de un 37% y un 44%, respectivamente, de hombres con esclerosis múltiple, que presentaban dificultades para la eyaculación.

□ Aspectos terapéuticos de la disfunción eréctil en la esclerosis múltiple^{3,11}

La mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple se comportan como lesiones medulares incompletas y aunque en ellos, el pronóstico, desde el punto de vista de la relación sexual, en términos generales, suele ser favorable, es también mucho más difícil de establecer. Los pacientes suelen presentar algún tipo y grado de erección (erección psicógena y/o erección refleja), aunque ésta suele ser generalmente insuficiente en intensidad o dura-

ción, como para mantener una relación sexual completa y satisfactoria. Esto es así, en dependencia del nivel del segmento medular donde asiente la lesión, y del tipo de la misma, y por tanto del daño ocasionado.

Algunos de estos pacientes pierden la capacidad eréctil del pene debido a mecanismos puramente psicológicos (inhibiciones sexuales), que básicamente son debidas al gran quebranto que sobre su personalidad va a ejercer el conocimiento de su enfermedad, al carácter invalidante de la misma y a veces incluso de la creencia de una posible transmisión de la enfermedad a sus descendientes. Este problema debe ser abordado por el equipo de psicólogos y psiquiatras.

Entre los métodos mecánicos, para el tratamiento de la disfunción eréctil, tenemos la estimulación de los reflejos espinales, donde el paciente debe aprender a estimular los reflejos espinales, mediante la masturbación o estimulando la base del pene, con lo cual no sólo se consigue un aprendizaje para conocer nuevamente su propia respuesta, sino también para lograr una potenciación del arco reflejo genital. Con este fin se pueden emplear estimuladores mecánicos.

Los anillos constrictores se emplean en aquellos pacientes capaces de conseguir erecciones reflejas, y que su problema fundamental consiste en que éstas son de breve duración. En estos casos, puede estar indicada la utilización de cualquier tipo de compresor en la base del pene, una vez lograda la erección, al objeto de impedir el retorno venoso sanguíneo, impidiendo que los sinusoides de los cuerpos cavernosos se vacíen de sangre; de esta forma se prolonga el tiempo de erección. De todos modos los anillos constrictores tiene una indicación relativa en este tipo de alteraciones, máxime si el paciente tiene conservada su capacidad eyaculatoria, ya que obviamente cualquier compresor impedirá la misma, o incluso provocará dolor al impedir que ésta se produjera.

Los sistemas de vacío son otro método mecánico para conseguir la erección, y que tampoco está muy indicado si se mantiene la eyaculación.

Se han realizado estudios sobre la eficacia de sildenafil en 220 pacientes con esclerosis múltiple y disfunción eréctil¹², demostrando una mejoría global en los cuestionarios (IIEF). No obstante, el éxito del tratamiento no depende sólo de la mejoría de la función eréctil sino también de la mejoría de otros factores que influyen en estos pacientes, como la incontinencia urinaria, la capacidad motora, etc. En la actualidad, otros fármacos inhibidores de la enzima fosfodiesterasa (vardenafil y tadalafil) se están empleando en el tratamiento de estos pacientes, así como apomorfina.

Mattson¹³, en una serie de 60 pacientes (varones y mujeres) que fueron sometidos a tratamiento con corticoides, por problemas diferentes a la disfunción sexual, refiere mejoría desde el punto de vista sexual en el 48% de los casos. Esta respuesta puede ser debida al efecto terapéutico de los corticoides sobre las placas de desmielinización que disminuye el componente de edema e inflamación, o también por el

efecto euforizante y de incremento de la energía que estos fármacos causan, disminuyendo la fatiga, y mejorando la depresión.

Los fármacos vasoactivos intracavernosos más utilizados actualmente son la prostaglandina E1 y la papaverina sola o asociada a fentolamina. Otros fármacos en fase de investigación son el clorhidrato de linsidomina, VIP, inhibidores de la fosfodiesterasa, fármacos que provocan apertura de los canales del potasio, bloqueadores de los canales del calcio y moxisilita. Tanto la papaverina como la prostaglandina E1 provocan buena rigidez; no obstante, la respuesta a la papaverina va disminuyendo progresivamente debido a la fibrosis del cuerpo cavernoso, y por este motivo, fundamentalmente, se ha extendido el uso de la prostaglandina E1.

