

# Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple

## Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis

Nilton Custodio<sup>1,2,a,d,e</sup>, Rosa Montesinos<sup>2,3,b</sup>, Mariana López-Góngora<sup>2,4,c,f</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Neurología, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Unidad de Investigación, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Servicio de Medicina de Rehabilitación, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Unidad de Neuropsicología, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico neurólogo

<sup>b</sup> Médico fisiatra

<sup>c</sup> Neuropsicóloga

<sup>d</sup> Maestro en medicina

<sup>e</sup> Maestro en neurociencia

<sup>f</sup> Doctora en medicina

An Fac med. 2018; 79(4):338-45. / DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641>

### Correspondencia:

Nilton Custodio

Bartolomé Herrera 161, Lince. Lima, Perú.  
992509235

Recibido: 25 de septiembre 2018

Aprobado: 6 de diciembre 2018

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés

### Fuente de financiamiento:

Autofinanciado

**Citar como:** Custodio N, Montesinos R, López-Góngora M. Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *An Fac med.* 2018;79(4):338-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641>

### Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y neurodegenerativa del sistema nervioso central caracterizada por pérdida de la función motora y sensitiva; es considerada una de las principales causas de discapacidad en el adulto joven. Recientemente, se le ha dado gran importancia al deterioro cognitivo, por ser un síntoma frecuente y discapacitante. Este deterioro está presente en un 40 a 65% de los pacientes y afecta la velocidad de procesamiento de información, atención compleja, memoria de trabajo, memoria visual y verbal, fluencia verbal y funciones ejecutivas. Se puede presentar en el síndrome radiológico aislado, en el síndrome clínico aislado y en las diferentes fases de la enfermedad; además, es el responsable de la dependencia de algunos pacientes y de las dificultades para mantener o conseguir empleo. Este déficit cognitivo se asocia a atrofia del tálamo y se ha observado una correlación con las medidas de atrofia y con el volumen lesional cerebral. Existen diferentes herramientas para su evaluación; hay pruebas de cribado breves de 5 minutos de duración, hasta baterías extensas de 90 minutos. Respecto al tratamiento de las alteraciones cognitivas, no existe un tratamiento farmacológico específico; sin embargo, se considera que los fármacos modificadores de la enfermedad podrían tener una influencia favorable en la función cognitiva por sus efectos en la reducción de la actividad inflamatoria y la atrofia cerebral. En cuanto a la estimulación cognitiva, no existen datos concluyentes por las diferentes técnicas empleadas y las distintas medidas utilizadas para evaluar los resultados de las intervenciones.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple; Sistema Nervioso Central; Disfunción Cognitiva

### Abstract:

Multiple sclerosis is an inflammatory, autoimmune and neurodegenerative central nervous system disease characterized by motor and sensitive function loss; it is considered to be one of the principal causes of disability in young adults. Recently, cognitive impairment has gain considerable attention because it is a frequent symptom that causes disability. Cognitive impairment it is present in 40 to 65% of patients and affects speed of information processing, complex attention, working memory, visual and verbal memory, verbal fluency and executive functions. It may be present in radiologically isolated syndrome, clinically isolated syndrome and in the different stages of the disease; it is responsible for patient's dependence and for the difficulties to maintain or get an employment. Cognitive impairment is associated to thalamic atrophy and a correlation with brain atrophy and cerebral lesional volume has been observed. Different evaluation tools are available, there are 5 minutes short screening tests and comprehensive 90 minutes batteries. Regarding cognitive impairment treatment, there is not a specific pharmacological treatment, nevertheless, disease modifying therapies could have a favorable influence on cognitive function because of their effects in the reduction of inflammatory activity and brain atrophy. There are no conclusive data about the efficacy of cognitive stimulation because of the diverse techniques employed and the different measures used to evaluate the results of the interventions.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; Central Nervous System; Cognitive Dysfunction

## INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la esclerosis múltiple (EM) se ha definido como un desorden inflamatorio, autoinmune y neurodegenerativo, caracterizado por formación de placas desmielinizantes en sustancia blanca (SB) del sistema nervioso central (SNC)<sup>1</sup>; sin embargo, el compromiso de la sustancia gris (SG) se puede presentar de forma precoz<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas de EM son heterogéneas, van desde debilidad muscular hasta trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo (DC)<sup>3,4</sup>. El diagnóstico de EM se basa en los hallazgos de las lesiones en las imágenes por resonancia magnética (IRM); siendo muy importante determinar las múltiples áreas del SNC comprometidas, pero sobre todo, demostrar que existe una actividad continua de la enfermedad<sup>3</sup>; es decir, diseminación en espacio y tiempo.

