



Relación entre las alteraciones estructurales y el deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis Múltiple

A. Javier Cruz Gómez¹

al060975@alumail.uji.es

Antonio Belenguer Benavides ²

belengua@guest.uji.es

Ana Simón Gozalbo ²

Noelia Ventura Campos ¹

venturan@sq.uji.es

Cristina Forn Frias ¹

forn@psb.uji.es

¹ 1. Universitat Jaume I. Departament Psicologia Bàsica, Clínica i Psicobiologia. Castelló de la Plana.

2. Hospital General de Castelló. Sección de Neurología. Castelló de la Plana.

I. Resumen

942



Las causas del deterioro cognitivo en los pacientes de Esclerosis Múltiple (EM) son todavía desconocidas, así como la relación entre dicho deterioro y el daño cerebral observado con distintas técnicas de adquisición y análisis de neuroimagen.

Objetivos

Observar la distribución de la atrofia en sustancia gris y blanca en pacientes de EM con Deterioro Cognitivo (DC) y Sin Deterioro Cognitivo (SDC), así como su relación con variables clínicas y cognitivas

Pacientes y métodos

Se reclutaron para el estudio a 22 participantes control (edad= 32,22 \pm 6,24) y a 75 pacientes diagnosticados de EM (edad= 40,06 \pm 10,01). Todos los participantes fueron valorados con la Batería Neuropsicológica Breve (BNB) específica para valorar deterioro cognitivo en EM. Los pacientes fueron seleccionados en dos grupos: 1) DC: los que presentaban al menos 1 test de la batería por debajo de 2 DT (n=41); 2) SDC: rendimiento normal en pruebas neuropsicológicas (n=34). Posteriormente se adquirieron los datos morfométricos de todos los participantes en una Resonancia Magnética Siemens Avanto 1.5 T. Se obtuvieron parámetros de volumen en sustancia blanca y gris utilizando el programa de análisis *Diffeomorphic Anatomical Registrations Through Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL).

Resultados

Los pacientes con DC muestran un menor rendimiento cognitivo en todas las pruebas neuropsicológicas. Estos pacientes también muestran más atrofia en distintas zonas corticales y subcorticales tanto en sustancia blanca como en sustancia gris respecto al grupo control y respecto al grupo de pacientes SDC. Finalmente, se observa una relación entre el rendimiento neuropsicológico en distintas pruebas cognitivas y la atrofia en sustancia gris en el grupo de pacientes con DC. **Conclusiones:** Se observa en pacientes de EM con DC un mayor grado de atrofia así como una consistente relación entre la atrofia en sustancia gris y rendimiento en pruebas neuropsicológicas.

II. Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune con una manifestación clínica muy variada, pudiéndose observar desde síntomas motores y sensitivos hasta alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales. Las alteraciones cognitivas constituyen un aspecto importante en la expresión clínica de la enfermedad, estimándose una



prevalencia que oscila entre el 43% y el 65% de los pacientes valorados en los servicios de asistencia socio-sanitaria, (Amato y cols., 2008). Dichas alteraciones resultan en un perfil neuropsicológico bastante homogéneo, que se caracteriza por un enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información y la alteración de las funciones de atención, memoria y ejecutivas (Rao y cols., 1991; Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

Las causas de las alteraciones cognitivas en esta población clínica son todavía desconocidas, aunque durante los últimos años el estudio de las bases neurales de estos déficits se ha visto apoyado y reforzado por las técnicas de neuroimagen. El uso y avance de la Resonancia Magnética (RM) ha permitido contar con una técnica no invasiva que permite monitorizar la patología cerebral de estos pacientes y poder estudiar la relación con la discapacidad o deterioro cognitivo que presentan.

Una de las variables de RM que más estudios ha generado ha sido el volumen lesional. De esta forma, diferentes estudios han hallado correlaciones moderadas entre el volumen lesional cerebral (analizado tanto a nivel local como global) y el rendimiento de estos pacientes en distintos tests neuropsicológicos (Rao y cols., 1989; Swirsky-Sacchetti y cols., 1992; Arnett y cols., 1994; Rovaris y cols., 1998). Por otra parte, investigaciones que han analizado medidas relacionadas con la atrofia cerebral o pérdida de sustancia gris asociada a la enfermedad (tanto a nivel global como regional), han hallado correlaciones algo más consistentes (Benedict y cols., 2006; Amato y cols., 2007; Calabrese y cols., 2009).

Sin embargo, las relaciones encontradas con las variables estudiadas hasta la fecha han sido modestas y poco concluyentes en la mayoría de los casos, siendo varias las causas de estos resultados. Por un lado, la gran diversidad patológica que conlleva la enfermedad, implicando alteraciones muy diversas en sustancia blanca y gris en muchas ocasiones poco visibles en técnicas de neuroimagen convencionales. Por otra parte, en el caso de la EM, el análisis de las imágenes también presentaba el problema principal de la eliminación de las lesiones de sustancia blanca que distorsionan el proceso de segmentación, provocando una mala disociación entre la sustancia blanca y la gris y por lo tanto una difícil y poco fiable interpretación de los resultados obtenidos (Henry y cols., 2009).

En relación a esta limitación de las técnicas empleadas, estudios más recientes han utilizado técnicas más sofisticadas de morfometría basada en el vóxel como la herramienta *Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL)* del programa de análisis *Statistical Parametrical Mapping (SPM v.8)*, cuyo análisis vóxel a vóxel determina estructuras deficientes en el sustrato anatómico entre grupos de sujetos. Finalmente, y basándose en el registro de cerebros a plantillas establecidas o "*templates*", aporta información sobre una posible atrofia en sustancia blanca o gris, así como de la localización topográfica de la

misma (Ceccarelli y cols., 2008). Basándose en estas nuevas técnicas, estudios recientes han intentado establecer patrones de alteración cerebral entre los distintos subtipos de expresión de EM (Ceccarelli y cols., 2008; Riccitelli y cols., 2010). En cuanto a la relación entre la atrofia cerebral, la localización topográfica de la misma y los déficits cognitivos en los distintos subtipos de EM, sólo existe un estudio al respecto con resultados más o menos concluyentes (Riccitelli y cols. 2010).