La prótesis de pene sólo se aconseja cuando el resto de técnicas han resultado ineficaces de forma reiterada, ya que requiere asumir el riesgo de un acto quirúrgico que debe ser evitado, en tanto en cuanto existan otras opciones con garantías de éxito y menos agresivas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Martín C, Salinas J, Fernandez-Duran A, Fernandez-Gomez J, Jimenez N, Gangoiti L. Alteraciones genitourinarias en la esclerosis múltiple la necesidad de un estudio urodinámico. *Rev Neurol* 2000 Apr 1-15; 30 (7): 643-648.
- 2.- McGuire EJ, Savastano JA. Urodynamic findings and long term outcome management of patients with multiple sclerosis-induced lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 1984; 132: 713.
- 3.- Fernández O. Mechanisms and current treatments of urogenital dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002 Jan; 249 (1): 1-8.
- 4.- Martín C, Salinas J, Fernandez-Duran A, Fernandez-Gomez J, Jimenez N. Esclerosis múltiple y vejiga neurógena. En Salinas J, Romero J, (eds): Urodinámica Clínica. Disfunciones vesicouretrales. Luzán 5, S.A. de Ediciones. Madrid 2002. Cap. 30; 635-664.
- 5.- Valiquette G, Herbert J, Maede D'Apisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996. 53: 1270.
- 6.- Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S. Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 169.
- 7.- Madersbacher H. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991; 29: 84.
- 8.- Vas CJ. Sexual impotence and some autonomic disturbances in men with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1969; 45: 16.
- 9.- Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smiths PML. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 299.
- 10.- Valleroy ML, Kraft GH. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehab* 1984; 65: 125.
- 11.- Salinas J, Martín C, Virseda M. Tipos de disfunción eréctil neurógena. En Bases neurológicas de la erección. Disfunción eréctil neurógena. Eds.: Salinas J., Martín C., Virseda M., Abbott Laboratories. Madrid. 2003. Cap 7. 145-205.
- 12.- Fowler C. The prevalence and management of ED in patients with multiple sclerosis. *European Urology Today*. 9,4, 1999.
- 13.- Matson D, Petre M, Srivastana DK, Mc Dermott M. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 1995; 52: 862.

DRA. ANA ALONSO TORRES
Instituto Neurociencias Clínicas
Servicio de Neurología
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Etioopatogenia

► Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone

Téllez N, Comabella M, Julia E, Río J, Tintoré M, Brieva L, Nos C, Montalbán X.
Multiple Sclerosis 2006 agosto; 12 (4): 487-494.

Se realiza una evaluación de los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) en pacientes de esclerosis múltiple, relacionándolos con la aparición de fatiga en estos pacientes. Se analizan los niveles de DHEA en 73 pacientes con esclerosis múltiple progresiva, realizando, además, test para la evaluación de la fatiga (Fatigue Severity Scale). Los niveles de DHEA fueron significativamente menores en aquellos pacientes que presentaban una puntuación alterada en la escala de valoración de la fatiga de forma sostenida que en el resto. Con estos datos se apunta la utilidad de la DHEA como marcador biológico de la fatiga asociada a la esclerosis múltiple, sugiriéndose la necesidad de plantearse ensayos terapéuticos con esta sustancia en el manejo de la fatiga.

Clínica

► The prognostic value of initial relapses on the evolution of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Binquet C, Quantin C, Le Teuff G, Pagliano JF, Abrahamowicz M, Moreau T.
Neuroepidemiology 2006 julio; 27 (1): 45-54.

Se estudió la evolución de una cohorte de 288 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple recurrente-remitente desde 1990 hasta 2003. Se analizó la relación entre el número de brotes en los primeros dos años y el intervalo entre los dos primeros brotes con la evolución de la discapacidad en estos pacientes (EDSS >3). Según los datos analizados en este estudio, el intervalo entre los dos primeros brotes no tiene influencia en la evolución de la discapacidad. En cambio, la edad al inicio de la enfermedad y el número de brotes en los primeros dos años son claros predictores de la evolución de la enfermedad.

► Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part I. Important features

Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, Hodgkinson S, Dunn SM, Pollard JD.

Multiple Sclerosis 2006 agosto; 12 (4): 453-464.

► Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships

Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, Hodgkinson S, Dunn SM, Pollard JD.

Multiple Sclerosis 2006 agosto; 12 (4): 465-475.

Se realiza este estudio prospectivo a dos años para analizar qué factores pueden estar implicados en la aparición de un brote en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente. Se incluyen en el análisis problemas de la vida diaria, relacionados con la enfermedad, factores demográficos, psicosociales y relacionados con el estilo de vida de los pacientes. No se encuentra relación entre la aparición de brotes y los factores demográficos, psicosociales ni de estilo de vida. Tampoco con la enfermedad ni con las circunstancias crónicas de estrés. Sí encuentran una relación significativa con las circunstancias que producen estrés de forma aguda, sin que esta relación dependa de la intensidad de estas circunstancias sino del número de ellas que aparezcan en la vida del paciente.

► Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis

Deryck O, Ketelaer P, Dubois B.

Journal of Neurology 2006 junio; 253 (6): 720-723.

Se trata de un estudio retrospectivo con un seguimiento medio de 28,7 años de pacientes con esclerosis múltiple de inicio precoz, mayor de lo habitual en estudios previos sobre este tema. Confirma la presencia de características clínicas específicas en estos pacientes, como un curso inicial fundamentalmente recurrente-remitente, y una presentación con síntomas de tronco-cerebelosos más frecuente (28,6%) así como piramidal (18,4%) y neuritis óptica (14,3%). A pesar de eso, después de un largo periodo de seguimiento, el curso general de la enfermedad y el pronóstico son similares a los de la esclerosis múltiple de inicio en adultos. Por tanto, el inicio de la esclerosis múltiple en la edad juvenil no implica un mejor pronóstico de la enfermedad.

► The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections

Correale J, Fiol M, Gilmore W.

Neurology 2006 agosto 22; 67 (4): 652-659.

Este estudio prospectivo sobre 60 pacientes con esclerosis múltiple analiza el riesgo de presentar un brote de su enfermedad durante una infección sistémica. Se realizan estudios de RMN y se extrae analítica de sangre para valorar la situación inmunológica de los pacientes en el momento agudo de la infección, antes y tras recuperarse. Además, se contabilizan los brotes aparecidos. Existe una relación significativa entre la aparición de infecciones sistémicas y el riesgo de presentar un brote, así como con el aumento de actividad inflamatoria en RMN y la activación de células T.

Diagnóstico

► Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis

Fraser C, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Billson F, Grigg J.

Archives of Neurology 2006 junio; 63 (6): 847-850.

Se estudian mediante potenciales evocados visuales multifocales 42 pacientes que han presentado una neuritis óptica. De éstos, 22 presentan un retraso en la latencia del potencial. Después de un año, el 36,4% de los pacientes que presentan una neuritis óptica con retraso en el potencial han desarrollado una esclerosis múltiple según los criterios de McDonald. De los pacientes que no presentaban retraso en la latencia, ninguno cumplió criterios de conversión a esclerosis múltiple en este tiempo. El estudio del potencial evocado visual en pacientes con neuritis óptica puede ser de utilidad para predecir qué riesgo presentan de evolución a esclerosis múltiple.

► Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis

Fainardi E, Castellazzi M, Bellini T, Manfrinato MC, Baldi E, Casetta I, Paolino E, Granieri E, Dallochio F.

Multiple Sclerosis 2006 junio; 12 (3): 294-301.

Se analizan los niveles en líquido cefalorraquídeo y suero de la metaloproteinasa 9 activa (MMP9) y del inhibidor tisular de metaloproteinasa tipo 1 (TIMP-1), junto con el índice MMP-9/TIMP-1. Se estudian

61 pacientes con esclerosis múltiple (37 RR, 15 SP, 9 PP), agrupándolos según la evidencia clínica y en RMN de actividad de la enfermedad. Los resultados indican que los niveles de MMP-9 están significativamente más elevados en relación con una mayor actividad de la enfermedad, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, pudiendo representar un marcador para monitorizar la actividad de la esclerosis múltiple. En particular, el índice MMP-9/TIMP-1 en suero está elevado de forma significativa en pacientes tanto con actividad clínica como con actividad en RMN, siendo muy fácil de determinar, por lo cual resulta un buen indicador del curso de la inflamación en los pacientes de esclerosis múltiple.

► Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica

Yu CS, Lin FC, Li KC, Jiang TZ, Zhu CZ, Qin W, Sun H, Chan P.

American Journal of Neuroradiology 2006 mayo; 27 (5): 1009-1015.

En este trabajo se emplea la RMN con tensor de difusión para investigar la presencia de lesión en el tejido cerebral de aspecto normal en los pacientes con neuromielitis óptica recurrente. Se realizan RMN craneo convencionales y con tensor de difusión en 16 pacientes con neuromielitis óptica recurrente, sin signos visibles de lesión cerebral en RMN, junto con 16 controles sanos. Se encuentran en los resultados una difusión anormal en el tejido cerebral de los pacientes frente a los sujetos sanos, proponiendo como causa la degeneración secundaria a las lesiones en la médula espinal y el nervio óptico.

► Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign than in early relapsing multiple sclerosis

De Stefano N, Battaglini M, Stromillo ML, Zipoli V, Bartolozzi ML, Guidi L, Siracusa G, Portaccio E, Giorgio A, Sorbi S, Federico A, Amato MP.

Brain 2006 agosto; 129: 2008-2016.

En estudios anteriores la transferencia de magnetización ha demostrado ser una herramienta útil para valorar el daño cerebral producido en los cerebros con esclerosis múltiple. Los autores postulan que si la esclerosis múltiple benigna es realmente benigna, la medición de la afectación cerebral difusa deberá ser menor en estos pacientes que en los que tengan una forma de esclerosis

múltiple recurrente-remitente en su fase inicial. Se comparan los resultados de RMN convencional y transferencia de magnetización en pacientes con formas benignas (>15 años de evolución) y recurrentes-remitentes (<3 años de evolución) con el mismo grado de discapacidad (EDSS <3), junto con controles sanos. Se mide la transferencia de magnetización en la lesión, en la zona perilesional, en la sustancia blanca de apariencia normal y cortical. En la zona lesional y perilesional, la transferencia de magnetización en pacientes con formas benignas es significativamente menor que en sujetos sanos, pero mayor que en pacientes con formas recurrentes-remitentes. En la corteza y la sustancia blanca de apariencia normal, la transferencia de magnetización es similar en sujetos sanos y en pacientes con formas benignas, estando significativamente disminuida en los pacientes con forma recurrente-remitente. Con estos resultados se puede concluir que el daño tisular cerebral es más leve en las formas benignas de esclerosis múltiple que en formas iniciales de la enfermedad recurrente-remitente. Se demuestra la existencia real de la esclerosis múltiple benigna, y la posibilidad de diferenciarla de otras formas de la enfermedad mediante esta técnica de RMN.

Tratamiento

■> Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis

Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, Vollmer TL, Mandler RN, Dietrich DW, Fletcher M, Pope LE, Berg JE, Miller A.
Annals of Neurology 2006 mayo; 59 (5): 780-787.

El tratamiento con cápsulas de dextrometorfano más quinidina ha demostrado mejorar la afectación pseudobulbar en esclerosis lateral amiotrófica. En este estudio se analizan los resultados en pacientes con esclerosis múltiple, con resultados también positivos.

■> Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue

Lebrun C, Alchaar H, Candito M, Bourg V, Chatel M.
Multiple Sclerosis 2006 junio; 12 (3): 321-324.

En este estudio se determinan niveles de carnitina séricos en pacientes de esclerosis múltiple con y sin fatiga inducida por tratamiento modificador, y los efectos en este síntoma del tratamiento sustitutivo con levocarnitina. Los niveles de carnitina fueron menores en pacientes tratados respecto a los no tratados y los controles. Aquellos pacientes con niveles plasmáticos bajos de carnitina recibieron un suplemento de levocarnitina oral (3-6 g/día). El 63% de los pacientes tratados con fármacos modificadores presentan disminución de la intensidad de la fatiga al asociar al tratamiento levocarnitina vía oral, especialmente en aquellos que recibían tratamiento con ciclofosfamida o con interferón beta.