Aunque ya en 1877 el neurólogo francés Jean-Martin Charcot, describió que muchos pacientes con EM tenían “un marcado debilitamiento de la memoria” y que “las concepciones se formaban lentamente”; los textos de neurología de 1980 aún referían que los “cambios intelectuales” eran poco frecuentes (alrededor de 5%) y que se presentaban en pacientes con discapacidad física severa y un largo tiempo de enfermedad<sup>5</sup>. Es entre los años 1985 y 1995 que se empieza a enfocar la enfermedad desde una perspectiva neuropsicológica, relacionada con dos eventos cruciales. El primero, fue la publicación de estudios controlados, de gran escala usando mediciones neuropsicológicas estandarizadas, que mostraron una prevalencia de DC en EM entre el 40% y 65%<sup>6,7</sup>. Además, estos estudios describieron una relación débil entre el DC, la discapacidad física y la duración de la enfermedad. Y también hicieron referencia al impacto del DC en las actividades de vida diaria (AVD)<sup>7</sup>. El segundo evento, fue la mejor capacidad para detectar lesiones de SB (LSB) asociadas a EM mediante IRM<sup>3</sup>. Gracias a ello, se pudo demostrar una moderada correlación entre el grado de deterioro cognitivo y la severidad de la carga de hiperintensidad de SB (HSB) en imágenes en T2, lo cual indicaba claramente que el deterioro cognitivo estaba relacionado con las anomalías patológicas cerebrales,

más que con factores inespecíficos como fatiga, depresión o ansiedad<sup>6</sup>. Ya en la década pasada, los esfuerzos estuvieron dedicados a caracterizar el tipo, extensión y topografía del daño de SG en pacientes con EM en diversos estadios de la enfermedad, con la finalidad de explicar las heterogéneas y complejas manifestaciones del DC<sup>2,5</sup>. La presente revisión estará enfocada en el DC de pacientes con EM en el campo de la epidemiología, fisiopatología, dominios cognitivos afectados, la evaluación cognitiva y sus posibilidades de tratamiento.

### Epidemiología del deterioro cognitivo en esclerosis múltiple

La prevalencia del DC de pacientes con EM fluctúa entre el 40 al 70%, dependiendo del tipo de población estudiada, de las pruebas cognitivas y del punto de corte aplicado<sup>8</sup>. Esta disfunción cognitiva puede interferir con las AVD instrumentales, que implican la interacción social, las relaciones familiares y la capacidad para realizar tareas domésticas; y es la responsable de que los pacientes tengan dificultad para conseguir y mantener un empleo. Asimismo, las demencias son poco frecuentes<sup>8,9</sup>. El DC no correlaciona con la discapacidad física y puede estar presente en estadios tempranos de la enfermedad<sup>10</sup>, siendo las áreas más frecuentemente afectadas la velocidad de procesamiento de información, memoria de trabajo, memoria visual y verbal, fluencia verbal y funciones ejecutivas<sup>11</sup>.

Si bien es cierto, el deterioro cognitivo no es un síntoma nuclear de EM, y los criterios de McDonald no lo requieren para el diagnóstico<sup>3</sup>, como se mencionó anteriormente los pacientes pueden tener compromiso cognitivo desde estadios tempranos de la enfermedad, incluso antes de que el primer síntoma físico característico se manifieste<sup>11,12</sup>, pudiendo preceder a los otros síntomas en 1,2 años<sup>12,13</sup>. Ya en el síndrome radiológico aislado (SRA) que hace referencia a aquellas personas sin síntomas o anomalías en el examen físico que tienen lesiones típicas de EM en RM, las evaluaciones cognitivas detalladas muestran que un 27,6% de estos pacientes tienen un patrón de deterioro comparable al de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recu-

rrente EMRR<sup>14</sup>. Asimismo, en el síndrome clínico aislado (SCA), la forma leve de EM que puede ser precursora de formas más severas, se ha reportado que entre el 24% y el 27,3% de los afectados tienen DC de características similares a aquellos con formas más severas de EM<sup>15</sup>.

No existe un patrón global de deterioro cognitivo distintivo para cada tipo de EM<sup>16</sup>, sin embargo, se sugiere que el deterioro cognitivo es más frecuente en la EM secundaria progresiva (EMSP), seguido de la EM primaria progresiva (EMPP), de la EMRR y del SCA<sup>13</sup>. Los pacientes con formas progresivas, tienen un compromiso cognitivo más severo que aquellos con EMRR, posiblemente por factores como tener mayor tiempo de evolución de la enfermedad, presentar niveles más altos de fatiga y depresión, así como ser mayores que los pacientes con la forma remitente recurrente de la enfermedad<sup>16</sup>.

Se ha demostrado que el deterioro cognitivo de pacientes con EM se correlaciona estrechamente con lesiones de ciertas estructuras cerebrales, particularmente atrofia del tálamo y daño a nivel de hipocampo; así como atrofia en los ganglios basales y corteza cerebral<sup>4,5</sup>. Por otro lado, se ha reportado que el mayor volumen de tercer ventrículo sería un sólido marcador de decline cognitivo<sup>17</sup>. También se ha descrito que los pacientes con formas progresivas de EM tienen mayor pérdida de SG en regiones corticales, mientras que los pacientes con EMRR la tienen en SG subcortical<sup>18</sup>. Además, en casos de EMRR, las LSB asociadas son un factor esencial para deterioro cognitivo<sup>19</sup>.

### Fisiopatología del deterioro cognitivo en esclerosis múltiple

Las lesiones neuro-patológicas de EM incluyen ruptura de barrera hemato-encefálica, inflamación multifocal, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos (OGC), gliosis reactiva y degeneración axonal (DAX)<sup>1</sup>. Por ello, la EM fue reconocida como un desorden típico de SB, lo cual no explica en toda su extensión el deterioro cognitivo de pacientes con EM; sin embargo, la desmielinización de axones también se observa en SG<sup>1,2</sup>, siendo extensa e independiente de la presencia de las LSB<sup>20</sup>. La corteza cerebral contiene mielina, pues muchos axones que se origi-

nan y terminan en las neuronas corticales son mielinizados; y existen varias razones que explican la falta de reconocimiento de lesiones corticales en EM: primero, la mielina cortical no es fácilmente evidente con el examen histológico con coloración de Luxol. Segundo, como las lesiones corticales no son hipercelulares no son evidentes a la tinción de hematoxilina/eosina<sup>6</sup>. Y, finalmente, las lesiones corticales son raramente detectadas por procedimientos rutinarios de IRM<sup>4,5</sup>. La incidencia de lesiones corticales cerebrales en EM han sido reportadas desde 1962; así, el 26% de lesiones cerebrales en EM compromete la SG y 65% de las lesiones fueron localizadas en la unión leuco-cortical afectando tanto la corteza y la SB. El resto de las lesiones de SG (LSG) fueron localizadas tanto en SG como en SB (15%), o completamente dentro de la SG (19%)<sup>4,5,6</sup>. Para tratar de explicar las LSG, los mecanismos propuestos se dividen en primarios (se originan dentro de la SG) y secundarios (se originan en la SB)<sup>20</sup>.

#### Mecanismos patogénicos secundarios

Luego de producida la desmielinización en la SB, se producen cambios en la expresión de los canales de sodio a nivel axonal; originándose en las lesiones activas de EM una distribución anormal, difusa y extensa de canales de sodio tipo Nav 1.2 y Nav 1.6. Si bien es cierto este proceso de redistribución de canales iónicos es necesario para preservar algo de las propiedades de transducción, también requiere una elevada producción de ATP celular, originando disfunción mitocondrial, exacerbada además por sobre-exposición al óxido nítrico resultante de la cascada inflamatoria. De esta manera, estos axones desmielinizados de SB ingresan a un estado de "hipoxia virtual" que conduce a DAX en la SG. Por otro lado, se ha demostrado que los axones desmielinizados en la SB, así como los OGC, macrogía y microgía/macrófagos presentan concentraciones incrementadas de receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato y transportadores de glutamato comparados con los hallados en los cerebros de los controles<sup>1,20</sup>.

#### Mecanismos patogénicos primarios

Los hechos que explican la LSG y el posterior desarrollo de atrofia cerebral,

son la inflamación meníngea y la vulnerabilidad neuronal selectiva (figura 1). Lo que no está claro aún, es si los procesos patogénicos primarios y secundarios se presentan como procesos excluyentes uno del otro, o si son procesos simultáneos, pero de hecho tienen un efecto acumulativo en la desmielinización y DAX en la SG<sup>20</sup>. Se ha demostrado que la inflamación meníngea, más que la inflamación en las lesiones corticales puede causar desmielinización cortical sub-pial, la cual se origina probablemente a partir de factores cito-tóxicos/mielino-tóxicos, generados por folículos ectópicos de células B, aunque no se puede descartar el rol que juegan los mecanismos patológicos relacionados a anticuerpos. Por otro lado, la vulnerabilidad selectiva es similar a la observada en otra enfermedad neurodegenerativa como la demencia fronto-temporal<sup>1,20</sup>.

Entonces, el deterioro cognitivo podría estar relacionado con el daño de las áreas de la SG subcortical, como lo demuestra la estrecha relación entre la memoria y volumen del núcleo caudado, tálamo y sistema límbico<sup>17,21</sup>. La proximidad del tálamo al tercer ventrículo y la

correlación con sus volúmenes sugieren un rol del tálamo en el DC del paciente con EM. Se ha demostrado que el volumen talámico es menor en pacientes con EM que en sujetos normales, y que la atrofia talámica en EM correlaciona con la función cognitiva<sup>17</sup>. El tálamo forma parte del sistema límbico y del circuito de Papez, regulando funciones cognitivas como memoria, emoción, atención, humor, motivación y modulación del lenguaje; por lo que los trastornos disejecutivos son comunes en EM<sup>17,18</sup>.

Aquella argumentación de deterioro cognitivo explicado por LSB que interrumpe circuitos tálamo-corticales, característica de las demencias subcorticales, va siendo dejada de lado, para dar paso a la evidencia de la LSG cortical y subcortical; pero no queda claro si la lesión de cada compartimento tisular tiene relación única con funciones cognitivas. De hecho, la SB compuesta de tejido conectivo mielinizado, esencial para la transferencia de información entre regiones cerebrales distantes, debe mantenerse íntegra para la transferencia requerida en tareas de memoria de trabajo y tareas complejas de atención. De otro lado, la

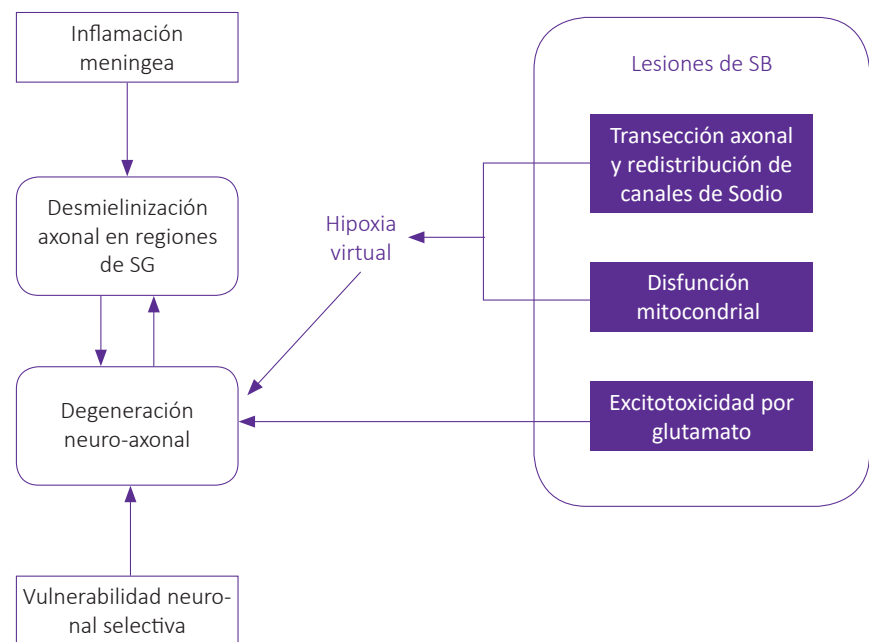


Figura 1. Representación esquemática del daño de la sustancia gris como consecuencia de las lesiones en sustancia blanca en esclerosis múltiple.

SG: sustancia gris. SB: Sustancia blanca

(Traducido con permiso de Geurts J, Barkhof F. Grey matter pathology in multiplesclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:841-851)

SG paralímbica y neocortical podrían ser más importantes para la mediación de tareas que involucren memoria semántica a largo plazo o memoria episódica. La depresión, euforia y desinhibición en EM están probablemente relacionadas con carga de la lesión o con la atrofia cerebral total, aunque podrían estar relacionadas con pérdida de células neuronales de la SG<sup>5,6</sup>.

#### Dominios cognitivos afectados en la esclerosis múltiple

Debido al gran impacto que el deterioro cognitivo tiene sobre las AVD en pacientes con EM, es muy importante realizar un estudio neuropsicológico completo y con los resultados realizar adaptaciones en el trabajo, así como establecer programas de estimulación cognitiva que permitan generar estrategias compensatorias para mejorar las funciones alteradas<sup>9</sup>. De esta manera, sugerimos realizar las adaptaciones a nuestra realidad:

**Memoria:** Afectada en un 40 a 65% de pacientes. El principal déficit se observa en la adquisición, codificación y aprendizaje de información, manifestada en las dificultades para recordar un programa de televisión, un nombre, una conversación, un libro, o una historia. Los pacientes requieren de un mayor número de ensayos o repeticiones para aprender; sin embargo, una vez la información es adquirida, el desempeño en las tareas de recuerdo y reconocimiento es similar al de los controles<sup>12</sup>. En un estudio se encontró que después de 2 años de seguimiento, las puntuaciones de memoria verbal, especialmente del almacenamiento y recuperación de información, disminuyen en una proporción significativa de pacientes. En este grupo de pacientes, la prevalencia de alteración de memoria aumentó de un 31 a un 41%, y la de deterioro cognitivo de 29 a 48%. Esto demuestra la frecuente afectación de la memoria en EM y su progreso en un corto período de tiempo desde el inicio de la enfermedad y de forma independiente a factores como la presencia de brotes o la discapacidad acumulada<sup>22</sup>.

Por otro lado, los estudios con IRM muestran que la atrofia cerebral se asocia a un patrón de aprendizaje ineficiente a través de los ensayos de adquisición, así como a un aprendizaje total bajo<sup>23</sup>. De igual forma, estudios de neuroimagen estructural

y metabólica describen puntuaciones inferiores en las pruebas de memoria visual y verbal de los pacientes al compararlos con los controles y describen una correlación positiva entre la memoria visuoespacial y niveles de glutamato en las regiones del hipocampo, tálamo y cíngulo en los pacientes, lo que sugiere dependencia glutamatérgica de la memoria en EM<sup>24</sup>.

#### Atención y velocidad de procesamiento de información:

Afectadas en un 20 a un 25% de pacientes. Se encuentran alteradas desde el inicio de la enfermedad e indican deterioro cognitivo incipiente. Los pacientes presentan dificultades para mantener y manipular información en pruebas de memoria de trabajo, así como en tareas que requieren rapidez. En las AVD, son evidentes las dificultades para seguir una conversación debido a los problemas que presentan para mantener y procesar el flujo de información. También se hace difícil seguir una lectura o una película, así como procesar la información que acaban de ver, cuando la actividad ya ha cambiado<sup>12</sup>. Se ha descrito que el volumen de LSB puede tener un papel importante en los déficits cognitivos, especialmente en velocidad de procesamiento de información, tanto en pacientes con EM como en aquellos con SCA<sup>19</sup>. Debido a que se argumenta la existencia de una correlación significativa entre síntomas depresivos y la velocidad de procesamiento de información y la memoria de trabajo, y a que se ha observado que los pacientes presentan más síntomas depresivos que los controles, cuando exploramos pacientes con EM, es importante valorar la presencia de síntomas depresivos<sup>25</sup>.

**Funciones ejecutivas:** Alteradas en un 15 a 20% de pacientes. Su afectación se manifiesta como dificultades en tareas que requieran razonamiento abstracto, solución de problemas, flexibilidad de pensamiento o planificación. En las AVD, los pacientes pueden presentar problemas cuando necesitan planear detalles de un viaje, gestionar recursos, llevar una agenda, controlar gastos, preparar una cena, anticipar acontecimientos o cambiar estrategias para dar soluciones<sup>12</sup>. Se ha descrito que en la EM la conectividad estructural del cerebro está afectada por el daño en las conexiones de SBy las estructuras de SG y que el rendimiento de la atención y las funciones ejecutivas está relacionado con redes fron-

to-parietales, núcleos de SG profunda y la ínsula. Estos hallazgos, apoyan la idea de la importancia de una integridad de las redes para mantener unas habilidades cognitivas óptimas<sup>26</sup>.

**Funciones visuo-espaciales:** Afectadas en un 10 a 20% de los pacientes. Su alteración se hace presente en la dificultad para reconocer objetos como por ejemplo las caras, para realizar tareas de relación e integración visual, procesar formas, así como en dificultades para el cálculo espacial (percepción de la profundidad), que puede ocasionar problemas para conducir debido a la alteración en la percepción de distancias<sup>12</sup>.

**Lenguaje:** Alterado en un 20 a un 25% de los pacientes. La principal dificultad se observa en la fluencia verbal, que también está relacionada con la afectación de la memoria de evocación, de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento de información, lo que impide que el paciente tenga un lenguaje fluido. Las afasias son escasas en pacientes con EM<sup>12</sup>.

Las alteraciones cognitivas anteriormente descritas están presentes en todas las etapas de la enfermedad, incluso en el SRA donde existen déficits cognitivos similares a los observados en pacientes con SCA<sup>27</sup> y EM<sup>28</sup>. Los resultados de un estudio con pacientes con EM, SCA y controles sanos, valorados por IRM y pruebas cognitivas, mostraron que la mayoría de pacientes tenía afectación de funciones ejecutivas, memoria auditiva, fluencia verbal, atención y velocidad psicomotora. Los dos grupos de pacientes mostraron atrofia talámica en comparación con los controles sanos y los déficits cognitivos correlacionaron con el volumen talámico en estos dos grupos<sup>29</sup>. Estos hallazgos se confirman con los de un estudio de evaluación neuropsicológica e IRM que mostraron el área talámica como la medida más sensible para memoria y velocidad psicomotora, según lo cual, la atrofia talámica podría predecir el deterioro cognitivo en los pacientes con EMRR<sup>30</sup>.

#### Evaluación neuropsicológica del paciente con esclerosis múltiple

Inicialmente, la prueba utilizada era el Mini-Mental, sin embargo, a pesar de su amplia utilización, se observó que tenía baja sensibilidad para detectar DC en

pacientes con EM<sup>31</sup>. Con el tiempo, se han desarrollado y modificado diferentes baterías para poder valorar las funciones cognitivas en este grupo específico. Debido a que muchos centros no disponen de los recursos humanos y materiales para realizar una evaluación neuropsicológica completa, se han propuesto el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) y el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) como pruebas de cribado.

**Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT):** Evalúa principalmente memoria de trabajo y atención, ampliamente utilizado en ensayos clínicos para monitorizar el estado neurológico de los pacientes<sup>32</sup>. La utilización del PASAT es controversial, ya que se ha observado que es una prueba difícil, es-tresante, frustrante y que muchos pacientes tienen dificultades para contestarla<sup>33</sup>.

**Symbol Digit Modalities Test (SDMT):** Valora atención y concentración; es de fácil aplicación y no requiere personal especializado. El tiempo de administración es de 5 minutos por lo que se puede utilizar en la práctica clínica diaria<sup>34</sup>. El SDMT puede llegar a clasificar un 75,4% de los pacientes correctamente<sup>35</sup> y tiene mayor validez que otras pruebas para predecir el resultado de una batería neuropsicológica completa<sup>36</sup>.

**¿PASAT o SDMT?:** Debido a que estas dos pruebas valoran velocidad de procesamiento de información y se han propuesto como pruebas de cribado, se han realizado estudios de sensibilidad y especificidad para conocer cuál es mejor para detectar deterioro cognitivo en pacientes con EM.

El SDMT ha demostrado tener correlaciones más altas que el PASAT con la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N), además es una prueba que completan todos los sujetos a diferencia del PASAT, tiene mayor validez que el PASAT en el tiempo<sup>37</sup> y permite discriminar entre pacientes y controles de forma independiente de la presencia de fatiga y depresión<sup>38</sup>. La utilidad del SDMT se confirma con los datos de un estudio de seguimiento en el que la sensibilidad del PASAT para detectar deterioro cognitivo después de un año fue de 0,796, mientras que para el SDMT fue de 0,824. El deterioro cognitivo en esta muestra aumentó del 27,6% en la exploración basal al 31,6% en la segunda. Nuevamen-

te el SDMT mostró una mayor correlación que el PASAT con otras pruebas. Además, el SDMT lo completaron el 100% de los participantes, mientras que el PASAT lo completaron el 86,9%<sup>39</sup>. Estos datos apoyan la idea del uso del SDMT como test de rutina para evaluación de pacientes con EM, incluso de forma longitudinal, en ausencia de recursos o tiempo para realizar una exploración neuropsicológica completa.

**Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N):** Desarrollada en 1991, es una prueba corta y sensible para identificar alteraciones cognitivas en pacientes con EM. Se ha convertido en una prueba ampliamente utilizada y su administración tarda entre 25 y 30 minutos. Incluye el test de recuerdo selectivo (SRT) que valora memoria verbal, el test de recuerdo espacial 10/36 para memoria visual, el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) para la atención sostenida, el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) para búsqueda visual, atención y función ejecutiva y el test de generación de palabras (WLG) para fluencia verbal<sup>40</sup>. Existe una versión en castellano y datos normativos basados en una muestra combinada de Argentina y España<sup>41</sup>.

**Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS):** Desarrollada en el 2001 con el objetivo de disponer de una exploración neuropsicológica que permitiera estudiar e investigar a pacientes con EM. Es una ampliación de la BRB-N, con un tiempo de administración superior (90 minutos). Además de pruebas como el PASAT y el SDMT, que forman parte de la BRB-N, la MACFIMS incluye el California Verbal Learning Test –second edition (CVLT2) para memoria verbal-, el Brief Visuospatial Memory Test -revised (BVMTR) para memoria visual-, el Judgment of Line Orientation (JLO) para procesamiento espacial y el Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) para función ejecutiva superior<sup>42</sup>.

**Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS):** Desarrollada en el 2012 con el fin de tener una evaluación breve, no necesita de personal con entrenamiento en neuropsicología para su administración. La duración de la prueba es de 10 minutos y se reduce al SDMT, el CVLT2 y el BVMTR, que hacen parte de la MACFIMS. Es posible aplicar

solamente el SDMT, si no se dispone de suficiente tiempo para la administración de la batería completa<sup>43</sup>. Existen estudios de validación en diferentes países; por ejemplo, existe una versión en castellano de la cual hay datos normativos basados en población Argentina<sup>44</sup>. Es importante tener en cuenta que esta prueba no puede reemplazar una evaluación cognitiva completa.

#### Tratamiento de las alteraciones cognitivas en la EM

Primero, haremos referencia al tratamiento no farmacológico, dentro del que se encuentra la rehabilitación cognitiva que es una intervención diseñada para reentrenar las funciones cognitivas, con la finalidad de mejorar funcionalidad. Existen datos contradictorios respecto a la eficacia de esta intervención en pacientes con EM. Una revisión sistemática analizó 15 estudios que compararon los efectos de la rehabilitación cognitiva con otra intervención o ninguna intervención, concluyeron que existe alguna evidencia que apoya la efectividad de la rehabilitación cognitiva en la memoria y en la calidad de vida. Sin embargo, hay limitaciones para la generalización de los resultados a la vida diaria porque las medidas utilizadas no son ecológicamente válidas<sup>45</sup>. Otra revisión del 2015 de 33 estudios, afirma que no se puede concluir sobre los efectos de la rehabilitación cognitiva en la cognición, estado de ánimo y calidad de vida de las técnicas de rehabilitación cognitiva, debido a las diferentes técnicas de rehabilitación utilizadas, la falta de sensibilidad de las medidas empleadas para valorar resultados y las muestras pequeñas, por lo que se hace necesario realizar estudios con una metodología más rigurosa<sup>46</sup>.

Respecto al tratamiento farmacológico, diversas investigaciones con fármacos estimulantes como amantadina<sup>47</sup>, L-anfetamina<sup>48</sup> y modafinilo<sup>49,50,51</sup> no han mostrado datos concluyentes respecto a los efectos sobre la función cognitiva de los pacientes con EM. Los fármacos usados en enfermedad de Alzheimer: inhibidores de colinesterasa, como donepezilo<sup>52,53</sup> y rivastigmina<sup>54,55</sup>; así como memantina<sup>56,57</sup> tampoco han demostrado eficacia en este grupo de pacientes, tal como se aprecia en los resultados de ensayos clínicos mostrados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Diseño y resultados de ensayos clínicos con fármacos estimulantes, inhibidores de colinesterasa y memantina en pacientes con esclerosis múltiple

Fármaco	Tiempo de tratamiento	N	Diseño	Resultado
Amantadina <sup>47</sup>	6 semanas	45	Comparado con pemolina y placebo	No diferencias entre grupos. Todos mejoraron en atención, memoria verbal y velocidad motora
L-anfetamina <sup>48</sup>	29 días	151	Comparado con placebo	Mejora de aprendizaje y memoria
Modafinilo <sup>49</sup>	8 semanas	121	Comparado con placebo	Los dos grupos mostraron mejoría en el tiempo
Modafinilo <sup>50</sup>	8 semanas	21	Comparado con placebo	Mejora atención focalizada y destreza
Modafinilo <sup>51</sup>	2 semanas	16	Comparado con placebo	No efecto en aprendizaje o memoria, pero sí en memoria de trabajo
Donepezilo <sup>52</sup>	24 semanas	69	Comparado con placebo	Mejoría de memoria
Donepezilo <sup>53</sup>	24 semanas	120	Comparado con placebo	No mejoría de memoria en comparación con placebo
Rivastigmina <sup>54</sup>	12 semanas	60	Comparado con placebo	No diferencias significativas en memoria
Rivastigmina <sup>55</sup>	16 semanas	86	Comparado con placebo	No mejoría de memoria
Memantina <sup>56</sup>	4 semanas titulación, 12 mantenimiento	126	Comparado con placebo	No mejora el desempeño cognitivo
Memantina <sup>57</sup>	52 semanas	93	Comparado con placebo	No diferencia entre grupos en memoria a corto plazo y atención

Respecto a los tratamientos modificadores de la enfermedad, podrían tener una influencia favorable en la función cognitiva, al reducir la acumulación de daño neuronal irreversible, atrofia cerebral y disminución de la actividad inflamatoria en los pacientes con EM<sup>58</sup>. Se han observado efectos positivos en la función cognitiva del tratamiento con Interferón beta-1b<sup>59,60,61</sup> y beta-1a<sup>62,63</sup>, mientras que el acetato de glatirameró no ha mostrado

tales efectos<sup>64</sup>. Con Natalizumab, se han notado efectos favorables en la función cognitiva de los pacientes con EM<sup>65</sup> debido posiblemente a una reducción de la atrofia cerebral<sup>66</sup>. También se ha observado que su discontinuación puede llevar a empeoramiento de las funciones cognitivas<sup>67</sup>. Respecto al fingolimod, existen datos de estudios comparativos, en lo que no se ha demostrado superioridad frente a interferón beta-1b<sup>68</sup> y natalizumab<sup>69</sup>.

Con alemtuzumab, sólo hay datos de un estudio que muestra mejoría de la velocidad de procesamiento de información<sup>70</sup>. No hemos encontrado datos específicos de los nuevos tratamientos como dime-tilfumarato, teriflunomida, ocrelizumab sobre sus efectos en la función cognitiva. El diseño y resultados de ensayos clínicos con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple se pueden apreciar en la tabla 2.

**Tabla 2.** Diseño y resultados de ensayos clínicos con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple

Fármaco	Tiempo de tratamiento	N	Diseño	Resultado
Interferón beta 1-b <sup>59</sup>	4 años	30	2 dosis de interferón y placebo	Alta dosis de interferón mejora rendimiento de reproducción visual demorada
Interferón beta 1-b <sup>60</sup>	2 años	281	Comparado con placebo CIS	Mejoría en PASAT 3 en pacientes tratados
Interferón beta 1-b <sup>61</sup>	16 años	16	5 años comparado con placebo, después abierto	La función cognitiva se mantuvo relativamente estable durante este tiempo
Interferón beta 1-a <sup>62</sup>	104 semanas	166	Comparado con placebo	Efectos beneficiosos en velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria reciente
Interferón beta 1-a <sup>63</sup>	5 años	201	22 µgvs 44 µg	Efectodosisdependientequeestabiliza o retrasadeteriorocognitivo
Acetato de Glatirameró <sup>64</sup>	24 meses	248	Comparado con placebo	No efectos positivos en función cognitiva
Natalizumab <sup>65</sup>	3 años	24	Retrospectivo, observacional	Mejoría memoria, atención, función ejecutiva. Aumento en densidad de sustancia gris parahipocampal y prefrontal
Natalizumab <sup>66</sup>	1,5 años	26	Prospectivo, no randomizado, comparado con Interferón beta	Beneficio potencial de natalizumab en función cognitiva posiblemente por reducción de atrofia cerebral
Natalizumab <sup>67</sup>	1 año	58	Interrupción tratamiento vs. no interrupción	Discontinuación del tratamiento lleva a empeoramiento de funciones cognitivas, de forma paralela a la reactivación clínica y radiológica de la enfermedad
Fingolimod <sup>68</sup>	18 meses	127	Interferón beta1b vs. Fingolimod	Los dos grupos mejoraron en todos los parámetros cognitivos
Fingolimod <sup>69</sup>	1 año	40	Fingolimod vs. Natalizumab	No se detectó mejor eficacia de ninguno de los tratamientos
Alemtuzumab <sup>70</sup>	15 meses	21	Abierto	Estabiliza el funcionamiento cognitivo y además mejora la velocidad de procesamiento

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, De Stefano N, Golay X, Nicolay K, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol*. 2014; 13:807-822. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70101-2
- Schutzer SE, Angel TE, Liu T, Schepmoes AA, Xie F, Bergquist J, et al. Gray matter is targeted in first-attack multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013; 8(9): e66117. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066117>
- Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions to the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75(23):2121-2128. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d768
- Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3):302-17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9)
- Rao SM, Leo GJ, Houghton VM, St Autin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989; 32(2 Pt 1): 161-166
- Benedict RHB, De Luca J, Enzinger C, Geurts JJ, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *JINS*. 2017; 23(9-10):832-842. DOI: 10.1017/S135617717000959
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12):1139-51. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991; 41(5):692-696
- Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, Wollmann T, Hernandez MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11(2):191-197. DOI: 10.1191/1352458505ms1139oa
- Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12(5):618-627. DOI: 10.1007/s11910-012-0294-3
- Korakas N and Tsolaki M. Cognitive impairment in sclerosis multiple: a review of neuropsychological assessment. *Cog Behav Neurol* 2016; 29(2): 55-67.
- Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: across-sectional study. *PLoS One*. 2013; 8(8):e71058. DOI: 10.1371/journal.pone.0071058
- Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012; 78(5): 309-314. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824528c9
- Reuter F, Zaarawi W, Crespy L, Fèvre A, Rico A, Malikova I, et al. 2011. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011; 17(6):755-758. DOI: 10.1177/1352458511398265
- Borghi M, Cavallo M, Carletto S, Ostacoli L, Zuffranieri M, Picci RL, et al. Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013; 8(7):e69820. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069820>
- Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 69(12):1213-1223. DOI: 10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5
- Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Rodegher ME, Rossi P, Falini A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp*. 2011; 32(10):1535-1543. DOI: 10.1002/hbm.21125
- Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, et al. 2013. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19(10):1290-1296. DOI: 10.1177/1352458513475490
- Geurts J, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(9):841-851. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70191-1
- Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, Stromillo ML, Gallo A, Enzinger C, et al. Hippocampal and deep gray matter nuclei atrophy is relevant for explaining cognitive impairment in MS: A multicenter study. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2017; 38(1):18-24. DOI: 10.3174/ajnr.A4952
- Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler*. 2008; 14(7):947-953. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458508089686>
- Deluca J, Leavitt VM, Chiaravalloti N, Wylie G. Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *J Neurol*. 2013; 260(10):2491-2496. DOI: 10.1007/s00415-013-6990-3
- Muhlert N, Atzori M, De Vita E, Thomas DL, Samson RS, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Memory in multiple sclerosis is linked to glutamate concentration in grey matter regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(8):833-839. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306662
- Landrø NI, Celijs EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J NeurolSci*. 2004; 217(2):211-216.
- Llufriu S, Martínez-Heras E, Solana E, Sola-Valls N, Sepulveda M, Blanco Y, et al. Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2016; 13:288-296. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.11.026
- Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martín V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2016; 22(2):250-253. DOI: 10.1177/1352458515591072
- Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J, CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2010; 16(8):919-25. DOI: 10.1177/1352458510375707
- Štecková T, Hlušík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014; 342(1-2):62-68. DOI: 10.1016/j.jns.2014.04.026
- Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci*. 2015; 358(1-2):236-242. DOI: 10.1016/j.jns.2015.09.001
- Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*. 1990; 47(3):297-301
- Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999; 122(Pt 5):871-882.
- Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006; 21(1):53-76. DOI: 10.1016/j.acn.2005.07.006
- Van Schependorn J, D'hooghe MB, Cleynhens K, D'hooghe M, Haelewyck MC, De Keyser J, et al. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2014; 21(9):1219-25, e71-72. DOI: 10.1111/ene.12463
- Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2006; 12(4):445-452. DOI: 10.1191/1352458506ms1289oa
- Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(4):481-488. DOI: 10.1177/1352458513501570
- López-Góngora M, Querol L, Escartín A. El test de símbolos y dígitos como prueba de screening en esclerosis múltiple. Póster presented at: LXII Reunión anual de la sociedad española de neurología (SEN). Barcelona, España. 2010.
- López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*. 2015; 15:40. DOI: 10.1186/s12883-015-0296-2
- Rao SM, the Cognitive Function Study Group, National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in multiple sclerosis. Milwaukee: Medical College of Wisconsin. 1991.
- Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *MultScler*. 2006; 12(2):187-195. DOI: 10.1191/1352458506ms1258oa
- Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002; 16(3):381-397. DOI: 10.1076/clin.16.3.381.13859
- Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler*. 2009; 15(9):1077-1084. DOI: 10.1177/1352458509106615

43. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18(6):891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076
44. Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RHB, Caceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *Clin Neuropsychol*. 2016;30(7):1023–1031. DOI: 10.1080/13854046.2016.1184317
45. das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008754. DOI: 10.1002/14651858.CD008754.pub3
46. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2015;354(1–2):1–9. DOI: 10.1016/j.jns.2015.05.004
47. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996;53(2):185–188.
48. Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, et al. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2009;256(7):1095–1102. DOI: 10.1007/s00415-009-5074-x
49. Möller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daurer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(8):1002–1009. DOI: 10.1177/1352458511402410
50. Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol*. 2009;256(4):645–50. DOI: 10.1007/s00415-009-0152-7
51. Ford-Johnson L, DeLuca J, Zhang J, Elovic E, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: A clinical trial. *Rehabil Psychol*. 2016;61(1):82–91. DOI: 10.1037/a0039919
52. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*. 2004;63(9):1579–1585.
53. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai L-Y, Muenz LR, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(17):1500–1507. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318218107a
54. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):476–481.
55. Mäurer M, Ortler S, Baier M, Meergans M, Scherer P, Hofmann W, et al. Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013;19(5):631–638. DOI: 10.1177/1352458512463481
56. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 2010;16(6):715–723. DOI: 10.1177/1352458510367662
57. Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlief O, De Seze J, Vermersch P, Castelnovo G, et al. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci*. 2016;363:69–376. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.012
58. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(6):351–367. DOI: 10.1177/1756285610385608
59. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*. 1996;47(6):1463–1468.
60. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, Polman CH, Edan G, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(10):1466–1471. DOI: 10.1177/1352458512442438
61. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, Assuras S, Valentine MO, Reder A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Mult Scler*. 2013;19(13):1765–1772. DOI: 10.1177/1352458513485981
62. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group*. *Ann Neurol*. 2000;48(6):885–92.
63. Patti F, Morra VB, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, et al. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e74111. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074111>
64. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999;56(3):319–24.
65. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Capra R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0131803. DOI: 10.1371/journal.pone.0131803
66. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Hakiki B, Giorgio A, Rossi F, et al. Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis—a prospective, non-randomized pilot study. *Eur J Neurol*. 2013;20(6):986–990. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03882.x
67. Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2016;263(8):1620–1625. DOI: 10.1007/s00415-016-8177-1
68. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017;264(12):2436–2449. DOI: 10.1007/s00415-017-8642-5
69. López-Góngora, M., Querol, L., Escartin, A., Menéndez, R., Gich, J., Ramió-Torrentà, L.I., et al. Estudio comparativo de seguimiento a un año de los efectos cognitivos del tratamiento con Natalizumab y Fingolimod. Póster presented at: LXVI Reunión anual de la sociedad española de neurología (SEN). Barcelona, España. 2014.
70. Riepl E, Pfeuffer S, Ruck T, Lohmann H, Wiendl H, Meuth SG, et al. Alemtuzumab Improves Cognitive Processing Speed in Active Multiple Sclerosis-A Longitudinal Observational Study. *Front Neurol*. 2017;8:730. DOI: 10.3389/fneur.2017.00730