Hasta la fecha el estudio basado en el deterioro cognitivo en pacientes de EM y su relación con variables patológicas de interés se encuentra en proceso de crecimiento, es por ello que el presente trabajo se centra en este campo de estudio. Así pues, los objetivos concretos que se abordan son los siguientes: 1) observar la distribución de la atrofia en Sustancia Gris (SG) y Sustancia Blanca (SB) en pacientes de EM; 2) analizar posibles diferencias en SG y SB en pacientes con y sin deterioro cognitivo; 3) observar una posible relación entre el rendimiento de pruebas neuropsicológicas y atrofia SG y SB en pacientes de EM atendiendo a su grado de deterioro cognitivo.

III. Metodología

a) Participantes

22 participantes sanos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos ni neurológicos y 75 pacientes diagnosticados de EM de acuerdo a los criterios de McDonald y cols., (2001) asistidos en la Sección de Neurología del Hospital General de Castellón fueron seleccionados para este estudio. Del grupo de pacientes 55 presentaban una forma EM Remitente-Recurrente (RR), 13 presentaban el diagnóstico de EM Secundaria-Progresiva (SP) y 10 de EM Primaria-Progresiva (PP). Todos los pacientes fueron valorados a nivel neurológico con la escala *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* (Kurtzke, 1983). Finalmente fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que en los últimos dos meses hubieran sufrido un brote o recaída de la enfermedad y se encontraran en tratamiento con corticoides.

b) Valoración Neuropsicológica

Todos los participantes fueron valorados a nivel cognitivo utilizando la Bateria Neuropsicológica Breve (BNB) validada para población de habla castellana por Sepulcre y cols., (2006). Esta batería está compuesta por 5 subtests que valoran las áreas cognitivas habitualmente afectadas en la EM: *Selective Reminding Test (SRT)* que valora aprendizaje y memoria a largo plazo verbal; *Spatial Recall Test (SPART)* que evalúa el aprendizaje y la memoria a largo plazo visoespacial; *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)* que valora velocidad del procesamiento de la información y la atención selectiva; *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)* que

también mide velocidad del procesamiento de la información y la memoria de trabajo; y finalmente el test *Controlled Word Association Test* (COWAT) que nos proporciona una medida de fluidez verbal.

Se siguieron los siguientes criterios de clasificación (Calabrese y cols., 2009) atendiendo a las pruebas cognitivas anteriormente descritas: aquellos pacientes con al menos un subtest de la batería alterado (<2 desviaciones típicas -DT - de los valores normativos) fueron identificados como pacientes con Deterioro Cognitivo (DC). Los pacientes con un rendimiento normal en todos los subtests fueron catalogados como pacientes Sin Deterioro Cognitivo (SDC).

De forma adicional se administraron los subtests Vocabulario y Matrices de la *Weschler Adult Intelligence Scale III -WAIS-III-* (Weschler, 2001) para valorar el Coeficiente Intelectual (CI) verbal y manipulativo respectivamente de todos los participantes. Finalmente se valoró la severidad de la fatiga utilizando la *Escala de Severidad de Fatiga* (del inglés *Fatigue Severity Scale -FSS-* Krupp et al., 1989).

c) Adquisición RM

Mediante un escáner Siemens Avanto 1.5 T se adquirieron las siguientes imágenes morfométricas: 1) axial T1 (TR 400 ms; FOV 230/172,5; matriz 192x256, voxel 0,9x0,9x5,5, TE 7,8, nº ecos 1; flip angle 76°); 2) axial T2 (TR 2790 ms, FOV 220/220; matriz 320/320; voxel 0,7x0,7x5,5, TE 100, Nº ecos 1, flip angle 150°); 3) 3D sagital MPRAGE T1 (TR = 11ms; FOV 256mmx234mm; matriz = 256x224; voxel size 1mmx1mmx1mm; TE = 4.9 ms; nº ecos: 1; flip angle = 15°).

d) Análisis de Neuroimagen

El análisis de morfometría basada en el vóxel se realizó mediante la herramienta *DARTEL* del software *Statistical Parametric Mapping* (SPM v.8).

Todas las imágenes morfológicas 3D sagitales MPRAGE T1 fueron pre-procesadas siguiendo los siguientes pasos. En primer lugar, fueron reorientadas al eje Comisura Anterior (AC) Comisura Posterior (PC). Posteriormente, fueron segmentadas en SG y SB. Estas imágenes segmentadas fueron normalizadas mediante los respectivos modelos de SG y SB (*templates*) que incluye la herramienta *DARTEL* (obtenidos de una muestra de la población) y posteriormente transformadas al espacio estereotáxico estándar *Montreal Neurologic Institute* (MNI). Después de ser normalizadas, las imágenes fueron moduladas para evitar posibles distorsiones del volumen debidas al procedimiento de normalización espacial. Finalmente, fueron suavizadas con un kernel Gaussiano isotrópico con FWHM 8mm.

Para el análisis estadístico de segundo nivel se realizó: 1) ANOVA para ver diferencias entre grupos en SB y SG; 2) análisis de regresión para observar una posible relación entre rendimiento de pruebas

neuropsicológicas y atrofia en SB y SG. Todos los datos fueron covariados por edad, género y volumen total intracraneal (VTI). Esta última variable (VTI) se obtuvo mediante un toolbox del *SPM v.8*.

Los datos clínicos y neuropsicológicos fueron comparados entre grupos mediante una ANOVA utilizando el programa *Statistical Software Package* (Statsoft, Inc.).

IV. Resultados

a) Resultados demográficos, clínicos y neuropsicológicos

Los resultados clínicos y neuropsicológicos muestran diferencias entre grupos en distintas variables demográficas, clínicas y cognitivas. En primer lugar los tres grupos muestran diferencias en años de escolaridad. En cuanto a los años de evolución de la enfermedad, los pacientes con DC presentan más años de evolución que los pacientes SDC. Además, este primer grupo de pacientes (DC) también presentan una mayor puntuación en la escala neurológica *EDSS* y en la escala de fatiga (*FSS*). Finalmente, ambos grupos de pacientes muestran un menor VTI en comparación con los controles, aunque no se observan diferencias significativas de esta variable entre pacientes con DC y SDC (ver Tabla 1).

Tabla 1. Medias y diferencias significativas para cada una de las variables demográficas y clínicas entre los distintos grupos de estudio

| | Controles n=22 | Pacientes SDC n=34 | Pacientes DC n=44 |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Edad * | 32,22 ($\pm 6,24$) | 36,02 ($\pm 8,17$) | 43,41 ($\pm 10,25$) |
| Años escolaridad ^ª " + | 14,18 ($\pm 2,48$) | 11,97 ($\pm 2,81$) | 9,95 ($\pm 2,89$) |
| FSS ^º | 30,81 ($\pm 12,10$) | 32,52 ($\pm 17,33$) | 41,09 ($\pm 15,86$) |
| VTI ^ª " | 1257,83 ($\pm 111,71$) | 1197,88 ($\pm 108,04$) | 1143,94 ($\pm 119,05$) |
| Años de evolución de la enfermedad + | - | 5,44 ($\pm 5,16$) | 11 ($\pm 8,39$) |
| EDSS (rango) + | - | 2,35 (0-6,5) | 3,5 (1-7) |

Siglas: DC: Deterioro Cognitivo; SDC: Sin Deterioro Cognitivo; *FSS*: *Fatigue Severity Scale*; VTI: Volumen Total Intracraneal; *EDSS*: *Expanded Disability Status Scale*.

*Diferencias significativas entre pacientes DC vs controles y pacientes SDC ($p < 0.001$)

º Diferencias significativas entre pacientes DC vs controles y pacientes SDC ($p < 0.05$)

+Diferencias significativas entre pacientes DC vs pacientes SDC ($p < 0.001$)

ª Diferencias significativas entre controles vs pacientes DC ($p < 0.001$)

"Diferencias significativas entre controles vs pacientes SDC ($p < 0.05$)

En cuanto a las variables cognitivas, los pacientes con DC muestran un rendimiento significativamente inferior en todas las pruebas (ver Tabla 2) 947 mientras que los pacientes sin deterioro cognitivo muestran un rendimiento cognitivo similar al grupo control.

Tabla 2. Diferencias entre grupos en las distintas prueba cognitivas que forman parte de la Bateria Neuropsicológica Breve (BNB)



| | Controles n=22 | Pacientes SDC n=34 | Pacientes DC n=44 |
|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| SRT-A* | 52,23 (\pm 12,32) | 48,68 (\pm 9,29) | 31,56 (\pm 13,93) |
| SRT-R* | 43,14 (\pm 11,79) | 39,35 (\pm 10,66) | 21,73 (\pm 12,79) |
| SRT-LP* | 9,73 (\pm 1,67) | 9,06 (\pm 1,98) | 5,83 (\pm 2,97) |
| SPART-A* | 23,27 (\pm 4,43) | 23,06 (\pm 4,38) | 17,71 (\pm 5,43) |
| SPART-LP* | 8,18 (\pm 2,08) | 8,32 (\pm 1,77) | 5,95 (\pm 2,02) |
| SDMT* | 59,14 (\pm 11,28) | 56,53 (\pm 8,55) | 36,12 (\pm 8,90) |
| Fluencia Fonética* | 12,36 (\pm 3,89) | 14,03 (\pm 4,76) | 8,46 (\pm 3,30) |
| Fluencia Semántica* | 22,82 (\pm 4,63) | 23,85 (\pm 4,02) | 15,95 (\pm 5,25) |
| PASAT (3 seg)* | 48,73 (\pm 9,61) | 48,79 (\pm 6,22) | 15,88 (\pm 20,05) |

Siglas: DC: Deterioro Cognitivo; SDC: Sin Deterioro Cognitivo; SRT-A: *Selective Reminding Test* Aprendizaje; SRT-R: *Selective Reminding Test*-Recuperación; SRT-LP: *Selective Reminding Test* memoria a largo plazo; SPART-A: *Spatial Recall Test* - Aprendizaje, SPART-LP: *Spatial Recall Test* memoria a largo plazo; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*. * Diferencias significativas de pacientes DC vs controles y pacientes SDC ($p < 0,001$)

b) Resultados de morfometría

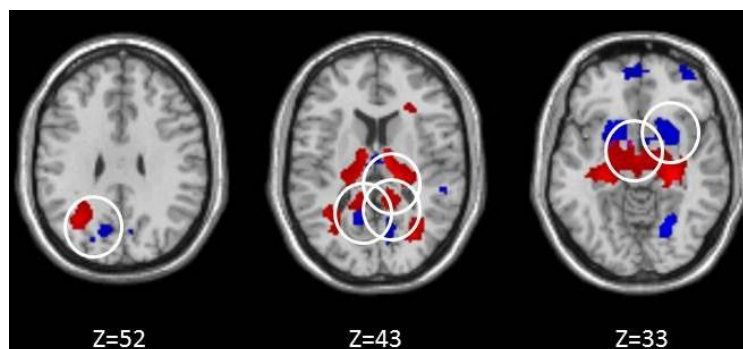
- Pacientes vs. Controles

El grupo de pacientes muestra atrofia en SB y SG en diversas zonas corticales y subcorticales. Concretamente, se observa en los pacientes pérdidas significativas de volumen en zonas frontales y parietales (incluido el precuneus), tálamo, cíngulo posterior y lóbulo temporal (incluida pérdida de SB en zonas de hipocampo), disminución de SB en el cuerpo calloso y también en zonas occipitales (ver para mayor detalle la Tabla 3 y Figura 1). También se puede observar como existe un paralelismo topográfico entre la pérdida en ambas sustancias, observándose una clara correspondencia entre la atrofia en SB y SG.

Tabla 3. Coordenadas y regiones anatómicas de la atrofia en Sustancia Gris (SG) y Sustancia blanca (SB) en todo el grupo de pacientes comparado con el grupo control. Uncorrected $p < 0.001$ k voxels = 50. Siglas: MNI: Montreal National Institute.

| Coordenadas MNI SG | Cluster | Región Anatómica |
|--------------------|---------|--------------------------------|
| 22 -66 -7 | 336 | Giro Lingual Derecho |
| 3 -9 7 | 505 | Tálamo Derecho |
| -12 -55 13 | 595 | Cigulado Posterior Derecho |
| -16 -69 31 | | Precuneus Izquierdo |
| -19 -76 30 | | Cuneus Izquierdo |
| 27 12 4 | 1224 | Putamen Derecho |
| 55 -34 9 | 410 | Giro Temporal Superior Derecho |
| -21 16 -7 | 1174 | Putamen Izquierdo |
| -16 -1 -10 | | Globo Pálido Lateral Izquierdo |
| 13 -67 16 | 587 | Precuneus Derecho |
| -45 -55 -15 | 159 | Giro Fusiforme Izquierdo |
| 40 55 -7 | 246 | Giro Frontal Medio Derecho |
| -10 55 -7 | 202 | Giro Frontal Medial Izquierdo |
| Coordenadas MNI SB | Cluster | Región Anatómica |
| 9 -10 15 | 10755 | Tálamo Derecho |
| 28 -28 -6 | | Hipocampo Derecho |
| -33 -63 36 | 2387 | Giro Angular Izquierdo |
| -30 -55 24 | | Subgiro Temporal Izquierdo |
| 31 -72 12 | 627 | Occipital Medio Derecho |
| 15 -37 9 | 1600 | Extranuclear Derecha |
| 9 -46 12 | | Cuerpo Calloso Derecho |
| -15 -42 10 | | Cuerpo Calloso Izquierdo |
| -28 -79 1 | 155 | Giro Occipital Medio Izquierdo |
| 28 30 15 | 177 | Subgiral Frontal Derecho |

Figura 1. En azul se muestra la atrofia en Sustancia Gris (SG) y en rojo la atrofia en Sustancia Blanca (SB) para todo el grupo de pacientes. Uncorrected $p < 0.001$ $k = 100$. Los círculos destacan un paralelismo topográfico entre la atrofia en SG y SB.



- Pacientes DC vs. Controles

Cuando se compara el grupo de pacientes con DC frente al grupo control, se observa que los primeros muestran atrofia en diversas zonas corticales y subcorticales tanto en SB como en SG que incluyen zonas frontales y parietales (incluyendo precuneus y cíngulo posterior), tálamo, ganglios basales y zonas temporales incluyendo atrofia de SB en giro parahipocampal (ver Figura 2 y Tabla 4).

- Pacientes SDC vs. Controles

Cuando se compara el grupo de pacientes SDC con el grupo control, se aprecia un ligero grado de atrofia tanto en SB en zonas del giro angular izquierdo (-33 -63 37, $k=147$) así como en el hipocampo derecho (29 -27 -8, $k=335$) y en el tálamo derecho (21 -33 1, $k=335$). Se aprecia atrofia en SG en giro fusiforme izquierdo (-45 -55 -15, $k=155$) y giro lingual derecho (29 -61 -5, $k=129$; ver Figura 2 para mayor detalle). Estos resultados sugieren la presencia de un mayor grado de atrofia en pacientes DC respecto a pacientes SDC.

- Pacientes DC vs. Pacientes SDC

La comparación entre ambos grupos de pacientes confirma la presencia de un mayor grado de atrofia tanto en SG como en SB en los pacientes con DC cuando son comparados con los pacientes SDC (ver Tabla 5 y Figura 3). Este hecho se ve confirmado, ya que cuando realizamos en contraste contrario (pacientes SDC comparado con pacientes con DC) no se observan reducciones significativas de pérdida de volumen cerebral en los pacientes SDC.

Figura 2. A: Muestra la atrofia en Sustancia Gris (SG) y Sustancia Blanca (SB) en pacientes con Deterioro Cognitivo (DC) respecto a controles. B: muestra la atrofia en SG y SB en pacientes Sin Deterioro Cognitivo (SDC) respecto a controles. Uncorrected $p < 0.001$ $k = 100$.

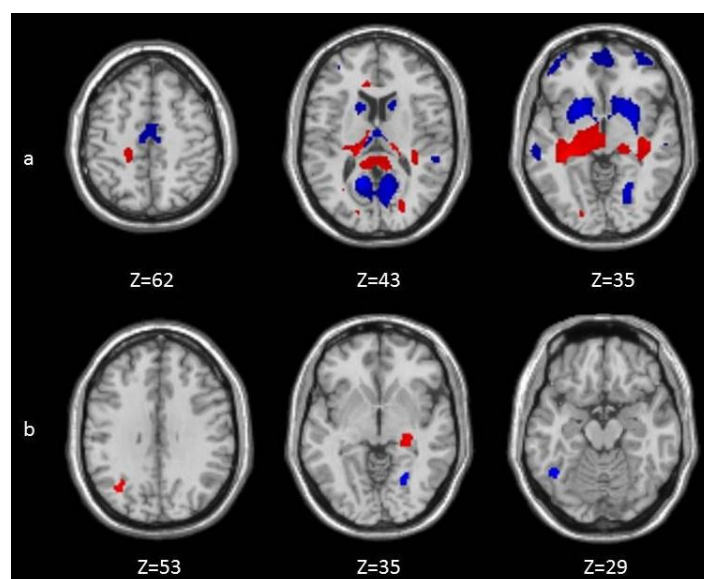


Tabla 4. Coordenadas y regiones anatómicas de la atrofia en Sustancia Gris (SG) y Sustancia Blanca (SB) en pacientes con Deterioro Cognitivo (DC) comparado con el grupo control. Uncorrected $p < 0.001$ k voxels = 50. Siglas: MNI: Montreal National Institute

| Coordenadas MNI SG | Cluster | Región anatómica |
|--------------------|---------|--------------------------------|
| -12 -55 13 | 4614 | Cingulado Posterior Izquierdo |
| 13 -58 19 | | Precuneus Derecho |
| -9 -66 27 | | Precuneus Izquierdo |
| 22 -69 -9 | 524 | Giro Lingual Derecho |
| -3 -9 6 | 1014 | Tálamo Izquierdo |
| 4 -12 3 | | Tálamo Derecho |
| 27 13 4 | 2567 | Putamen Derecho |
| -18 12 -2 | 2413 | Putamen Izquierdo |
| -12 15 12 | | Cuerpo Caudado Izquierdo |
| 57 -34 9 | 637 | Giro Temporal Superior Derecho |
| 58 -22 -4 | | Giro Temporal Medio Derecho |
| 39 57 -9 | 502 | Giro Frontal Medio Derecho |
| 31 63 -2 | | Giro Frontal Superior Derecho |
| 54 -45 40 | | Giro Supramarginal Derecho |

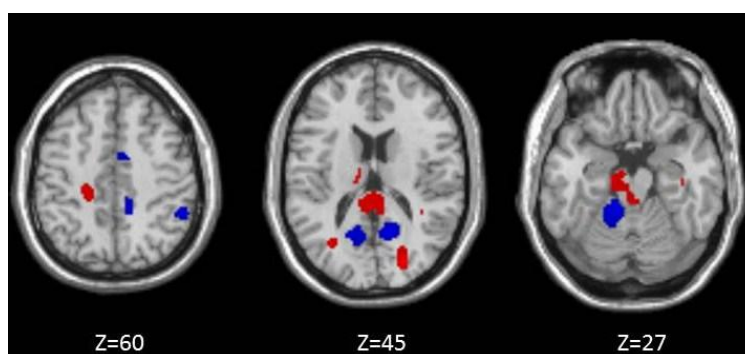
| | | | | |
|---------------------------|-----|-----|----------------|-----------------------------------|
| 54 | -37 | 33 | 302 | Lóbulo Parietal Inferior Derecho |
| 0 | -10 | 49 | 652 | Giro Frontal Medial Izquierdo |
| -7 | -18 | 48 | | Lóbulo Paracentral Izquierdo |
| 9 | -18 | 49 | | Lóbulo Paracentral Derecho |
| -37 | 58 | 4 | 864 | Giro Frontal Medio Izquierdo |
| -46 | 48 | -2 | | Giro Frontal Inferior Izquierdo |
| -49 | 37 | -2 | | Giro Frontal Medio Izquierdo |
| -60 | -28 | -3 | 232 | Giro Temporal Medio Izquierdo |
| 7 | 55 | -9 | 859 | Giro Frontal Medial Derecho |
| -9 | 57 | -7 | | Giro Frontal Superior Derecho |
| -51 | -58 | 22 | 156 | Giro Temporal Superior Izquierdo |
| 63 | -24 | -22 | 116 | Giro Temporal Inferior Derecho |
| Coordenadas MNI SB | | | Cluster | Región anatómica |
| 21 | -31 | 6 | 5802 | Tálamo, Núcleo Pulvinar Derecho |
| -27 | -28 | -4 | | Giro Parahipocampal Izquierdo |
| -16 | -31 | 9 | | Tálamo, Núcleo Pulvinar Izquierdo |
| -12 | -18 | 69 | 201 | Giro Frontal Superior Izquierdo |

Tabla 5. Coordenadas y regiones anatómicas de la atrofia en Sustancia Gris (SG) y Sustancia Blanca (SB) en pacientes con Deterioro Cognitivo (DC) comparado con pacientes sin Deterioro Cognitivo (SDC). Uncorrected $p < 0.001$ $k = 50$. Siglas: MNI: Montreal National Insitute.

| Coordenadas MNI SG | | | Cluster | Región anatómica |
|--------------------|-----|-----|---------|----------------------------------|
| -15 | -61 | 24 | 972 | Precuneus Izquierdo |
| -10 | -58 | 12 | | Cingulado Posterior Izquierdo |
| -19 | -54 | -58 | 961 | Cerebelo Izquierdo |
| 13 | -57 | 19 | 754 | Cingulado Posterior Derecho |
| 12 | -67 | 25 | | Precuneus Derecho |
| 10 | -1 | 49 | 112 | Giro Cingulado Derecho |
| 54 | -43 | 45 | 533 | Lóbulo Parietal Inferior Derecho |
| -10 | -39 | -19 | 1016 | Culmen Izquierdo |

| 13 | -43 | 45 | 124 | Giro Cingulado Derecho |
|--------------------|-----|-----|---------|------------------------------------|
| -45 | -66 | -33 | 855 | Cerebelo Izquierdo |
| -18 | 13 | 4 | 274 | Putamen Izquierdo |
| -28 | 4 | 6 | | Clastrum Izquierdo |
| -12 | 13 | 10 | 207 | Cuerpo Caudado Izquierdo |
| 12 | -46 | -13 | | Culmen Derecho |
| Coordenadas MNI SB | | | Cluster | Región anatómica |
| -16 | -30 | 9 | 7225 | Tálamo Izquierdo |
| -25 | -28 | 1 | | Extranuclear Izquierda |
| -33 | -33 | -4 | | Subgiral Lóbulo Temporal Izquierdo |
| 24 | -81 | 15 | 255 | Cuneus Derecho |
| -16 | -72 | 30 | 120 | Precuneus Izquierdo |
| 16 | -27 | 10 | 2192 | Tálamo Derecho |
| 40 | -21 | -4 | | Insula Derecha |
| 36 | -30 | 6 | | Subgiral Lóbulo Temporal Derecho |
| -19 | -87 | -1 | 305 | Giro Lingual Izquierdo |
| 13 | -34 | 36 | 4739 | Giro Cingulado Derecho |
| -19 | -25 | 39 | | Subgiral Lóbulo Frontal Izquierdo |
| -12 | 4 | 36 | | Giro Cingulado Izquierdo |
| -31 | -67 | 18 | 134 | Giro Temporal Medio Izquierdo |
| -10 | 36 | 3 | 299 | Subgiral Lóbulo Frontal Izquierdo |
| -24 | -45 | 31 | 401 | Subgiral Lóbulo Parietal Izquierdo |

Figura 3. Se muestra en azul atrofia en Sustancia Gris (SG) y en rojo atrofia en Sustancia Blanca (SB) en pacientes con Deterioro Cognitivo (DC) en comparación con pacientes Sin Deterioro Cognitivo (SDC). Uncorrected $p < 0.001$ $k = 100$.



c) Análisis de regresión en pacientes

Se observaron correlaciones significativas entre 4 subtests de la batería y la atrofia en SG exclusivamente (no se observaron correlaciones significativas entre pruebas neuropsicológicas y grado de atrofia en SB). Concretamente, cuando se estudiaron las correlaciones con todo el grupo de pacientes, se observó que el bajo rendimiento en la tarea PASAT correlacionó con atrofia en zonas como el córtex cingulado posterior y precuneus. También se observaron correlaciones de atrofia en estas zonas y adicionalmente del giro frontal superior izquierdo con el bajo rendimiento en la tarea SDMT. Por otra parte, un bajo rendimiento en la tarea de aprendizaje verbal (SRT-A) correlacionó con la atrofia en los ganglios basales, mientras que la misma prueba que valora memoria a largo plazo verbal (SRT-LP), correlacionó con atrofia en SG tanto en ganglios basales como en zonas talámicas (Tabla 6 y Figura 4).

Posteriormente, se realizó un análisis de correlación con cada subgrupo de pacientes por separado. No se encontraron correlaciones significativas entre un bajo rendimiento de pruebas neuropsicológicas y la atrofia en SG cuando el subgrupo de pacientes SDC fue estudiado. Por el contrario, en el grupo de pacientes con DC, se observaron correlaciones significativas entre la atrofia en SG y los mismos subtests neuropsicológicos, PASAT, SDMT Y SRT-A y SRT-LP. Específicamente, el menor rendimiento en la tarea PASAT correlacionó con cambios del volumen cortical en regiones del giro post y pre-central, lóbulo temporal y lóbulo frontal. La prueba SDMT también correlacionó con atrofia en zonas temporales y frontales, así como en la ínsula. Por otra parte, las pruebas de aprendizaje y memoria a largo plazo verbal (SRT-A y SRT-LP) volvieron a correlacionar con los cambios del volumen en los ganglios basales, pero en este caso también aparecieron correlaciones con pérdida de volumen a nivel del lóbulo frontal, (ver Tabla 6 y Figura 5).

Tabla 6. Coordenadas y coeficientes de correlación de las zonas con atrofia en Sustancia Gris (SG) en relación a las pruebas neuropsicológicas en el grupo de pacientes en conjunto. Uncorrected $p < 0.001$ $k = 50$.

| Todos los pacientes | Coordenadas MNI | Cluster | Región anatómica | r |
|---------------------|-----------------|---------|-------------------------------|-------|
| PASAT | 6 -54 3 | 279 | Cingulado Posterior Derecho | 0.464 |
| | -11 -57 12 | 103 | Cingulado Posterior Izquierdo | 0.425 |
| | -6 -64 24 | 94 | Precuneus Izquierdo | 0.417 |
| SDMT | 16 -55 19 | 627 | Precuneus Derecho | 0.453 |
| | 10 -54 -1 | | Giro Lingual Derecho | 0.447 |
| | -9 -57 13 | 483 | Cingulado Posterior Izquierdo | 0.434 |
| | -15 -69 24 | | Precuneus Izquierdo | 0.414 |

| | | | | | | |
|---------------------|------------------------|-----|-----|----------------|---------------------------------|----------|
| | -6 | -64 | 21 | | Precuneus izquierdo | 0.408 |
| | -10 | 19 | 60 | 89 | Giro Frontal Superior Izquierdo | 0.399 |
| SRT-A | -27 | 3 | 6 | 1483 | Putamen Izquierdo | 0.512 |
| | -18 | 7 | 6 | | Putamen Izquierdo | 0.481 |
| | 13 | 19 | 10 | 2102 | Cuerpo del Caudado Derecho | 0.499 |
| | 16 | 13 | 1 | | Putamen Derecho | 0.498 |
| | 24 | 18 | 7 | | Clastrum Derecho | 0.456 |
| SRT-LP | -27 | 3 | 6 | 1054 | Putamen Izquierdo | 0.447 |
| | -30 | -9 | 4 | | Putamen Izquierdo | 0.445 |
| | -18 | 7 | 6 | | Putamen Izquierdo | 0.421 |
| | -9 | -18 | 1 | 531 | Cuerpo Mamilar Izquierdo | 0.447 |
| | -12 | -18 | 12 | | Tálamo Izquierdo | 0.428 |
| | 16 | 13 | -1 | 1430 | Putamen Derecho | 0.432 |
| | 25,5 | 18 | 4 | | Clastrum Derecho | 0.443 |
| | 10,5 | 19 | -1 | | Cabeza del Caudado Derecha | 0.439 |
| | 9 | -15 | 1 | 125 | Tálamo Derecho | 0.427 |
| | 15 | -22 | 1 | | Tálamo Izquierdo | 0.375 |
| | -3 | -28 | 30 | 216 | Giro Cingulado Izquierdo | 0.417 |
| Pacientes DC | Coordenadas MNI | | | Cluster | Región anatómica | r |
| PASAT | -37 | -40 | 66 | 221 | Giro Postcentral Izquierdo | 0.637 |
| | -36 | -28 | 69 | | Giro Precentral Izquierdo | 0.501 |
| | 48 | -10 | -46 | 228 | Giro Temporal Inferior Derecho | 0.591 |
| | 42 | 16 | -33 | 241 | Giro Temporal Superior Derecho | 0.557 |
| | -42 | 18 | 27 | 145 | Giro Frontal Medio Izquierdo | 0.551 |
| SDMT | -21 | 49 | 22 | 246 | Giro Frontal Superior Izquierdo | 0.622 |
| | 13 | 60 | 37 | 83 | Giro Frontal Superior Derecho | 0.604 |
| | 43 | -15 | 4 | 58 | Ínsula Derecha | 0.585 |
| | 42 | -58 | 13 | 138 | Giro Temporal Superior Derecho | 0.568 |
| | 13 | 21 | 7 | 1347 | Cabeza del Caudado Derecha | 0.655 |
| | 51 | 7 | 33 | 163 | Giro Frontal Inferior | 0.625 |

| | | | | | | |
|--------|-----|---|----|-----|--------------------------------|-------|
| SRT-A | -13 | 6 | -4 | 852 | Globo Pálido Lateral Izquierdo | 0.591 |
| | -15 | 3 | 15 | | Cuerpo del Caudado Izquierdo | 0.555 |
| | -27 | 1 | 4 | | Putamen Izquierdo | 0.515 |
| SRT-LP | -12 | 4 | 13 | 147 | Cuerpo del Caudado Izquierdo | 0.547 |
| | 55 | 7 | 31 | 91 | Giro Frontal Inferior Derecho | 0.545 |

Siglas: DC: Deterioro Cognitivo;; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SRT-A: Selective Reminding Test Aprendizaje; SRT-LP: Selective Reminding Test memoria a largo plazo, r: coeficiente de correlación; MNI: Montreal National Insitute

Figura 4. Correlación del grupo de pacientes de EM con diversas pruebas neuropsicológicas y atrofia en Sustancia Gris (SG). a: correlación significativa con el rendimiento en la prueba Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT); b: correlación significativa con el rendimiento en la prueba Symbol Digit Modalities Test (SDMT); c: correlación significativa con el rendimiento en la prueba Selective Reminding Test aprendizaje (SRT-A); d: correlación significativa con el rendimiento en la prueba Selective Reminding Test memoria a largo plazo (SRT-LP). Uncorrected $p < 0.001$ $k = 50$.

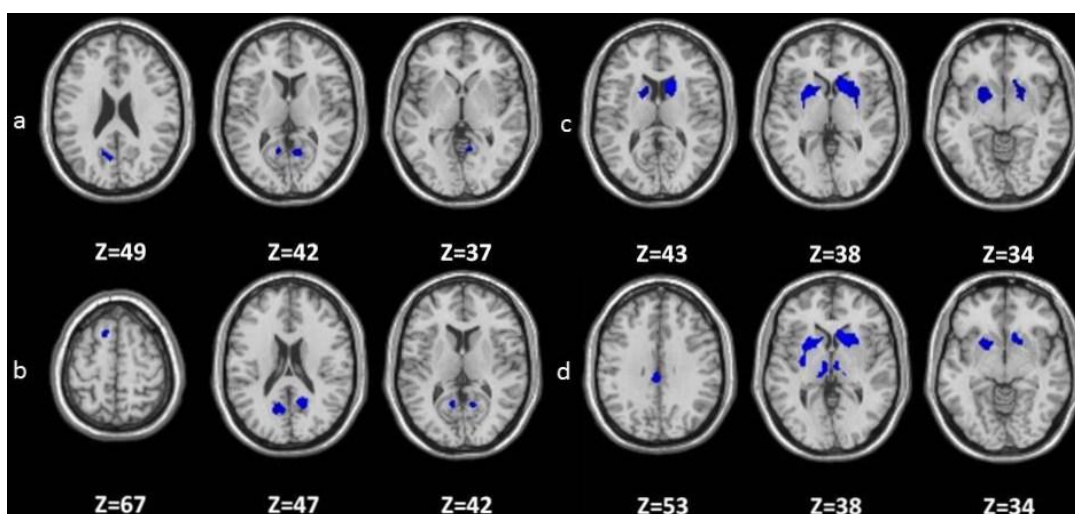
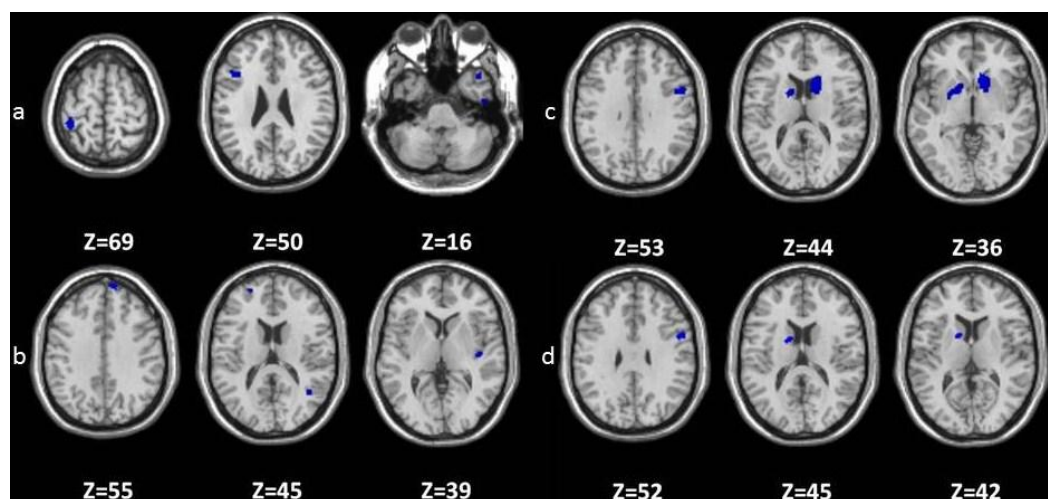


Figura 5. Correlación del grupo de pacientes de EM con Deterioro Cognitivo (DC) con diversas pruebas neuropsicológicas y atrofia en Sustancia Gris (SG). a: correlación significativa con el rendimiento en la prueba *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*; b: correlación significativa con el rendimiento en la prueba *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*; c: correlación significativa con el rendimiento en la prueba *Selective Reminding Test aprendizaje (SRT-A)*; d: correlación significativa con el rendimiento en la prueba *Selective Reminding Test memoria a largo plazo (SRT-LP)*. Uncorrected $p < 0.001$ $k = 50$.



V. Discusión

El presente trabajo y mediante la utilización de la técnica de volumetría basada en vóxel *DARTEL*, hemos observado la distribución de SB y SG en pacientes de EM con y sin deterioro cognitivo (pacientes con DC y SDC respectivamente), así como su relación con el rendimiento en distintas variables neuropsicológicas.

Hasta la fecha son diversos los trabajos que han estudiado la relación entre el deterioro cognitivo y diversas variables patológicas observadas mediante técnicas de neuroimagen. En este sentido varios autores han mostrado como los pacientes que presentaban deterioro cognitivo (atendiendo a diversos criterios) mostraban un mayor grado de atrofia global en SG respecto a aquellos pacientes que no presentaban deterioro cognitivo (Morgen y cols., 2006; Amato y cols., 2007, Calabrese y cols., 2010). El presente trabajo de investigación muestra resultados que van en la misma línea, ya que observamos un mayor grado de atrofia en SB y SG en pacientes que muestran un peor rendimiento cognitivo (pacientes con DC) frente a pacientes con rendimiento cognitivo normal (pacientes SDC). Por otra parte, aunque hemos estudiado la de atrofia en SB y en SG, sólo hemos encontrado una relación entre un menor rendimiento en pruebas neuropsicológicas y atrofia en SG. Estos resultados son consistentes con estudios previos en los que se relaciona la alteración en SG con una mayor discapacidad en pacientes de EM (Calabrese y cols., 2007), así



como con un mayor deterioro cognitivo (Calabrese y cols., 2009; Riccitelli y cols., 2010).

En primer lugar nuestros resultados muestran que los pacientes de EM presentan atrofia en SB y SG en distintas zonas del cortex frontal y parietal, así como en zonas subcorticales como el tálamo y los ganglios basales. Estas zonas se han mostrado a lo largo de distintos estudios, especialmente sensibles a alteraciones patológicas en pacientes de EM. Así pues, aunque la distribución de las lesiones en estos pacientes es sumamente heterogénea, se ha descrito una mayor carga lesional en los lóbulos frontales y parietales respecto a otras zonas anatómicas (Lazeron y cols., 2005).

Otro resultado interesante cuando observamos la atrofia en SB y SG en los pacientes es que ambas alteraciones presentan un paralelismo topográfico. Aunque no existen apenas estudios en los que se observe la distribución de la atrofia en SB y SG, otros autores como Riccitelli y cols., (2010) si que han observado un paralelismo entre lesiones y atrofia en SG. Así pues y atendiendo a estos resultados podemos pensar que existe una relación entre la degeneración en SB y SG en la EM relacionado con el proceso de degeneración walleriana (Riccitelli y cols., 2010). A pesar de estas observaciones, faltaría en este estudio observar si este paralelismo en la atrofia también se corresponde con la distribución de las lesiones en esta muestra de pacientes. Desafortunadamente, en este estudio no ha sido posible observar el mapa lesional del grupo de pacientes.

Otro resultado de nuestro estudio que apoya la idea de que el deterioro cognitivo está relacionado con atrofia en SG es el análisis comparativo realizado entre distintos subgrupos de pacientes (pacientes con DC y pacientes SDC). Así pues, observamos un mayor grado de atrofia en materia blanca y gris en el grupo de pacientes que presentan DC cuando son comparados con el grupo control mientras que la atrofia es mínima cuando observamos el análisis comparativo de los pacientes SDC frente al grupo control. La relación entre alteración cognitiva y mayor grado de atrofia se ve respaldada cuando ambos grupos de pacientes son comparados entre sí, presentado el grupo de pacientes con DC mayor grado de atrofia (en SB y SG) en comparación con los pacientes SDC mientras que el contraste inverso (pacientes SDC vs pacientes con DC) no muestra resultados estadísticamente significativos. Todos estos resultados se ven apoyados por estudios anteriores en los que, utilizando la misma técnica de análisis *DARTEL* se muestra un mayor grado de atrofia en SG en los pacientes con distintos subtipos de EM que presentan deterioro cognitivo frente a grupos control y pacientes SDC (Riccitelli y cols., 2010).

Finalmente en este trabajo se observan correlaciones consistentes entre la atrofia en SG y un menor rendimiento neuropsicológico en los pacientes de EM. Es importante destacar que no encontramos relación significativa entre rendimiento cognitivo y atrofia en SB. Además, en la línea de los resultados previos, cuando las correlaciones son realizadas



atendiendo a los subgrupos de pacientes, las correlaciones significativas entre atrofia en SG y rendimiento cognitivo sólo se observan en el subgrupo de pacientes con DC, mientras que no las observamos en el grupo de pacientes SDC. Así pues, sólo tres test cognitivos correlacionan con atrofia en SG tanto en el grupo de pacientes como en el subgrupo de pacientes con DC, estos test son el PASAT, el SDMT y el test de aprendizaje y memoria a largo plazo verbal (SRT-A y SRT-L respectivamente). Atendiendo a estos test neuropsicológicos, estudios previos han observado una correlación entre una mayor dilatación del tercer ventrículo en pacientes de EM y el rendimiento en estos tres test neuropsicológicos (Benedict y cols., 2004). En primer lugar hay que añadir que estos tests (que valoran velocidad del procesamiento de la información, memoria de trabajo/funciones atencionales y aprendizaje y memoria a largo plazo verbal) han mostrado ser los más sensibles a la valoración cognitiva de los pacientes de EM (Portaccio y cols., 2009). En segundo lugar, el valor predictivo de la dilatación del tercer ventrículo en el deterioro cognitivo de la EM podría explicarse por su proximidad anatómica al tálamo. La atrofia talámica parece ser un marcador relevante del proceso degenerativo de la EM, presentando esta estructura un menor volumen en pacientes de EM incluso en fases tempranas de la enfermedad (Audoin y cols., 2006).

En resumen, el presente trabajo de investigación relaciona un mayor grado de atrofia, (fundamentalmente en SG) con un menor rendimiento cognitivo en pacientes de EM en estructuras sensibles al proceso degenerativo de la EM, como zonas corticales frontales y parietales además de zonas subcorticales como el tálamo y ganglios basales. Además, parece existir una relación topográfica entre la localización de la SB y SG que apunta a que las lesiones, que de forma primaria afectan a la materia blanca, derivan en una atrofia tanto en SB como en SG como consecuencia de una degeneración walleriana (patología axonal) que se relacionaría en mayor grado con la discapacidad y deterioro cognitivo asociados a la EM.

VI. Bibliografía

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64(8):1157-61.

Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008;8(10):1585-96.

Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and wisconsin card sorting test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 420-5.



Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study. *J Neurol* 2006;253(11):1495-501.

Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1301-6.

Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61(2):226-30.

Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(9):1144-50

Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, McAuliffe MJM, Barachino L, Perini P, Fischl B, Battistin L, Gallo P. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol* 2007;254(9):1212-20.

Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Romualdi C, Rinaldi L, Perini P, Gallo P. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;74(4):321-8.

Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, Filippi M. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *Neuroimage* 2008;42(1):315-22

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008;7(12):1139-51.

Henry RG, Shieh M, Amirbekian B, Chung S, Okuda DT, Pelletier D. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2009; 282: 61-6.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-3.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-1452.

Lazeron RHC, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BMJ, Bergers E, Lindeboom J, Eikelenboom MJ, Scheltens PH, Barkhof F, Polman CH. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11(5):524-31.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-127.

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(3):891-8.

Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. A short version of rao's brief repeatable battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2009;23(2):268-75.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41(5):685-91.

Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St. Aubtin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-6.

Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Rodegher ME, Rossi P, Falini A, Comi G, Filippi M. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp* 2011;32(10):1535-43.

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

Sepulcre J, Vannotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, Villoslada P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the brief repeatable battery-neuropsychology test. *Multiple Sclerosis* 2006;12(2):187-95.

Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology* 1992;42(7):1291-5.

Weschler D. Wechsler Adult Intelligence Scale III. Madrid: TEA Ediciones; 2001.