■> Effect of the treatment with methylprednisolone on the cerebrospinal fluid and serum levels of CCL2 and CXCL10 chemokines in patients with active multiple sclerosis

Moreira MA, Tilbery CP, Monteiro LP, Teixeira MM, Teixeira AL.
Acta Neurologica Scandinavica 2006 agosto; 114 (2): 109-113.

Según muchos estudios, las quimioquinas CCL2 y CXCL10 están implicadas en la patogénesis de la esclerosis múltiple. En este estudio se analizaron los valores de estas quimioquinas en 14 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente en actividad, antes y después del tratamiento con metilprednisolona intravenosa (500 mg al día, cinco días). Se tomaron muestras de suero y líquido cefalorraquídeo antes del tratamiento, al acabarlo y un mes después, así como de 14 controles sanos. Los pacientes tenían valores basales en líquido cefalorraquídeo elevados de CXCL10 y disminuidos de CCL2 respecto a los controles sanos. Tras el tratamiento los pacientes presentaron mejoría clínica, y los valores de ambas quimioquinas se modificaron hasta el rango normal. Se propone la utilidad de estas quimioquinas como marcadores de los brotes y la respuesta al tratamiento en la esclerosis múltiple.

ENERO

■> 3rd International Congress on Multiple System Atrophy

Ciudad: Innsbruck (Austria).

Fecha: 12-13 enero 2007.

Más información: <http://www.emsa-sg.org/>

■> 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses

Ciudad: Florida (USA).

Fecha: 12-14 enero 2007.

Más información: <http://www.aacfs.org/>

■> The 5th International Congress on the Improvement of the Quality of Life on Dementia, Parkinson's disease, Epilepsy, MS and Muscular Disorders

Ciudad: Catania (Italia).

Fecha: 25-30 enero 2007.

Más información: <http://www.forumcongress.com/qol/>

FEBRERO

■> 1st International Symposium on Neuroimaging in Parkinson's Disease

Ciudad: Innsbruck (Austria).

Fecha: 2-3 febrero 2007.

Más información: www.movementdisorders.org/meetings/neuroimaging07/

■> I Seminario Internacional de Neurociencias Cognitivas Aplicadas y Neuropedagogía

Ciudad: Barranquilla (Colombia).

Fecha: 15-16 febrero 2007.

Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>

■> The 3rd Annual Update Symposium on Clinical Neurology and Neurophysiology

Ciudad: Tel Aviv (Israel).

Fecha: 19-21 febrero 2007.

Más información: <http://www.neurophysiology-symposium.com/>

■> Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 23 febrero 2007.

Más información: <http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml>

MARZO

■> IIPC (International Plasma Protein Congress)

Ciudad: Viena (Austria).

Fecha: 6-7 marzo 2007.

Más información: <http://www.ippc2007.com>

■> 8th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases

Progress and New Perspectives

Ciudad: Salzburgo (Austria).

Fecha: 14-18 marzo 2007.

Más información: <http://www.kenes.com/adpd>

■> IX Congreso Nacional de Neuropsicología Pediátrica

Ciudad: León (México).

Fecha: 15-17 marzo 2007.

Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>

■> 6th Conference 'Public Benefit For The Disabled' (Polish Association of Disabled People)

Ciudad: Kracovia (Polonia).

Fecha: 25-27 marzo 2007.

Más información: <http://www.pson.ip.krakow.pl>

Envío de manuscritos

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Esclerosis Múltiple. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Esclerosis Múltiple.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días.

Secciones de la revista

REVISIONES: trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES: trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS): trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR: comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES: crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

Presentación y estructura de los trabajos

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA: el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA: en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Inicial del nombre y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección postal.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE: se acompañará un resumen en castellano de unas seis líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA: las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

ILUSTRACIONES: se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

ILUSTRACIONES DIGITALES: para aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Con la colaboración de:

