



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍAS Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA EN
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE 4 AMINOPIRIDINA SOBRE EL DESEMPEÑO
COGNITIVO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO, CEGADO, CONTROLADO CON PLACEBO. ESTUDIO PILOTO”.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGIA

PRESENTA:
MTRA. CLAUDIA ARREOLA MORA

COMITÉ TUTOR:
DR. JUAN FELIPE SILVA PEREYRA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM
DR. ISRAEL GRIJALVA OTERO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS,
SIGLO XXI
DRA. THALÍA FERNÁNDEZ HARMONY
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, CAMPUS UNAM-UAQ, JURQUILLA,
QUERETARO, MEXICO

JURADO:
DR. JOSÉ DANTE AMATO MARTÍNEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
DR. JORGE BERNAL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Abreviaciones.....	4
1. RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	7
2. JUSTIFICACIÓN.....	8
3. MARCO TEÓRICO.....	9
3.1. Esclerosis Múltiple.....	9
3.1.1. Genética.....	9
3.1.2. Epidemiología.....	9
3.1.3. Fisiopatología.....	10
3.1.4. Diagnóstico.....	11
3.1.4.1. Tipos de esclerosis.....	12
3.1.5. Manifestaciones clínicas.....	13
3.1.6. Síntomatología.....	14
3.1.6.1. Síntomas sensitivos.....	14
3.1.6.2. Síntomas motores.....	14
3.1.6.3. Alteraciones del tallo encefálico.....	14
3.1.6.4. Alteraciones visuales.....	15
3.1.6.5. Alteraciones oculomotoras.....	15
3.1.6.6. Alteraciones de cerebelo.....	15
3.1.6.7. Manifestaciones clínicas autonómicas en el transcurso de la enfermedad.....	15
3.1.6.7.1. Dolor.....	15
3.1.6.7.2. Fatiga.....	16
3.1.6.7.3. Síntomas paroxísticos.....	16
3.1.6.7.4. Alteraciones esfinterianas y sexuales.....	17
3.1.7. Alteraciones cognitivas.....	17
3.1.8. Tratamiento Médico.....	18
3.1.8.1. Tratamiento para la enfermedad.....	18
3.1.8.2. Tratamiento de los síntomas.....	19
3.1.9. Esclerosis múltiple. Neuroanatomía.....	20
3.2. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS.....	23
3.2.1. Dominios cognitivos.....	24
3.2.1.1. Atención y funciones ejecutivas.....	24
3.2.1.2. Memoria.....	32
3.2.1.2.1. Modelos teóricos de memoria.....	33
3.2.1.3. Visopercepción.....	40
3.2.1.4. Alteraciones cognitivas en pacientes con EM.....	40
3.2.1.4.1. Evaluación neuropsicológica en pacientes con EM.....	45
3.3. OTROS TRATAMIENTO.....	46
3.3.1. Tratamiento no farmacológico.....	46
3.3.2. Tratamiento farmacológico para la cognición.....	55
3.3.2.1. Mecanismos de acción de la 4-AP en el SNC.....	57
3.3.2.2. Estudios con la 4 – AP.....	57
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	61
4.1. Pregunta de investigación.....	62

5. OBJETIVOS	62
5.1. Objetivos primarios.....	62
5.2. Objetivos secundarios.....	62
6. HIPÓTESIS	62
7. MÉTODO	62
7.1. Diseño del estudio.....	62
7.2. Población.....	62
7.3. Selección de la muestra.....	63
7.4. Criterios de selección.....	63
7.4.1. Criterios de inclusión.....	63
7.4.2. Criterios de no inclusión.....	63
7.4.3. Criterios de exclusión o de eliminación.....	64
7.5. Variables.....	64
7.5.1. Variables independientes.....	64
7.5.2. Variables dependientes.....	64
7.6. Definición conceptual y operacional.....	65
7.7. Procedimientos.....	67
7.8. Esquema de dosificación oral de 4 – AP.....	70
7.9. Presentación del medicamento.....	70
7.10. Adherencia al tratamiento.....	71
7.11. Técnicas y escalas de evaluación.....	71
7.12. Evaluación de eficacia.....	71
7.13. Evaluación de seguridad.....	74
7.14. Análisis de los resultados.....	76
7.15. Implicaciones éticas.....	77
8. RESULTADOS	78
8.1. Pacientes.....	78
8.2. Resultados de las pruebas neuropsicológicas.....	81
8.3. Eventos adversos.....	88
9. DISCUSIÓN	90
10. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS	92
11. CONCLUSIONES	93
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
13. ANEXOS	104

ABREVIACIONES

4 – AP	4 – aminopiridina
AVLT	Test de aprendizaje audio verbal
BDI	Inventario de depresión de Beck
BDI-FS	Inventario de depresión de Beck tamizaje rápido
BNS	Batería neuropsicológica de screening
BRBNT	Batería breve repetible de pruebas neuropsicológicas
C	Control
CKV	Procedimiento de clasificación de tarjetas por ordenador
CMN	Centro Médico Nacional
CVLT	Tarea de aprendizaje verbal California
DEE	Diseminación de lesiones en espacio
DET	Diseminación de lesiones en tiempo
E	Ensayo
EA	Eventos adversos
EADL	Actividades de la vida diaria extendido
ECA	Ensayo
EDSS	Escala ampliada del estado de discapacidad
EEG	Electroencefalograma
EM	Esclerosis múltiple
EMAQ	Cuestionario de ayuda de memoria externo
EMQ	Cuestionario de memoria diaria
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
FAMS	Evaluación funcional de esclerosis múltiple
FCRO	Figura compleja de rey Osterrieth
FE	Funciones ejecutivas
FIS	Escala de impacto de la fatiga
FLX	Fluoxetina
FrSBe	Escala de conducta del sistema frontal
FSS	Escala de severidad de fatiga
GHQ	Cuestionario general de salud
HAWIE-R	Test de inteligencia Wechsler Hamburgo- Revisado
HDRS	Escala de depresión de Hamilton
HE	Hospital de Especialidades
HVLT- R	Test de aprendizaje de palabras Hopkins Revisado
IMAQ	Cuestionario de ayuda de memoria interna
LCR	Líquido céfalo raquídeo
LMTE	Lesión Traumática de médula espinal
MATBD	Ajuste mental de daño cerebral
MD	Memoria diferida
MFQ	Cuestionario de funcionamiento de la memoria
MLPA	Memoria lago plazo de almacenamiento
MLPR	Memoria largo plazo de recuperación
MSIS	Escala de impacto de esclerosis múltiple
mSMT	Técnica de memoria histórica modifica
MSQOL	Calidad de vida en la esclerosis múltiple
PASAT	Prueba de adiciones seriales por audición espaciada
PP	Primaria progresiva
RBMT	Test de memoria y conducta Rivermead
RBMT-E	Test de memoria y conducta Rivermead Extendido
RR	Remitente recurrente
S XXI	Siglo XXI
SF-12	12 ítems entrevista corta para la salud

SMT	Técnica de memoria histórica
SNA	Síndrome neurológico aislado
SNC	Sistema nervioso central
SP	Secundaria progresiva
SSEP	Potenciales evocados somato-sensoriales
STAI	Inventario de estado y rasgo de ansiedad
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TSD	Test símbolo dígito
TSM	Test selectivo de memoria
VEP	Potenciales visuales evocados
VMT	Test de memoria verbal
WCST	Test de clasificación de cartas Wisconsin
WLG	Generación de lista de palabras

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Entre el 40 y 70% de los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) presenta alteraciones cognitivas y motoras. El tratamiento estándar limita la progresión de la enfermedad; sin embargo, hasta el momento no hay tratamiento eficaz aceptado para la mejoría cognitiva. Como la 4 – aminopiridina (4-AP) mejora la conducción del impulso nervioso y hace más eficiente la conexión sináptica, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la 4-AP administrada en dosis moderadas sobre el desempeño cognitivo en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR).

METODOLOGÍA. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyendo pacientes con diagnóstico de EMRR de acuerdo con los criterios de McDonald. Al inicio y al final del tratamiento se aplicaron diferentes pruebas para evaluar el desempeño cognitivo y el inventario de Depresión de Beck; posteriormente se aleatorizaron 1:1 para recibir tratamiento o placebo. Para probar la eficacia sobre el desempeño cognitivo se propuso la prueba t – bootstrap, considerándose significativa una $p \leq 0.05$.

RESULTADOS. Se reclutaron 24 pacientes y 21 terminaron el ensayo, 11 con 4-AP y 10 con placebo. No hubo diferencias significativas entre grupos en las evaluaciones iniciales. En cuanto a eficacia, el grupo experimental obtuvo significativamente mayores puntajes en: volumen atencional, fluidez verbal, planeación y motricidad gráfica y constructiva. Respecto a los eventos adversos, el grupo experimental presentó sintomatología más frecuentemente.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN.

La 4-AP mostró ser un tratamiento eficaz sobre algunos aspectos cognitivos en pacientes con EMRR, las dosis utilizadas mostraron ser fármaco seguro con eventos adversos leves y moderados que no ameritaron suspender el tratamiento. (ClinicalTrials.gov number, NCT02280096).

SUMMARY

Background: Between 40 and 70% of patients with multiple sclerosis (MS) present cognitive and motor dysfunction. Even though the standard treatment limits the progression of the disease, so far no effective treatment for cognitive improvement has been accepted. As 4-aminopyridine (4-AP) improves nerve conduction and allows a more efficient synaptic connection, the objective of the present study was to evaluate the efficacy on cognitive performance and safety of 4-AP administered to patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Methods: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial was conducted in patients with RRMS diagnosis according to the McDonald criteria. At the beginning and at the end of the treatment different tests were used to assess cognitive performance. Subsequently, patients were randomized 1:1 to receive treatment or placebo. A bootstrap-t test was proposed to test the effectiveness of cognitive performance, considering a p-value < 0.05 as statistically significant.

Results: Twenty-four patients were recruited of which 21 completed the trial, 11 with 4-AP and 10 with placebo treatment. No significant differences between groups in the initial assessments were observed. In terms of efficacy, the experimental group achieved significantly higher scores in attentional volume, verbal fluency, planning and graphics and constructive motion. Regarding adverse events, the experimental group presented symptoms more often.

Conclusions: 4-AP proved to be an effective treatment on cognitive aspects in patients with RRMS. Drug doses were shown to be safe with mild to moderate adverse events, which did not merit stopping the treatment. (ClinicalTrials.gov number, NCT02280096).

2. JUSTIFICACIÓN

La Esclerosis Múltiple es la primera causa no traumática de incapacidad en pacientes jóvenes, presentando más de la mitad de estos síntomas como fatiga, alteración de la marcha, así como alteraciones cognitivas. Los tratamientos en esclerosis múltiple se han enfocado de manera prioritaria y por razones obvias a intentar detener los mecanismos de agresión al SNC, con el fin de evitar o retrasar la progresión de la discapacidad, pero estos tratamientos poco o nada pueden hacer al daño ya establecido por la respuesta inflamatoria.

El tratamiento sintomático de la EM se ha enfocado a tratar principalmente la fatiga y la espasticidad, pero no se ha abordado el manejo del deterioro cognitivo como problema principal. En el caso de fatiga se ha utilizado amantadina con resultados buenos, pero no sostenidos. Para la espasticidad se utiliza baclofeno, benzodiacepinas y toxina botulínica. En el caso del deterioro cognitivo se ha utilizado Metilfenidato, L anfetamina, Rivastigmina, Donecepilo, Modafinilo, Ginkgo Biloba y Pemolina; algunos de ellos han demostrado mejoría sin resultados contundentes y no se han podido replicar los resultados debido a fallas metodológicas. Aunque la 4-AP ha mostrado eficacia para disminuir la fatiga, y también ha mostrado mejoría del rendimiento cognitivo, hasta la fecha no hay un ensayo clínico diseñado adecuadamente que demuestre la eficacia contundentemente sobre la función cognitiva; además, tendría la ventaja de que con un solo fármaco podría mejorar todos estos aspectos que llegan a ser los más incapacitantes en los pacientes con EM.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por remisiones y recaídas de déficit neurológico secundario a un proceso desmielinizante (Victor, Ropper, & Adams, 2001). Es una enfermedad inflamatoria que se considera autoinmunitaria. Representa la causa más frecuente de discapacidad no traumática del adulto joven (Cuevas, 2010; Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000; Solari, Giuliani, Pucci, & Taus, 2009). En la historia natural de la enfermedad hay deterioro neurológico progresivo; alrededor del 50% requiere asistencia después de 15 años (Lublin, 2014). Como el deterioro físico es lo más reconocido es lo más atendido, y lamentablemente el deterioro en los procesos cognitivos es menos detectado y evaluado. Estas alteraciones fueron descritas desde 1877 por Charcot (Cavo, 2015; Charcot, 1879).

3.1.1. Genética

El riesgo de padecer EM aumenta de 2 a 4% entre las personas que tienen un familiar en primer grado que la presenta; en tanto que en la población general se estima en 0.1%. Los estudios en gemelos con EM han revelado una mayor concordancia en los gemelos monocigotos (25-30%) que en los dicigotos (3%). En caso de que ambos padres cursen con EM los hijos tienen un riesgo similar o superior a los gemelos monocigotos (alrededor del 30%) en comparación con un 2.5% cuando un solo padre está afectado. El riesgo global para los medios hermanos es de 1.89% comparado con 3.4% de los hermanos plenos. Entre 10 y 20% de los pacientes con EM tienen un familiar en primer grado con algún padecimiento autoinmunitario, por ejemplo: lupus eritematoso, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, miastenia grave, diabetes mellitus tipo I, entre otras (Cuevas, 2010). En distintos grupos poblacionales se ha encontrado asociación entre la EM y alelos del HLA, específicamente con el de clase II. El alelo HLA DRB1-15 incrementa dos a tres veces el riesgo de desarrollar EM. También se ha encontrado que los alelos de los genes IL2RA e IL7RA son factores de riesgo para el desarrollo de EM. Se ha encontrado también evidencia de relación con polimorfismos del gen que codifica la proteína básica de la mielina.

3.1.2. Epidemiología

La EM inicia por lo general entre los 20 y los 40 años de edad, siendo más frecuente a los 24 años en mujeres y los 25 en varones. Se ha visto que la edad de inicio parece ser directamente proporcional a los genes compartidos, sobre todo cuando son de origen materno (Sadovnick et al., 2009). Alonso y Hernán (Alonso & Hernán, 2008), señalan que el predominio de la EM en mujeres se ha incrementado. En 1955, la relación

varón: mujer era 1:1.4 y en el 2000, de 1:2.3; este aumento podría deberse a factores ambientales como el consumo de tabaco, uso de hormonas sintéticas y otros.

Datos epidemiológicos en México cifran la prevalencia en esta zona entre 12 y 15 /100,000 (Cabrera-Gómez et al., 2000). El 90% de los pacientes con diagnóstico de EM, tienen un curso clínico caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten cada cierto tiempo y que, a medida que ocurren, van dejando secuelas funcionales neurológicas (forma remitente recurrente). Después de 10 años de evolución, el 50% de los pacientes sigue un curso progresivo (forma secundaria progresiva) que puede o no estar asociado a la presencia de brotes; y finalmente, el 10% de los pacientes tendrá un curso progresivo desde el inicio de los síntomas, forma conocida como primaria progresiva (Lublin, & Reingold, 1996).

El estudio más reciente respecto a la epidemiología realizado en nuestro país fue publicado en 2008 por el Grupo Mexicano de Esclerosis Múltiple y reportó una prevalencia de 16 / 100 000 habitantes; aunque dicha cantidad es variable según los estados, ubican al Distrito Federal con 10, Chihuahua con 12 y Nuevo León con 30 casos por cada 100 000 habitantes. La clínica de enfermedades desmielinizantes del HE CMN SXXI atiende y tiene censados aproximadamente 350 pacientes, de los cuales el 70% es del fenotipo Remitente Recurrente (EMRR), el 28% forma secundariamente progresiva (EMSP) y el 3% en Primaria Progresiva (Maza, García, Bernal, & Fuentes, 2000).

3.1.3. Fisiopatología

Los mecanismos que causan las manifestaciones clínicas son la inflamación, desmielinización, degeneración axonal y apoptosis de oligodendrocitos. El proceso comienza por un trastorno inflamatorio autoinmunitario mediado por linfocitos autorreactivos, al que sigue una activación de la microglia y degeneración crónica. Al inicio tienen un papel principal los linfocitos autorreactivos CD4 específicos de antígenos de mielina que son activados en el compartimiento inmunitario periférico por estímulos desconocidos. Los linfocitos activados, con el concurso de moléculas de adhesión (ICAM1), atraviesan la barrera hematoencefálica, liberando sustancias químicas nocivas, que junto con anticuerpos dirigidos a epitopos de mielina y/o oligodendrocitos, causan las lesiones típicas de la enfermedad. En la activación y regulación de estas células ejercen un papel regulador los linfocitos Th17 (respuesta biológica frente a patógenos extracelulares y la autoinmunidad específica de órgano), que regulan la respuesta inflamatoria en el Sistema Nervioso Central (SNC), inducida por los linfocitos Th1 (defensa frente a patógenos intracelulares y autotolerancia-autoinmunidad). La susceptibilidad genética se podrá ejercer por una mayor vulnerabilidad a factores

exógenos, generación de oligodendrocitos deficientes o reducción de la capacidad autorreparativa, dando lugar a distintos perfiles anatomoclínicos (Keane, 2005).

3.1.4. Diagnóstico

En la actualidad el diagnóstico de la EM se basa en los criterios modificados de McDonald (Smith, & McDonald, 1999), que incluyen abordajes clínicos y paraclínicos, enfatizando en demostrar las lesiones en la diseminación en tiempo (DET) y en espacio (DEE) así como excluir diagnósticos alternativos. Otros estudios que apoyan el diagnóstico de la EM son la presencia de Bandas Oligoclonales en el LCR, y alteraciones en los potenciales evocados. Así también, deberá extenderse el protocolo de estudio a excluir otros diagnósticos, como es el caso de otras enfermedades desmielinizantes.

Los tratamientos actuales van dirigidos a modificar la fisiopatología autoinmunitaria de la enfermedad mediante agentes inmunomoduladores. Estos solamente son operativos en la fase inflamatoria inicial (formas remitentes-recurrentes) y resultan ineficaces cuando los enfermos alcanzan la fase degenerativa refiriéndonos a las formas progresivas primarias o secundarias (Haensch, & Jörg, 2006).

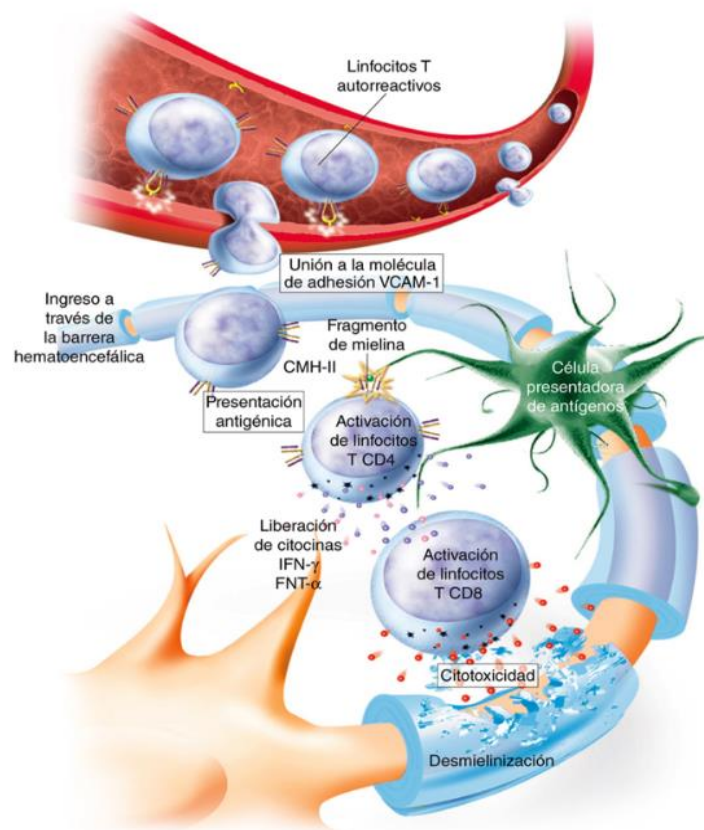


Figura 1. Posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la esclerosis múltiple (EM) que incluyen: 1) Inducción de células (T, cebadas y B) y de moléculas inmunes (anticuerpos) específicas contra un antígeno ambiental que comparte homología con las proteínas de la mielina del sistema nervioso; 2) Ruptura

de la barrera hematoencefálica que permite la entrada de leucocitos activados al intersticio del cerebro; 3) Acción de las metaloproteínas de matriz producidas por células endoteliales y macrófagos, citocinas proinflamatorias, quimiocinas secretadas por células T activadas, macrófagos/microglía y astrocitos. La placa formada como consecuencia de lo anterior se caracteriza por desmielinización, hipocelularidad y depósito de tejido cicatricial (gliosis). Inicialmente los linfocitos T CD4 se dirigen contra los autoantígenos de la mielina y secretan citocinas; a su vez, se activa a los macrófagos y reclutan leucocitos. Los leucocitos activados y sus productos causan la desmielinización. La inmunidad humoral también podría contribuir en la patogenia de la EM. El proceso inflamatorio erosiona la barrera hematoencefálica y, en última instancia, destruye la oligodendroglía y los axones. Posteriormente, los astrocitos proliferan (gliosis), mientras que los oligodendrocitos que quedan en la zona pueden remielinizar parcialmente los axones desnudos sobrevivientes y formar así "placas en sombra" (Ec-Europe, 2010).

3.1.4.1. Tipos de esclerosis.

La forma recurrente remitente (EMRR) es la más frecuente, apareciendo en un 83-90% de los casos. Se trata de episodios o brotes de disfunción neurológica casi reversibles que se repiten a lo largo del tiempo y van dejando secuelas con las mismas características (Corona et al., 2009). Algunos autores sugieren que aproximadamente el 50% de las formas EMRR tras un periodo de 10 años, tienen mayor número de brotes y secuelas que va a afectar el funcionamiento cognitivo (forma secundaria progresiva; EMSP).

Sólo el 10% de los pacientes presenta la forma primaria progresiva (EMPP) que se inicia con brotes invalidantes sin que responda al tratamiento médico. El síndrome clínicamente aislado, también conocido como SCA (o CIS en inglés), consiste en un primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante y es causado por inflamación y desmielinización en uno o más sitios del sistema nervioso central que se prolonga durante al menos 24 horas y que a lo mejor evoluciona posteriormente a una EM.

A las personas con el SCA no se les puede diagnosticar una EM ya que no cumplen los criterios diagnósticos suficientes, aunque podrían tiempo después, desarrollar o no EM (Lublin, 2014).

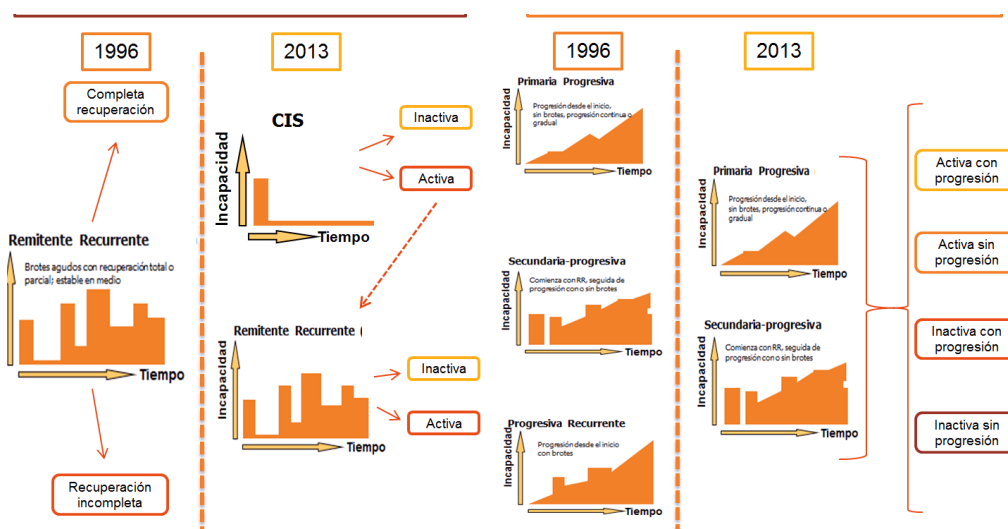


Figura. 2. Se muestra de manera gráfica el curso y la evolución del deterioro y la progresión de la discapacidad en las diferentes formas evolutivas de la Esclerosis Múltiple (imagen <http://www.emyaccion.com/emyaccion-articulos/tipos-de-esclerosis-multiple/>).

3.1.5. Manifestaciones clínicas

La EM puede tener un inicio súbito o insidioso, la aparición de los síntomas puede ir desde horas o días y mostrarse desde leves a intensos y de ello depende que se acuda o no al médico. La manifestación de los síntomas se debe a la localización y tamaño de las lesiones en el SNC (Hensiek et al., 2007; Victor et al., 2001), por lo que se pueden encontrar desde síntomas sensoriales y motores, hasta del tronco encefálico, visuales, oculomotores y del cerebelo. A pesar de que en la EM los signos y síntomas son impredecibles, existen ciertas presentaciones que ocurren de manera frecuente dentro del amplio espectro de la enfermedad y que son el reflejo de la afectación primaria a la sustancia blanca. Se espera que el índice de progresión de la enfermedad sea de 0.3% a 0.4% por año, mientras la tasa de recaídas es de 0.8% por año. Actualmente sabemos que el curso inicial influye en la evolución a largo plazo, observando que el tiempo para alcanzar EDSS (Escala de Discapacidad) de 6.0 está directamente relacionado con el número de brotes en los primeros dos años de evolución. A pesar del incremento en la discapacidad en el tiempo, la reducción en la tasa de supervivencia es menor, ya que los pacientes con EM sobreviven por lo menos 25 años después del diagnóstico y mueren por causas no relacionadas con la enfermedad (Lublin, & Reingold, 1996).

Dentro de las principales manifestaciones de la EM tenemos:

- Neuritis Óptica
- Diplopía
- Nistagmo
- Síndrome piramidal
- Mielitis

- Alteraciones sensoriales
- Síntomas autonómicos
- Disfunción sexual
- Temperatura y sudoración
- La función papilar autonómica
- Trastornos del sueño
- Fatiga

3.1.6. Sintomatología

3.1.6.1. Síntomas sensitivos

Este tipo de alteraciones constituye el síntoma inicial más frecuente y se presenta aproximadamente entre el 34 y 45% de los casos (McDonald, & Compston, 2006), en forma de parestias del tronco, cara y extremidades que se muestran como punzadas, comezón u hormigueo y pueden producir pérdida de sensación en cualquier distribución anatómica, hiperfasia, e hipoestesia, que es una disminución de la sensación (Carretero, Bowakim, & Acebes, 2001; Hensiek et al., 2007; Miller & Coyle, 2004). El dolor es otro tipo de síntoma propio de la enfermedad, el cual puede iniciar en cualquier parte del cuerpo, así como cambiar de sitio con el paso del tiempo (Hensiek et al., 2007).

3.1.6.2. Síntomas motores

Este tipo de síntomas se observa en el 22-40% de los casos (McDonald, & Compston, 2006), e incluyen debilidad o pérdida de fuerza en una o varias extremidades (en las inferiores ocasiona una marcha de arrastre), hiperreflexia osteotendinosa y espasticidad (dependiente de un estiramiento muscular tónico reflejo que produce lesiones en las vías motoras centrales), ataxia (manifestada como temblores de origen cerebeloso tipo intencional) y disartria, además de monoplejía, hemiplejía o paresias, que causan invalidez en los pacientes, ya que éstos presentan dificultad para realizar actividades que según la edad, sexo y entorno social se consideran básicas para la vida diaria (Carretero et al., 2001; Hensiek et al., 2007; Miller & Coyle, 2004).

Pese a que la diplopía pertenece al grupo de alteraciones visuales, su causa es de origen motor, ya que obedece a una inflamación del nervio óptico que, al perder su vaina de mielina, hace que la conducción de los impulsos nerviosos sea defectuosa. Su presentación puede ser leve o moderada, con pérdida total de la visión y dolor periorbitario (Hensiek et al., 2007; Miller & Coyle, 2004).

3.1.6.3. Síntomas del tallo encefálico

Se llegan a presentar hasta en un 25% de los casos caracterizándose por la presencia de vértigo, diplopía, disartria y disfagia. A la exploración física se encuentran nistagmo horizontal, vertical, rotatorio y oftalmoplejía internuclear. Si los síntomas anteriores se presentan de manera bilateral en una persona joven, se considera casi patognomónico de EM, aunque deben descartarse otras causas como las vasculares, la miastenia

grave, ciertas alteraciones tiroideas, el consumo de fármacos y drogas, determinadas alteraciones metabólicas, la parálisis supranuclear progresiva o algún traumatismo (McDonald, & Compston, 2006).

3.1.6.4. Alteraciones Visuales

En la mayoría de los pacientes la pérdida visual es súbita y unilateral, el dolor es frecuente, se presenta en el globo ocular afectado y empeora con los movimientos oculares (McDonald, & Ron, 1999).

Se observan alteraciones visuales en el 13 al 20% de los pacientes, siendo la más frecuente la aparición de un escotoma central con disminución notable de la agudeza visual, pero puede presentarse todo tipo de alteraciones campimétricas.

Otra causa común de alteraciones visuales en el paciente con EM es la neuritis óptica, caracterizada por la inflamación del nervio óptico.

3.1.6.5. Alteraciones oculomotoras

La diplopía se observa en el 8 al 41% de pacientes con EM, siendo su causa más frecuente la oftalmoplejía internuclear que puede manifestarse clínicamente por diplopía en la mirada lateral, oscilopsia secundaria a la presencia de nistagmo y mareos, los cuales son secundarios el problema visual.

El nistagmo es el síntoma más frecuente en la EM y forma parte de la triada de Charcot, la cual se llega a presentar hasta en el 60% de los pacientes (McDonald, & Ron, 1999).

3.1.6.6. Alteraciones del cerebelo

El cerebelo se afecta en un 10 a 20% de los pacientes con EM. Las manifestaciones son disartria que forma parte de la triada de Charcot, temblor e inestabilidad de la marcha. A la exploración física se puede encontrar ataxia, nistagmo, dismetría y disdiadococinesia como principales datos (Riise et al., 1992).

3.1.6.7. Manifestaciones clínicas autonómicas en el transcurso de la enfermedad

3.1.6.7.1. Dolor

El dolor es un síntoma que se llega a presentar hasta en el 50% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad. Se observa neuralgia del trigémino, disestesias dolorosas y paroxísticas en las extremidades, signo de Lhermitte doloroso, sensación eléctrica en el tronco y miembros inferiores y lumbalgia (Cuevas, 2010).

3.1.6.7.2. Fatiga

Este síntoma suele ser muy frecuente en los pacientes con EM, independientemente del grado de discapacidad, ya que presenta una prevalencia de hasta el 60-90%. El concepto de fatiga es complejo y puede ser descrito por los pacientes como desgano y falta de fuerza durante el reposo y como cansancio durante el ejercicio que empeora durante el esfuerzo. La afección del sistema piramidal se relaciona con la existencia de

fatiga, así como con trastornos del sueño, ansiedad y depresión (Macías-Islas, Aguayo-Arelis, Rábago Barajas, Velásquez Quintana, & Arango-Lasprilla J, 2015).

Operativamente es importante definir las distintas formas de fatiga: 1) Fatiga: sensación subjetiva de falta de energía física o mental que percibe el paciente o cuidador y que interfiere en las actividades de la vida diaria, 2) Fatiga aguda: este cansancio se produce rápidamente en las áreas del cuerpo que han estado trabajando o haciendo ejercicio, y no dura mucho tiempo, 3) Fatiga crónica: es cuando la fatiga ocurre en al menos el 50% del día hábil y durante más de 6 semanas en forma consecutiva. Los síntomas más frecuentes que refieren los pacientes incluyen sensación de pesadez en miembros pélvicos, alteración en la dinámica de sus actividades laborales y/o vida diaria, y la necesidad de tomar reposos frecuentes, entre otros (Martínez-Juárez, López-Meza, González-Aragón, Ramírez-Bermúdez, & Corona, 2009).

La causa de la fatiga puede ser primaria, es decir, la consecuencia directa de la enfermedad, o bien, secundaria a déficits resultantes de la EM o a condiciones comórbidas. La fatiga primaria es secundaria a alteraciones en el metabolismo frontal o de los núcleos y empeora conforme avanza el día. El paciente es sensible al calor. La fatiga secundaria incluye limitaciones físicas, debidas al efecto sedante de los medicamentos, alteraciones del sueño, depresión, desnutrición y a la comorbilidad con enfermedades tiroideas, cardiopulmonares o sistémicas (Haensch & Jörg, 2006; Wilken & Sullivan, 2007).

3.1.6.7.3. Síntomas paroxísticos

En general se presentan entre un 2.3 y un 5 % en los casos de EM (Spatt, Josef, Robert Chaix, 2001), tal vez como consecuencia de descargas espontáneas originadas en los bordes de las placas desmielinizadas. Los síntomas paroxísticos motores incluyen acinesia, espasmos tónicos, disfonía, mioquimia facial, mioclonías segmentarias, hipo y ataxia episódica. Los fenómenos paroxísticos sensoriales incluyen dolor neurálgico en nervios craneales como el trigémino y el glosofaríngeo o radicular, fenómeno de Lhermitte, y fotopsias (Miller & Coyle, 2004). Los síntomas referidos son de duración breve, no alteran la conciencia y pueden ser desencadenados por hiperventilación o movimiento (Hensiek et al., 2007).

3.1.6.7.4. Alteraciones del esfínter y sexuales

En el transcurso de la enfermedad más del 90% de los pacientes presentan algún síntoma o signo de disfunción esfinteriana, mientras que el 50% de las mujeres y el 75% de los hombres presentan disfunción sexual, no sólo como consecuencia de las lesiones neurológicas, sino también como resultado de un componente psicológico y por efecto de los medicamentos que se les administran. Los varones informan disfunción eréctil, dificultad en la eyaculación, disminución de la libido y sensación genital disminuida. Las

mujeres indican disminución de la libido, anorgasmia, problemas de lubricación vaginal y menor sensibilidad genital (Cuevas, 2010).

Aproximadamente 80% de los pacientes tiene síntomas vesicales desde el principio del diagnóstico y después de 10 años o más, asciende alrededor del 96%. Del universo de pacientes el 62% tiene vejiga hiperactiva; 20% tienen retención urinaria o hipotonía del detrusor y 25% presenta pérdida de la coordinación de los músculos de la vejiga. El estreñimiento y la incontinencia fecal son síntomas comunes, ya que ocurren en el primer caso, del 35 a 52%, y en el segundo, del 29 al 51% de los pacientes (Sistiaga et al., 2014).

3.1.7. Alteraciones cognitivas

Se ha reportado que del 43 al 73% de los pacientes con EM experimenta algún tipo de trastorno cognitivo de intensidad leve a moderada (Chiaravalloti & DeLuca, 2008) y que menos de un 10% exhibe cuadros demenciales severos (Macías-Islas et al., 2015) en las diferentes etapas de la enfermedad, independiente a la discapacidad física. Las funciones que más se afectan son la atención, la eficiencia en la velocidad de procesamiento y la memoria a largo plazo. En los casos más graves puede presentarse demencia subcortical.

Los síntomas cognitivos hacen referencia a alteraciones en habilidades como la memoria a corto plazo, la atención y la función ejecutiva (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; García, Plasencia, Benito, Gómez, & Marcos, 2009; Zakzanis, 2000), procesamiento de información y habilidades visuoespaciales (Arango-Lasprilla & DeLuca, 2007; Barco, Del Pino Sánchez López, Ribal, Pérez, & Pérez, 2008; Tullman & Lublin, 2004). Aunque dichas alteraciones a nivel cognitivo son características de la EM, el inicio, el curso y la forma de presentación de los síntomas no siempre es homogénea puesto que varía según la sub-clasificación de la misma, de tal forma que en algunos casos aparecen en el inicio de la enfermedad y en otros de forma tardía. El curso de los síntomas también puede variar, pudiendo ser estables o progresivos (Paes, Alvarenga, Vasconcelos, Negreiros, & Landeira-Fernández, 2009). Asimismo, la severidad de los síntomas depende del grado de afectación de las funciones cognitivas y cómo éstas interfieren en las actividades de la vida diaria, dando como resultado desde cuadros clínicos leves comúnmente conocidos como deterioro cognitivo leve (DCL), hasta cuadros severos conocidos como síndrome demencial. Se ha mencionado desde el inicio que las disfunciones características de la EM son consecuencia de la pérdida de volumen de la sustancia blanca, del adelgazamiento del cuerpo caloso y de la atrofia cerebral, pero hay que tener en cuenta, además, que éstas dependen del tamaño y la localización de las lesiones en la sustancia blanca.

3.1.8. Tratamiento Médico

La EM, además de impactar de manera importante en los aspectos social, económico, personal y familiar, también es causa de deterioro funcional considerable y morbilidad relacionada con la progresión de la enfermedad. Por lo anterior, como se muestra en la figura 3, las pautas generales para tratar la EM comprenden cuatro líneas: 1) tratamiento de la enfermedad (este se cambia sólo en el caso de que se modifique el tipo de EM), 2) tratamiento sintomático, 3) tratamiento de brotes o recaídas, y 4) rehabilitación, (Cuevas, 2010).

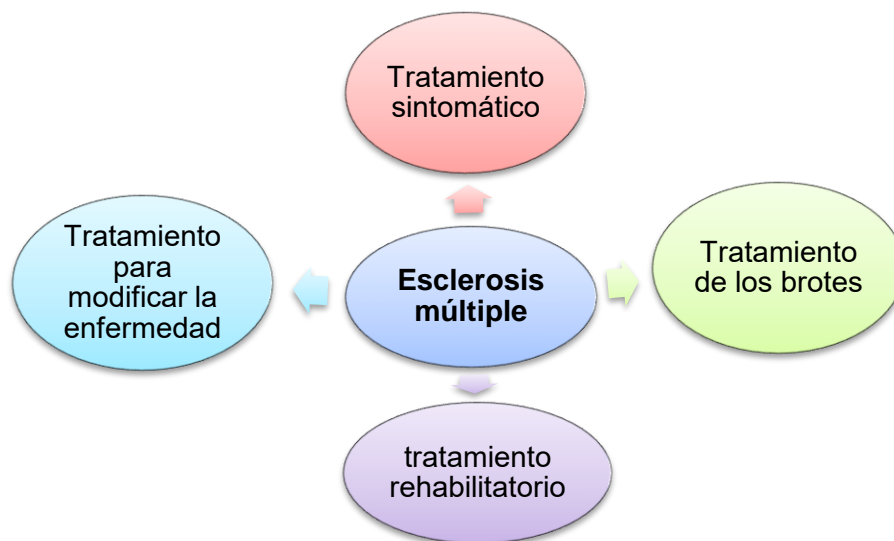


Figura. 3. Esquema del tratamiento otorgado a pacientes con esclerosis múltiple [tomado de (Cuevas, 2010)].

3.1.8.1. El tratamiento para la enfermedad

Este debe iniciarse en forma temprana e individualizarse de acuerdo con el grado de lesión, los componentes degenerativo e inflamatorio, los índices de progresión, la tasa de recaídas y la puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad inicial o EDSS (siglas en inglés).

- Interferón beta-1a. Ejerce actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomoduladora. Tiene un potencial efecto antiviral y se recomienda en pacientes con evidencia clínica de actividad (brotes).
- Acetato de Glatirámero. Polímero sintético compuesto por alanina, glutamina, lisina y tirosina, con algunas similitudes inmunológicas respecto a la proteína básica de la mielina. Ayuda a reducir la tasa de recaídas debido a su capacidad para bloquear la presentación de ciertos antígenos a las células T que circulan en la sangre periférica e inducen la proliferación de células supresoras que modulan la respuesta inmune.
- Mitoxantrona. Agente antineoplásico que ejerce efectos inmunosupresores potentes, incluyendo supresión de células B y T. Los efectos adversos más importantes son la

cardiotoxicidad irreversible y el desarrollo de linfoma. En la actualidad se considera un fármaco de segunda línea.

Debido a que los tratamientos aprobados muestran eficacia limitada o en algunos casos producen efectos adversos serios, surge la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos y más tolerables. Teniendo cada uno de estos nuevos tratamientos diferentes objetivos, entre los que destacan la eliminación desencadenante de la respuesta inmune, la inhibición inespecífica del sistema inmune, el complejo trimolecular, los linfocitos, el sistema de citocinas, la inhibición de la migración a través de la barrera hematoencefálica, la inactivación de los mediadores de la inflamación y la neuroprotección (Cuevas, 2010), en la actualidad se han propuesto otras opciones terapéuticas como inmunoglobulina, rituximab, fingomilod, teriflunamida, azatioprina y el ocrelizumab.

3.1.8.2. Tratamiento de los síntomas

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y mantener al paciente con el mínimo de efectos secundarios.

- **Fatiga:** Se recomienda el ejercicio aeróbico para mejorar la sensación de bienestar y el grado de vitalidad y medicamentos como la amantadina, modafinilo, premolina, metilfenidato y fluoxetina.
- **Espasticidad:** Se utiliza el baclofeno, tizanidina, dantroleno, diazepam y toxina botulínica.
- **Síntomas sensitivos:** La neuralgia del trigémino es una afección común. La afección en la sensibilidad puede manifestarse como síntomas positivos (disestesia y alodinia) o como síntomas negativos (hipoestesia). El tratamiento médico para estas molestias incluye gabapentina, carbamacepina, difenilhidantoína, topiramato, amitriptilina.
- **Disfunción sexual:** El tratamiento médico comprende citrato de sildenafil, vardenofilo, bupropión, papaverina, vibradores y terapia de pareja.
- **Disfunción vesical:** Se puede dar tratamiento médico a base de anticolinérgicos, antibióticos para las infecciones, vitamina C o jugo de arándano.
- **Disfunción intestinal:** El tratamiento médico que puede darse para esta disfunción incluye conoxibutinina, propantelina, tolteradina, betanecol, tamsulosina, toxina botulínica y antibiótico y para el estreñimiento conbisacodilo, hidróxido de magnesio, glicerina, psyllium y docusato.
- **Temblor:** Para este síntoma el tratamiento médico incluye isoniacida, piridoxina, propranolol, diazepam, clonacepam, gabapentina, primidona, biperideno, amitriptilina y toxina botulínica.

- Síntomas afectivos: El uso de interferón β puede favorecer la depresión, por lo que el tratamiento médico integral indicado en este caso contempla amitriptilina, imipramina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, moclobemida, diacepam, alprazolam, clonacepam y zolpidem.
- Vértigo: Se utiliza dimenhidrinato, meclozina, difenhidramina y escopolamina.
- Deterioro cognitivo: El tratamiento médico incluye el uso de aldonezepilo y amantadina.

3.1.9. Esclerosis múltiple. Neuroanatomía

Debido a que la EM afecta la sustancia blanca, esto repercute sobre las principales vías de conexión del cerebro (fig. 4) y por ende sobre las funciones cognitivas del paciente. La región subcortical está formada por fibras en U de alta densidad con trayecto corto que conectan áreas corticales vecinas, mientras que el área periventricular contiene fibras largas de asociación que conectan a la corteza con los núcleos subcorticales y con regiones más distantes.

Las estructuras subcorticales del cerebro están estrechamente relacionadas con la velocidad de procesamiento y la memoria, funciones que se encuentran afectadas en los pacientes con EM. Aunque las lesiones periventriculares no se han asociado con ningún proceso neuropsicológico, se ha demostrado que el daño a la sustancia blanca profunda de los circuitos frontosubcorticales afecta las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento, las capacidades visoespaciales y de construcción (Tirapu-Ustárroz, Rios-Lago, Maestú-Unturbe, & Arnau, 2011).

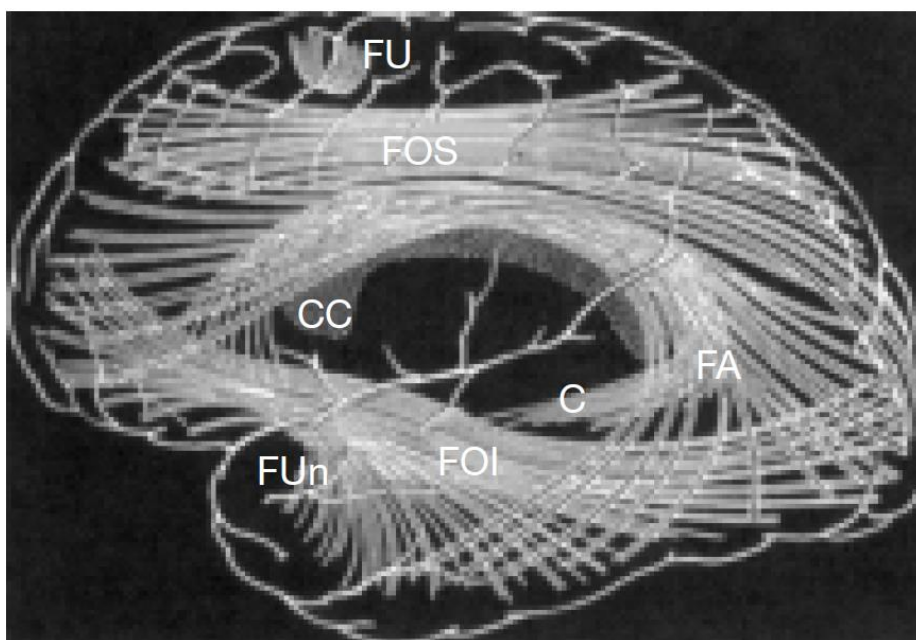


Figura 4. Principales vías de conexión de la sustancia blanca en el cerebro humano. FA: fascículo arqueado; C: cíngulo; CC: cuerpo calloso; FOI: fascículo occipito-frontal

inferior; FOS: fascículo occipito-frontal superior; FU: fibra U; FUN: fascículo uncinado [imagen tomada de: "aspectos neuroconductuales de los trastornos de la sustancia blanca cerebral", por (Filley, 2005).

Se ha comprobado en estudios de resonancia magnética (RM) la existencia de atrofia cortical y/o más comúnmente, la presencia de placas de desmielinización locales en los pacientes con EM (ver figura 4), (Bø, Vedeler, Nyland, Trapp, & Mørk, 2003; Kidd et al., 1999). No obstante, lo anterior, en comparación con las lesiones de la sustancia blanca, las lesiones corticales son más difíciles de visualizar, ya sea macroscópicamente, por histología o por protocolos convencionales de RM, aunque se han descrito tres tipos diferentes de lesiones que se describen en la figura 5.

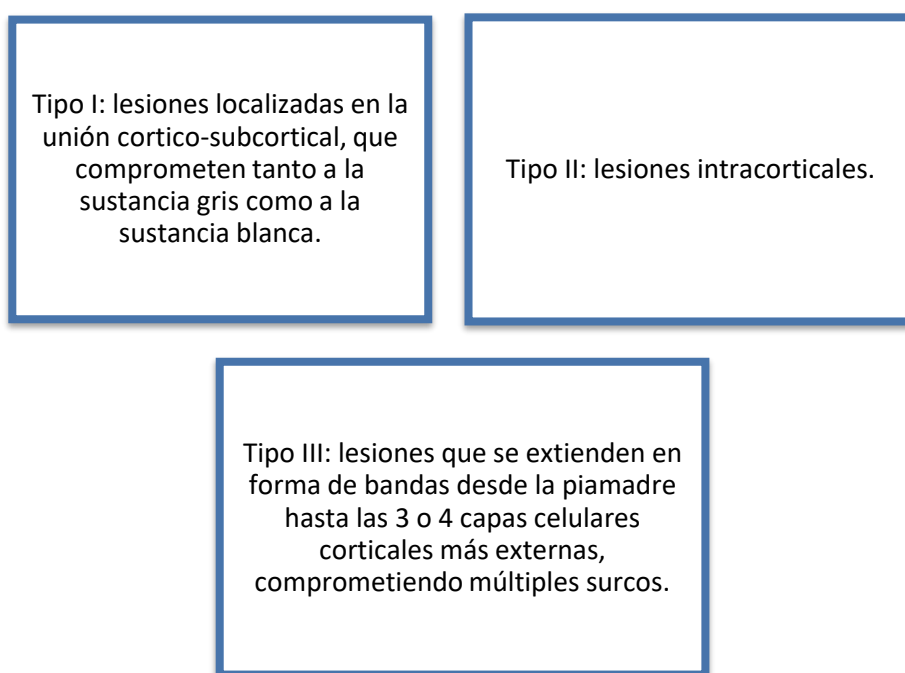


Figura 5. Diferentes tipos de lesiones que se presentan en la esclerosis múltiple.

En comparación con las lesiones de sustancia blanca, las lesiones corticales presentan una pobre infiltración de macrófagos, células T y linfocitos B, con escasos infiltrados peri-vasculares, pero con extenso daño neuronal, así como un importante incremento en el número de células apoptóticas. En este tipo de lesiones, al igual que en las de otras afecciones como la enfermedad de Alzheimer, la activación de la microglia desempeña un papel importante en la pérdida neuronal (Correale, Fiol, & Gilmore, 2006). El hecho es que las lesiones corticales activas se encuentran siempre asociadas a la presencia de focos inflamatorios meníngeos y que el compromiso de la corteza sensitiva y motora puede contribuir significativamente al deterioro observado en estos pacientes. Se ha descrito que entre el 40% y el 65% de las personas con EM presenta

compromiso cognitivo caracterizado por trastornos de memoria, aprendizaje y procesamiento de la información, lo que clásicamente ha sido atribuido a lesiones subcorticales de la sustancia blanca, aunque la evidencia actual sobre las lesiones corticales en estos pacientes provee una explicación adicional para dichas alteraciones (Peysers, Rao, LaRocca, & Kaplan, 1990).

3.2. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

No hay un patrón en el deterioro cognitivo, siendo este heterogéneo y sin un perfil específico. En las fases iniciales de la enfermedad, el deterioro es en general leve y de comienzo insidioso; un factor importante es la variabilidad interindividual, que depende principalmente de las alteraciones anatomopatológicas predominantes de las lesiones, de su número y localización. En los casos graves, se incluyen en la entidad patológica de demencia subcortical, con enlentecimiento intelectual, problemas de atención, alteraciones de razonamiento abstracto, fallos de resolución de problemas y disfunción de memoria. En etapas avanzadas de la enfermedad las lesiones se caracterizan por la pérdida axonal y afectan amplias zonas de sustancia blanca, lo que ocasiona la desaferentación entre varias áreas corticales de asociación, así como áreas corticales y subcorticales.

La frecuencia de las alteraciones cognitivas se estima entre el 45 – 65% según las distintas series, siendo grave en un 6 – 10%. En 1991, Stephen Rao publica una prevalencia de deterioro cognitivo en 43% y presenta una batería para el estudio de funciones cognitivas en EM (Rao, 1986). En Argentina se utilizó una versión validada y adaptada de esa batería en el estudio RECONEM, el cual mostró una prevalencia del 43% (Cáceres, Vanotti, Rao, & Workgroup, 2011). Asimismo, ellos refieren que los factores vinculados a la presencia de deterioro cognitivo en EM son: la carga lesional total del encéfalo medida por resonancia magnética nuclear ($> 30 \text{ cm}^2$), la hipotrofia o atrofia del cuerpo caloso, la hipotrofia cerebral, la atrofia talámica, la atrofia mesotemporal, las lesiones frontales y las formas clínicas progresivas, entre otros.

Se ha reportado que del 43% al 73% de los pacientes con EM experimentan algún tipo de trastorno cognitivo de intensidad leve a moderada, (Chiaravalloti & DeLuca, 2008) y que menos de un 10% exhiben cuadros demenciales severos (Macías-Islas et al., 2015), en las diferentes etapas de la enfermedad e independientemente de la discapacidad física. Las funciones que más se afectan son la atención, la eficiencia en la velocidad de procesamiento y la memoria a largo plazo. En los casos más graves puede presentarse demencia subcortical. Los síntomas cognitivos hacen referencia a alteraciones en habilidades como la memoria a corto plazo, la atención y la función ejecutiva (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; García et al., 2009; Zakzanis, 2000), procesamiento de información y habilidades visoespaciales (Arango-Lasprilla & DeLuca, 2007; Barco et al., 2008; Tullman & Lublin, 2004). Aunque dichas alteraciones a nivel cognitivo son características de la EM, el inicio, el curso y la forma de presentación de los síntomas no siempre es homogénea puesto que varía según la subclasificación de la misma, de tal forma que en algunos casos aparecen en el inicio de la enfermedad y en otros de forma tardía. El curso de los síntomas también puede variar,

pues pueden ser estables o progresar (Paes et al., 2009). Asimismo, la severidad de los síntomas depende del grado de afectación de las funciones cognitivas y como éstas interfieren en las actividades de la vida diaria, dando como resultado desde cuadros clínicos leves como el deterioro cognitivo leve (DCL), hasta cuadros patológicos severos como la demencia.

Se ha mencionado desde el inicio que las disfunciones características de la EM son consecuencia de la pérdida de volumen de la sustancia blanca, del adelgazamiento del cuerpo calloso y de la atrofia cerebral; pero hay que tener en cuenta, además, que éstas dependen también del tamaño y la localización de las lesiones en la sustancia blanca.

3.2.1. Dominios cognitivos afectados en la EM

Los aspectos cognitivos que se deterioran en la EM incluyen la memoria, atención, aprendizaje, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información y las habilidades visuoespaciales. Esto representa una causa importante de discapacidad (Engel, Greim, & Zettl, 2007).

3.2.1.1. Atención y funciones ejecutivas

La atención es el proceso central para comprender cómo el organismo selecciona aquella información que es relevante (Macías-Islas et al., 2015). Sohlberg y Mateer proponen una taxonomía y diferencian cinco componentes de la atención: *atención focal* (capacidad para mantenerse centrado en una actividad); *atención selectiva* (capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, la información relevante que se va a procesar o el esquema de acción apropiado); *atención sostenida* (capacidad de mantener el estado de selectividad atencional durante un periodo prolongado en la realización de una tarea); *atención alternante* (flexibilidad mental); y *atención dividida* (capacidad para responder a dos tareas simultáneamente) (Sohlberg, & Mateer, 1987).

En el caso de los pacientes con EM, la dificultad para fijar la atención en estímulos simultáneos es la que se ve más afectada, así como para alternar la atención en tareas diferentes. Sin embargo, se ha observado que los pacientes con EMRR tienen mejores resultados en pruebas que evalúan el componente cognitivo atencional que los pacientes con alguna forma de EM progresiva (Macías-Islas et al., 2015).

En el meta-análisis que realizó Prakash et al., (Prakash, Snook, Lewis, Motl, & Kramer, 2008) analizaron el dominio de atención selectiva y focalizada, y encontraron que es un dominio que también está alterado, seguido de la memoria.

En un estudio que realizaron Beatty y colaboradores (Beatty & Monson, 1991), ellos incluyen en su protocolo el Symbol Digit Modalities Test (SDMT), en donde al paciente se le otorga una hoja con diferentes símbolos y se le indica que a cada símbolo le corresponde un número; la tarea del paciente es sustituir de manera verbal a cada símbolo por el número que le corresponde; el rendimiento observado en el grupo de

pacientes con EM fue significativamente inferior al mostrado por el grupo control. Con respecto a la relación entre las variables clínicas y el nivel de afectación en la prueba, se encontró que el grado de disfunción se puede correlacionar con el rendimiento en el SDMT.

La atención es una función cognitiva que permite al sujeto concentrarse de manera selectiva en un aspecto del medio ambiente sin tener en cuenta otras cuestiones periféricas. Ha sido uno de los procesos complejos cerebrales que ha adquirido la categoría de “función cerebral superior”, a pesar de saber que sin ella nuestra percepción, memoria y aprendizaje, empobrecen. La atención focaliza selectivamente nuestra conciencia para filtrar el constante flujo de la información sensorial, resolver la competencia entre los estímulos para su procesamiento en paralelo, y reclutar y activar zonas cerebrales para temporalizar las respuestas apropiadas y, en definitiva, controlar la conducta (Bench et al., 1993; Desimone, & Duncan, 1995).

Hasta la fecha, no existe una definición o marco teórico que explique de manera completa este constructo teórico. La atención es una función compleja que posee varios componentes y se encuentra ligada a más de una estructura anatómica. Uno de los modelos más difundidos es en el que se describen los procesos atencionales en términos de redes anatómicas y funcionalmente independientes (Posner, & Petersen, 1990).

Estas redes involucradas en la atención desempeñan diferentes funciones que se pueden explicar en términos cognitivos. Para ello, estos autores dividen el sistema de atención en tres subsistemas principales, los cuales llevan a cabo operaciones cognitivas muy específicas. Así, el daño en cada una de ellas, independientemente de la fuente, produce distintos déficits neuropsicológicos. Los subsistemas o redes en este modelo son: la red atencional posterior o de orientación, la red de vigilancia y la red ejecutiva (Fernandez-Duque, & Posner, 2001).

La red atencional posterior o de orientación tiene la función de orientar hacia el lugar en el espacio donde aparece el estímulo; esta red hace referencia a la selección de información sensorial y corresponde a la orientación de la atención hacia un lugar en el campo visual donde se presenta un estímulo blanco o novedoso. Implica no sólo dirigir nuestra mirada hacia un lugar de interés en el espacio (atención abierta), sino también priorizar una determinada localización en el campo visuoespacial sin necesidad de mover los ojos (atención encubierta). En el caso de la orientación manifiesta (abierta) puede ser evaluada mediante tareas de búsqueda de estímulos visuales entre distractores. Las redes anatómicas que participan en la orientación son similares tanto para la orientación encubierta como para la búsqueda visual (Corbetta, Miezin, Shulman, & Petersen, 1993). Forman parte de este sistema el lóbulo parietal, el colículo

superior y el tálamo (principalmente el núcleo pulvinar). El daño en cualquiera de estas tres áreas produce dificultades atencionales diferentes. Distintas experiencias han demostrado que la corteza parietal está involucrada en la operación mental de desenganche del foco atencional hacia el lado opuesto. Estos pacientes muestran incapacidad para informar de los estímulos contralaterales al lado de la lesión (negligencia). Las lesiones talámicas afectan el control del foco atencional. Para ello realiza las operaciones de *desenganche* de la atención del objeto en el que estaba centrada, *movimiento* por el campo visual hasta la nueva posición y *enganche* de la atención en el estímulo designado como objetivo actual.

También los estudios con PET indican que el lóbulo parietal está implicado en procesos atencionales, más en concreto en los cambios del foco atencional. Corbetta et al (1993) presentaban a los sujetos objetivos en movimiento de tal manera que estos, para responder, debían mover su atención de izquierda a derecha o de derecha a izquierda en alguno de los dos campos visuales. Estos resultados se compararon con otro grupo de sujetos a los que se les presentaban los mismos estímulos, pero el objetivo sobre el que debían responder permanecía fijo en el centro de la pantalla. Las imágenes obtenidas muestran una activación del lóbulo parietal derecho cuando los estímulos aparecen en el campo visual izquierdo, y de ambos lóbulos parietales cuando es en el campo visual derecho donde aparecen los objetivos. Esta falta de paralelismo entre ambos hemisferios puede explicar la evidencia clínica de que los pacientes con daño en el lóbulo parietal derecho sufren un neglect más acusado que los que tienen dañado el lóbulo parietal izquierdo. Las lesiones del colículo superior se relacionan con la habilidad de producir cambios de atención. Se produce un enlentecimiento en el desenganche de la atención hacia un objeto, independientemente de su localización.

La red de vigilancia está implicada en el logro y mantenimiento del estado de alerta; esta red corresponde a la capacidad de lograr y sostener el estado de alerta, depende de la integridad del sistema reticular activador ascendente (SRAA) y sus proyecciones reguladoras talámicas, límbicas, frontales y de los ganglios basales. Esta red ha sido ampliamente estudiada mediante tareas de larga duración en las que el sujeto debe detectar un objeto de aparición poco frecuente o tenue. Las áreas del cerebro que muestran mayor activación durante el desarrollo de estas tareas son el lóbulo frontal derecho y el lóbulo parietal (Pardo, Fox, & Raichle, 1991). Lesiones en estas áreas sugieren dificultades para el sostenimiento voluntario de la atención.

También está la red ejecutiva, involucrada en el control voluntario de las acciones, va a estar implicada en la coordinación y control de la información durante la realización de una tarea (Norman, & Shallice, 1986). Este sistema ejecutivo participa en el control inhibitorio y la resolución de conflictos, en la detección de errores, en la distribución de

los recursos atencionales, en el procesamiento de estímulos novedosos y en la planificación y ejecución de acciones novedosas (Diseases, Posner, & Rothbart, 1998). La red atencional es apoyada por la corteza cingular anterior. Un aspecto importante de este sistema es la capacidad para coordinar múltiples tareas de manera coherente con la demanda del ambiente. Esta red distingue un sistema cíngulo-opercular implicado en el control y mantenimiento de fondo durante la realización de la tarea, y un sistema frontoparietal, responsable del control de la tarea *in situ*, al momento de iniciar la tarea y modificar o hacer ajustes necesarios durante su realización (Petersen, & Posner, 2012). Por otro lado, también se ha descrito, como ya se mencionó, que a partir de la observación clínica, hay seis niveles atencionales que suponen un orden jerárquico, en el que cada nivel es más complejo y requiere del funcionamiento correcto del anterior (ver Tabla 2): arousal, atención focal, atención sostenida, atención selectiva, atención dividida y atención alternante (Sohlberg, & Mateer, 1987, 1989).

- Atención sostenida. Es la capacidad del organismo de mantener el foco de la atención y permanecer alerta ante determinados estímulos durante periodos de tiempo relativamente largos. Para Sohlberg y Mateer (Sohlberg, & Mateer, 2017) la atención sostenida se divide en dos subcomponentes: la vigilancia, cuando la tarea es de detección, y la memoria operativa, cuando la tarea exige el mantenimiento y la manipulación de información activa en mente.
- Atención selectiva. La capacidad atencional es limitada; esto significa que sólo podemos prestar atención a una parte del ambiente, dejando de lado el resto de los estímulos que se nos presentan de forma simultánea. La capacidad para seleccionar correctamente cuáles son los estímulos adecuados a cada situación tiene una función adaptativa que permite que el sistema cognitivo no se sature. La atención selectiva controla aquellos mecanismos que permiten al sistema cognitivo procesar tan sólo una parte de la información disponible, respondiendo a los requerimientos de mayor relevancia para el individuo. Hay dos aspectos que se deben tomar en cuenta al hablar de atención selectiva: uno es la selección, que permite focalizar determinada información del ambiente; el otro es la inhibición, que permite ignorar el resto de la información del ambiente. Estos dos aspectos pueden producirse tanto voluntaria como involuntariamente. Esto puede verse en el desempeño de la tarea de SDMT.
- Atención Dividida. Hace referencia a la capacidad de responder simultáneamente a dos o más estímulos del ambiente. Este tipo de atención puede requerir la distribución de los recursos atencionales en función de las demandas del ambiente, en los casos en que las actividades involucran el uso de procesos distintos; o el desplazamiento de la atención de manera rápida de una fuente de información a otra, cuando debemos

atender a estímulos que requieren para su procesamiento la misma modalidad sensorial, como es el caso de la ejecución del ejercicio de Color Trails Test 2.

- Atención alternante. Es la habilidad de cambiar el foco atencional entre diferentes tareas ejerciendo control sobre la información que cada una de ellas demanda. Está relacionada con la capacidad de flexibilidad cognitiva de la persona y, supone el control inhibitorio de estímulos distractores y la coordinación de recursos atencionales en la realización de acciones novedosas. Este tipo de atención se puede observar en la ejecución de cinco dígitos a la hora de alternar las instrucciones (cuando se le pide que cuente los números que hay en cada cuadro y cuando vea el recuadro azul alrededor entonces debe de decir cuál es el número que se encuentra dentro, por lo que debe inhibir una tarea que venía haciendo para realizar otra al momento que se presenta el otro estímulo).
- Hay otra característica de la atención llamada *span* atencional, o también conocido como volumen atencional. Está relacionada con la capacidad de almacenar información, que entra principalmente por la vía visual o auditiva. Este tipo de atención se puede evaluar por medio de dígitos directos o los cubos de Corsi.

Tabla 2. Extraída de: La atención: una compleja función cerebral (Estévez, García & Junqué, 1997)

Atención	Especificación
Alerta o ' <i>arousal</i> '	Nivel de consciencia del estadio IV del sueño a la hipervigilia
' <i>Span</i> ' o amplitud de atención	El ' <i>span</i> ' acústico suele explorarse con reproducciones de ritmos; el auditivo-verbal, con el subtest Dígitos WAIS/ WISC; y el visuoespacial con el test de Cubos de Corsi
Atención selectiva o focal (' <i>Selective attention</i> ')	Proceso por el que se responde a un estímulo o tarea y se ignoran otras. Suele equivaler a la atención posterior explorada con tareas de cancelación, tareas de emparejamiento visual, etc
Atención de desplazamiento entre hemisferios visuales (' <i>Shifting attention</i> ')	Proceso para seleccionar preferencialmente información prioritaria en uno y otro hemisferio visual. Suele explorarse con el paradigma de Posner
Atención serial (' <i>Serial attention</i> ')	El prototipo son las 'pruebas de cancelación'
Atención dividida o dual o compartida (' <i>Simultaneous/divided/sharing attention</i> ')	Proceso por el que se responde simultáneamente a un doble estímulo, poniendo en marcha una doble 'activación'. Suele explorarse con paradigmas de tareas con interferencia
Atención de preparación (' <i>Preparing attention</i> ')	Proceso de preparación de respuestas apropiadas. Suele explorarse registrando eléctricamente las neuronas que se 'disparan' (activan) previas a las respuestas
Atención sostenida o capacidad atencional o concentración o vigilancia (' <i>Sustaining/concentrating attention</i> ')	Proceso de mantenimiento persistente del estado de alerta a pesar de la frustración y el aburrimiento. Suele explorarse con tareas tipo CPT
Inhibición (' <i>Suppressing attention</i> ')	Atención para inhibir una respuesta natural. Suele explorarse con los paradigmas de Stroop y Go/NoGo

"Las funciones ejecutivas (FE) comprenden las capacidades mentales necesarias para formular metas, planificar la manera de lograrlas y llevar adelante los planes de manera eficaz" (Lezak, 1982). Para Sholberg y Mateer (1987) el funcionamiento ejecutivo es una serie de procesos cognitivos entre los que destacan la anticipación, la elección de objetivos, la planificación, la selección de conductas, la autorregulación, el autocontrol y la retroalimentación (o feedback); también pueden incluirse la dirección de la atención, el reconocimiento de los patrones de prioridad, la formulación de la intención, el plan de consecución o logro, la ejecución del plan y el reconocimiento del logro. Entonces, la función ejecutiva es la capacidad que tiene el ser humano de llevar a cabo una conducta de forma eficaz, creativa y sobre todo socialmente aceptada (Lezak, 1982) por lo que se identifica como un sistema organizado, encargado de la adaptación a situaciones novedosas por medio de la intervención de problemas cotidianos, donde se hace necesario el procesamiento controlado. La ejecución de respuestas es entonces orientada por la monitorización, la planeación, la flexibilidad cognitiva, la organización y la secuenciación, lo que ejerce una gran influencia en otros procesos cognitivos y

determina el desempeño cognitivo del individuo (Introzzi, López-Ramón, & Urquijo, 2008).

Las FE representan uno de los comportamientos cognitivos más complejos y se reflejan de manera intrínseca en la capacidad de responder de manera adaptativa a situaciones novedosas, posibilitando la adquisición de conocimientos cognitivos, emocionales y sociales (Lezak, Howieson, Loring, & Fischer, 2004). Tienen su asiento en el área prefrontal de los lóbulos frontales, especialmente en la zona cortical prefrontal dorsolateral. Fuster (Fuster, 1997) propone una teoría general sobre la corteza prefrontal (CPF), afirmando que el papel fundamental de esta región cerebral es la estructuración temporal de la conducta mediante la coordinación de tres funciones subordinadas: a) una función retrospectiva de planificación de la conducta, b) una función prospectiva de planificación de la conducta, y c) Una función consistente en el control y la supresión de las influencias internas y externas capaces de interferir en la formación de patrones.

Las estructuras cerebrales que participan en el desarrollo de las funciones ejecutivas incluyen a: las neuronas motoras, los núcleos motores, el cerebelo, el tálamo, los ganglios basales y la corteza frontal (Fuster, 1999, 2002). Al mismo tiempo, esta última también se organiza jerárquicamente: la corteza motora primaria mediaría en la representación y ejecución de movimientos esqueléticos; la corteza premotora actuaría en la programación de los movimientos más complejos, que implican meta y trayectoria, y la corteza prefrontal actuaría a través de la distribución de redes de neuronas cuya actividad puede verse limitada por la coincidencia temporal de la actividad y a la entrada de la información a través de tres funciones cognitivas básicas: a) la memoria a corto plazo o memoria de trabajo (para la retención provisional de información para una acción prospectiva, ligada a la corteza prefrontal dorsolateral [CPFDL]), b) la selección y preparación de una conducta o acto motor particular (también involucra a la CPFDL), y c) el control inhibitorio para suprimir las interferencias y para eliminar aquello que es irrelevante (función relacionada con la corteza orbitofrontal COF).

Con base en este proceso encontramos cuatro mecanismos fundamentales: a) *control inhibitorio*: componente del control y la supresión de interferencias externas e internas que puedan actuar como distractores (función localizada en la corteza orbitomedial y en regiones subcorticales); b) *memoria operativa (basada en el modelo de memoria de trabajo de Baddeley)*: activación de redes neuronales corticales de memoria a largo plazo y reverberación de la actividad entre los componentes corticales frontales y posteriores de estas redes; c) *set preparatorio*: cumple una función similar a la memoria operativa pero de forma prospectiva, preparando al organismo para la acción; y d) mecanismo de supervisión.

Las FE muestran la capacidad de transformar los pensamientos en acción y se manifiestan como la habilidad para iniciar, modular e inhibir la atención y la actividad mental; la habilidad para interactuar productivamente con otros en discusiones o conversaciones, y la habilidad para planificar y controlar la conducta dirigida a un resultado. Estas funciones seleccionan, planifican y organizan temporalmente los procesos cognitivos, y son primordiales en todos los comportamientos necesarios para mantener la autonomía personal.

Los fundamentos de estas capacidades han sido caracterizados por diversos autores a través de términos como sistema ejecutivo frontal (Stuss, & Benson, 1987) y sistema de activación supervisor que se encarga de responder ante tareas nuevas o altamente complejas (Norman, & Shallice, 1986). Asimismo, al referirse a los déficits en estas funciones, Baddeley y Wilson han sugerido la denominación síndrome disejecutivo (Parkin, Medina, Belinchón, & Ruiz-Vargas, 1999).

Siguiendo esta línea, Stuss y Benson (Stuss, & Benson, 1987) proponen un modelo clínico-anatómico en el que el epicentro es la atención. Estos autores proponen siete funciones atencionales con sus correlatos neuronales: mantenimiento de la información para nuevos conocimientos (frontal derecho), concentración (cingulado), supresión (córtex prefrontal dorsolateral: CPFDL), alternancia (CPFDL y frontal medial), preparación (CPFDL), atención dividida (cingulado y orbitofrontal) y programación o planeación (CPFDL).

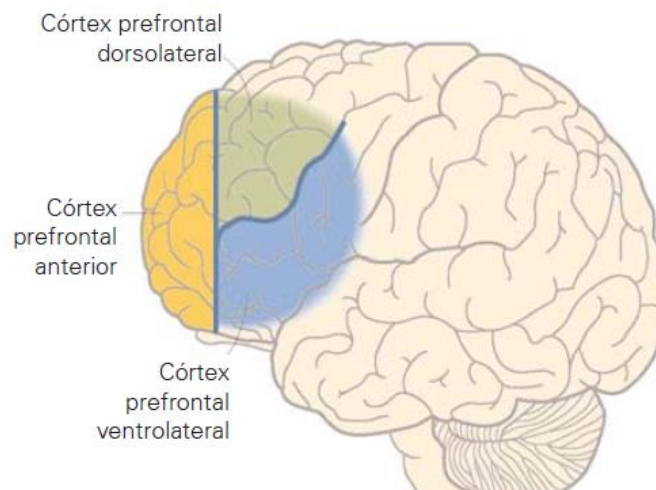


Fig. 6. Vista lateral izquierda del córtex prefrontal.

3.2.1.2. Memoria

Las alteraciones de memoria constituyen una de las afecciones más frecuentes en la EM. No obstante, como la memoria es una función no localizada desde el punto de vista anatómico, se dificulta su estudio. Aunado a lo anterior, el tipo de alteración y el grado de severidad son distintos en cada paciente, influyendo en ello factores como la edad, escolaridad, tamaño y ubicación de la placa (o las lesiones desmielinizantes), así como el tiempo de evolución de la enfermedad (Wishart & Sharpe, 1997).

Lo cierto es que, aunque algunos autores refieren que los pacientes con las formas progresivas de EM califican más bajo en tareas de memoria que los pacientes con la forma remitente recurrente (Mahler, 1992), otros autores han descrito que el déficit en la memoria de los pacientes con EM no sigue un patrón claro en función del tipo clínico de la enfermedad (Rao, Leo, Haughton, Aubin-Faubert, & Bernardin, 1989).

En este contexto, Rao (Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991) reportó que en los individuos con EM el recuerdo está más afectado que el reconocimiento, lo que hace que estos pacientes rindan mejor en una entrevista que en la vida diaria, aunque para Rao, los déficits de memoria son secundarios a los déficits atencionales. En la EM no todos los tipos de memoria se afectan por igual, siendo la memoria a corto plazo y la memoria de trabajo las más frecuentemente implicadas, mientras que otros aspectos como el conocimiento semántico, almacenamiento y aprendizaje implícito, parecen estar preservados.

Rao (Rao, 2004) considera que el trastorno de la memoria a largo plazo en la EM deriva de una dificultad para “rescatar” la información (tomando en cuenta que en una evaluación neuropsicológica se dejan pasar de 5, 10 a 30 min para volver a evaluar la memoria), más que de un déficit en el almacenamiento, mientras que otros autores (DeLuca, Chelune, Tulsky, Lengenfelder, & Chiaravalloti, 2004) opinan que la afectación de la memoria es consecuencia de la inadecuada adquisición o del aprendizaje inicial. Examinando otro aspecto de la memoria (Beatty & Monson, 1991), algunos autores han observado que los pacientes con EM tienen mayor dificultad para recordar el orden temporal de las cosas, que para el reconocimiento de los contenidos. Por lo que respecta a la memoria verbal a corto plazo, mediante la utilización de tareas como la repetición de dígitos contenida en los paradigmas de Sternberg y en el de Brown-Peterson, la mayor parte de los trabajos revisados no encuentran diferencias entre pacientes y controles. No obstante lo anterior, algunos estudios describen rendimientos inferiores en pacientes con las formas progresivas de la enfermedad. Otro grupo de investigación ha identificado dificultades en el procesamiento de la información en el bucle fonológico (un subsistema de la memoria operativa), lo cual significa que la

memoria de trabajo verbal parece ser más susceptible al deterioro en la EM que la memoria de trabajo visuoespacial (Rao et al., 1993).

3.2.1.2.1. Modelos Teóricos de memoria.

En el modelo multialmacén (Atkinson, & Shiffrin, 1968) se considera que la información debe almacenarse en sitios físicos del cerebro y consta de 3 tipos de memoria:

- **Memoria sensorial (MS).** El material atraviesa nuestros sentidos para llegar a esa memoria. Toma lo que capta a través de los sentidos, es de corta duración y se asegura que la auditiva es más duradera que la visual.
- **Memoria de corto plazo (MCP).** Recibe la información desde la anterior en la que, en menos de un segundo, esa información desaparece o se transfiere a la MCP, donde puede permanecer alrededor de 20 segundos. Si no desaparece en esta etapa, se transfiere a la memoria a largo plazo (MLP), donde puede permanecer toda la vida. Es cuando la información se repite y comprende la memoria de trabajo, desaparece muy rápido si no se repasa la información. Su amplitud tiene que ver con la atención: a mayor concentración, menos olvido. La capacidad de la MCP es reducida.
- **Memoria de largo plazo (MLP).** Puede considerarse el depósito de información que se ha almacenado.

La memoria de corto plazo tiene una capacidad limitada de material activado, mientras que la memoria de largo plazo contiene gran cantidad de material codificado. Si se requiere recuperar un dato, se activa y se lleva de la memoria de largo plazo a la memoria de corto plazo. Entonces según el modelo, todo lo que se aprende pasa por la MCP y llega a MLP. Si bien la memoria de largo plazo parece tener una capacidad ilimitada, debe organizarse para la posterior utilización. Si una información se asocia con otros contenidos almacenados, será mucho más fácil recordar. Para mantener la información en la MLP se necesitan las asociaciones. La organización da lugar a la codificación de la información. Es decir, se presenta el material que se quiere retener organizado por categorías.

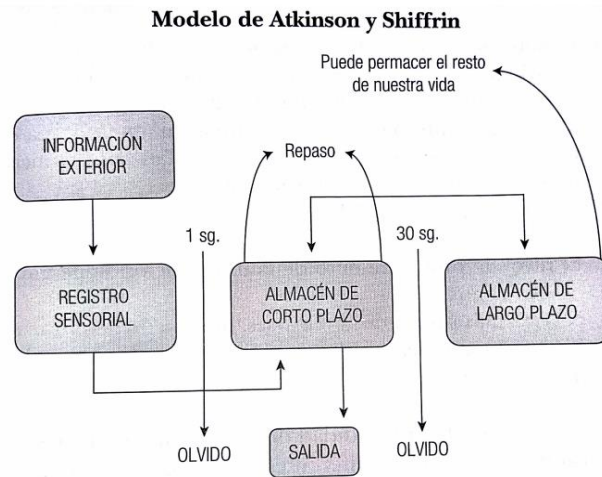


Fig. 1. Modelo de Atkinson y Shiffrin (1968).

Asimismo, a la MCP del modelo estructural, Baddeley le introduce en 1974 un nuevo concepto: la memoria de trabajo (MT). Muchos la denominan también operativa, que hace referencia a un tipo de memoria que guarda mucha relación con la memoria a corto plazo. Con la MT se da un procesamiento cognitivo y un almacenamiento transitorio de la información durante la realización de la tarea. Según este modelo la Memoria de Trabajo incluye al Bucle Fonológico, a la Agenda Visuoespacial y al Ejecutivo Central (Figura 2).

El Ejecutivo Central, es el que actúa como sistema supervisor y controla el flujo de información desde y hacia los sistemas dependientes, que son el Bucle Fonológico y la Agenda Visuoespacial. Estos dos sistemas dependientes son de MCP dedicados uno al dominio verbal y otro al visuoespacial. En el 2000, Baddeley agregó además un tercer sistema dependiente llamado Buffer Episódico que es un sistema de almacenamiento temporal capaz de combinar información del bucle, de la agenda, de la memoria a largo plazo y del input perceptivo en un episodio coherente. El Bucle Fonológico se encarga del lenguaje, siendo un almacén de palabras cortas, como es cuando leemos en silencio. La Agenda Visuoespacial codifica y manipula la información visual. El Ejecutivo Central es el responsable de operar con la información y planificar la atención; se encarga de elegir qué buscar en el almacén mientras estamos manipulando la información (Baddeley, 2000).

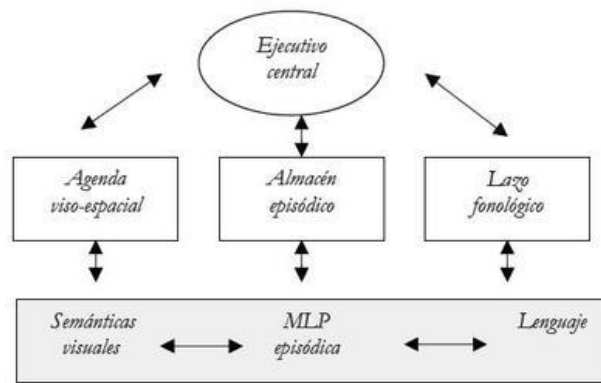


Fig. 2. Modelo de memoria de trabajo de Baddeley (2000).

Schacter & Tulving (1994) hacen un análisis y descripción de la memoria como una asamblea estructurada de sistemas y subsistemas cerebrales separables que interactúan estrechamente y cuyo funcionamiento integrado se expresa en la conducta, la cognición y la expresión consciente. Una de las aportaciones más importantes de la clasificación de Tulving y Schacter es justamente este sistema de representación perceptual (SRP), cuyas expresiones neuropsicológicas serían la identificación perceptual y el fenómeno del priming perceptual, a cuyas características haremos referencia más adelante. A continuación se describen dichos sistemas (ver Tabla 1):

1. El sistema procedural. Está involucrado en el aprendizaje de diferentes habilidades motoras y cognitivas. Sus producciones no almacenan representaciones de aspectos exteriores del mundo y opera en forma más automática que consciente. Sus resultados no son de tipo cognitivo y puede operar independientemente de las estructuras hipocampales. La memoria implícita o procedural ha sido separada en dos subsistemas mnésicos. Existe, por una parte, un subsistema de soporte de conocimientos, puesto en evidencia en las pruebas de priming, y, por otra parte, un subsistema que se puede apreciar a través de las pruebas de aprendizaje de procedimientos.
2. Sistema de representación perceptual (SRP) o priming perceptual. Opera a nivel presemántico y juega un papel importante en la identificación de palabras y objetos. Su función es mejorar la identificación perceptual de objetos. El SRP es un sistema presemántico que se manifiesta a través de los efectos del priming perceptual, que es una forma no consciente de aprendizaje que consiste en la facilitación perceptual de palabras y objetos.
3. Memoria de trabajo (MT). Difiere de los otros sistemas en cuanto implica el sostenimiento de la información en un corto periodo de tiempo, permitiendo además realizar tareas que involucran simultáneamente la manipulación y el

almacenamiento de la información. Está compuesta por un sistema de control de la atención de capacidad limitada, llamada administrador central, que supervisa y coordina la actividad de al menos dos sistemas esclavos auxiliares. El primero llamado bucle articulatorio o fonológico, es responsable del mantenimiento y de la manipulación de la información proveniente del lenguaje. El segundo, llamado agenda o registro visuoespacial, es responsable del mantenimiento y de la manipulación de las imágenes mentales. El concepto de memoria de trabajo es una elaboración más sofisticada de lo que solía llamarse memoria de corto término o memoria primaria (Baddeley, & Logie, 1999).

4. Memoria semántica. Permite la adquisición, retención y utilización de la información factual en el sentido más amplio. La presentación estructurada de esta información tiene como función principal el modelado cognitivo. Contiene información acerca del conocimiento del mundo en general, no tiene contexto.
5. Memoria Episódica. Hace posible que los seres humanos recuerden conscientemente la parte de su pasado experimentada personalmente, siendo de naturaleza autobiográfica. Se refiere al almacenamiento específico de eventos o episodios que ocurrieron en un tiempo y lugar determinado. Se cree que la memoria episódica es el sistema que ha evolucionado más recientemente y que surge de la memoria semántica a través de la memoria de trabajo.

La memoria episódica comparte muchas características y capacidades con la memoria semántica, pero es a través de la memoria de trabajo como la trasciende en su capacidad para retener conscientemente y recordar las experiencias personales, relacionando unas con otras según la ubicación temporal. Los recuerdos almacenados en la memoria episódica consisten en representaciones multifacéticas en las que diferentes tipos de información, espacial, temporal, contextual, son reunidos junto con la conciencia personal, la cual es resultado de la consciencia subjetiva (Feldberg, 2007), además de compartir algunas características con la clasificación que hace Squire (1987).

Tabla 1. Clasificación de los sistemas de memoria Tulving y Schacter (1990).

Sistema de memoria	Contenido
• Memoria procedimental	Hábitos y destrezas; condicionamiento simple
• Sistemas de representación perceptual	<i>Priming</i>
• Memoria de corto plazo	Información rápidamente disponible sobre eventos cognoscitivos recientes
• Memoria semántica	Conocimiento general del mundo
• Memoria episódica	Recolección consciente del pasado personal

Para 1987, Larry Squire hace una clasificación de los sistemas de memoria de largo plazo (Figuras 4 y 5), y para el 2004 incluye además las principales estructuras anatómicas relacionadas con cada subtipo de memoria, las categorías de aprendizaje asociativo y no asociativo, así como una distinción entre los componentes emotivos y motores asociados con el condicionamiento clásico de la memoria de largo plazo:

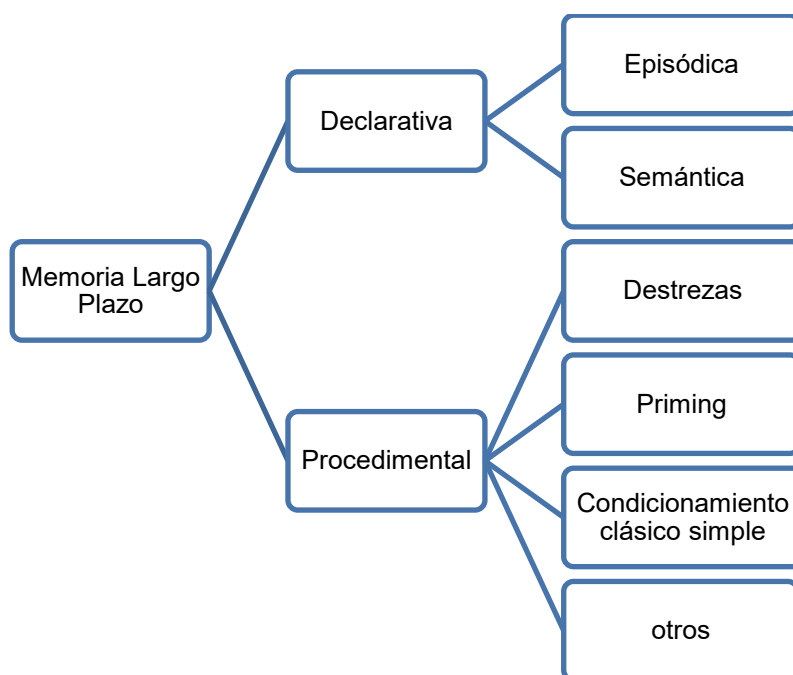


Fig. 4. Clasificación de la memoria realizada por Squire (1987).

1. Memoria Declarativa: Es aquella accesible al recuerdo consciente, hace referencia a información en tiempo y espacio, se puede reconocer el momento y el lugar en que ocurrieron los eventos; el conocimiento de éstos puede ser declarado o traído a la mente verbalmente. Es el tipo de memoria con la que

recordamos o evocamos y puede ser de tipo episódico o semántico; es decir, el “qué” de las experiencias previas, y hay de dos tipos:

- a) Memoria Episódica: Hace referencia a información que ubicamos en tiempo y espacio. Puede ser prospectiva (se debe recordar algo que todavía no se hace) o retrospectiva, que a su vez puede ser dividida en reciente (son hechos que van desde unos minutos hasta varias semanas) o remota (puede ser 10 años atrás).
- b) Memoria semántica. Hechos históricos, lo que se adquiere de manera escolarizada.

2. Memoria procedural. A este tipo de memoria no se puede acceder de manera consciente. Es la que está contenida en las habilidades o destrezas perceptivas, motoras y cognitivas adquiridas y en el condicionamiento, y sólo podemos acceder a ella a través de la acción. Incluye información proveniente de diferentes sentidos y sistemas, y utiliza distintos patrones de acción motora y cognitiva (para saber el “cómo”).

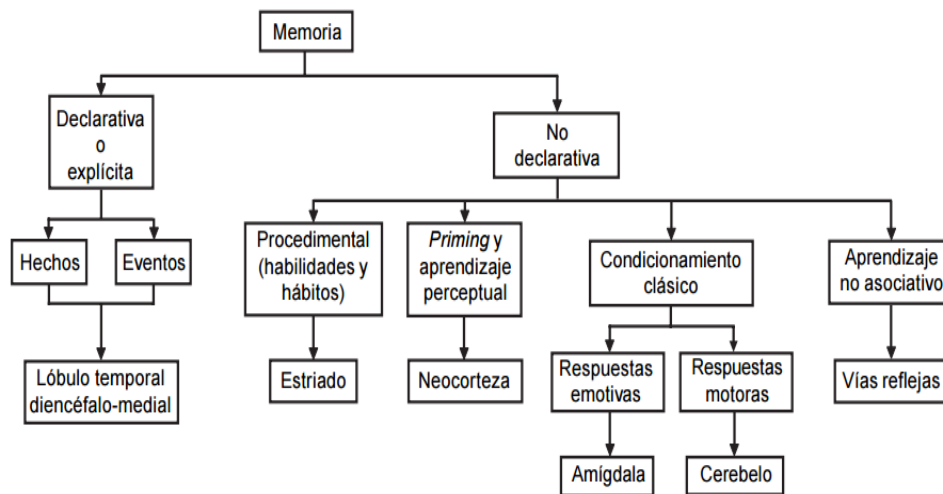


Fig. 5. Taxonomía de los sistemas de memoria de largo plazo en los mamíferos (Squire, 2004)

Basándose en que las capacidades mentales pueden subdividirse en distintos procesos fundamentales en un eje temporal, las fases secuenciales de la memoria son: registro, codificación, almacenamiento y recuperación.

- Registro. El proceso está íntimamente ligado a la atención que requiere alerta y activación, así como a la concentración (atención sostenida) y la atención selectiva. La atención es el componente lógico de cualquier modelo de memoria, ya que es la que permite la entrada de información inicial (Lezak, Howieson, & Loring, 1995).

- **Codificación.** Algunos también lo han denominado registro. Se trata de un proceso que transforma la información en una representación mental, o para otras teorías es lo que se convierte en las características de un estímulo en una huella mnésica (Van der Linden, 1994). La buena codificación, asociada apropiadamente, lleva a una huella o representación mental de información, la cual puede ser evocada por múltiples datos y así es más difícil olvidar. Esto fue bien estudiado y ejemplificado por Craik y Lockhart (1972) quienes sostuvieron que a mayor profundidad del conocimiento (implica relación semántica) hay mayor codificación (Craik, & Lockhart, 1972).
- **Almacenamiento.** Se refiere al mantenimiento de la información en un archivo. Supone un proceso de consolidación de una memoria lábil y transitoria a una forma más resistente y permanente. La duración del proceso de consolidación es variable, desde días hasta meses o años. Este proceso es el que depende del hipocampo. El pasaje es mediado por el proceso de consolidación, que puede considerarse como un filtro, ya que no toda la información de corto plazo pasa a ser de largo plazo. El olvido es la pérdida de información con el paso del tiempo o con la interferencia de otros aprendizajes. Esta última se denomina interferencia retroactiva, que es la pérdida de información memorizada a causa de un aprendizaje posterior; la interferencia proactiva se refiere a cuando es provocada por una memoria previa. Los pacientes con lesiones del complejo hipocámpico muestran dificultades para el almacenamiento. Pueden analizar la información, pero son incapaces de retenerla y así tienen una rápida tasa de olvido.
- **Recuperación.** Es el proceso de evocación de la información almacenada. Cuando falla ésta, no significa que el paciente no tenga la información; esto es evidente cuando un paciente no logra recordar espontáneamente la información, pero sí lo puede hacer con ayudas o pistas, ya sean semánticas o fonológicas o a través del reconocimiento. Esto fue descrito en los trabajos de Tulving y Eysenck y Keane (Eysenck & Keane, 2011; Schacter & Tulving, 1994).

En un meta-análisis que se realizó para identificar las alteraciones cognitivas en pacientes con EMRR (Prakash et al., 2008), se incluyeron 57 estudios con 3891 participantes y se encontró un declive moderado en el funcionamiento cognitivo en comparación con controles sanos. Para analizar los datos midieron el tamaño del efecto y lo categorizaron en: pequeño (0.1 – 0.3), mediano (0.4 – 0.6) y grande (> 0.7). Dentro de los dominios evaluados se incluyeron la memoria y los déficits de aprendizaje. Encontraron diferencias significativas entre pacientes con EMRR y controles sanos ($g = -0.607$, $p < .05$); para evaluar dicho dominio fueron usadas las siguientes variables:

recuerdo inmediato verbal, recuerdo diferido verbal, reconocimiento verbal, recuerdo inmediato visual, recuerdo diferido visual y reconocimiento visual. Con excepción del recuerdo diferido verbal, el tamaño del efecto en todos los subdominios que encontraron se categorizó en un rango medio. El tamaño del efecto del recuerdo diferido verbal fue de -0.775 ($P < 0.0001$) y los pacientes con EM mostraron grandes diferencias en las pruebas de recuerdo diferido verbal que en cualquier otra medición. En base a los datos antes mencionados concluyeron que los déficits cognitivos en las personas con EMRR son diferentes en magnitud en los distintos dominios de función cognitiva. El más grande de los detrimentos en la cognición fue observado en el funcionamiento motor, seguido por el estado de ánimo, la memoria y aprendizaje.

3.2.1.3. Visuopercepción

Se define como la capacidad que nos ayuda a entender el mundo que nos rodea e incluye procesos perceptivos de estimación de la distancia, cálculo de la profundidad, integración del movimiento de los objetos, seguimiento visual, reproducción de dibujos y formas, rotación mental de objetos, etc. (Macías-Islas et al., 2015).

3.2.1.4. Alteraciones cognitivas en pacientes con EM

En 1991, Rao y colaboradores observaron un deterioro en las funciones ejecutivas del 15 al 20% de los pacientes que estudiaron. En otra investigación, se valoró a 44 pacientes, y se encontró que los pacientes con EM, presentaron deficiencias para codificar la información, fallas en la planeación, y en general que los pacientes con formas clínicas progresivas de la EM, mostraban mayor deterioro en las diferentes áreas que conforman este proceso (Macías-Islas et al., 2015). Las alteraciones de las funciones ejecutivas referidas se presentan cuando hay lesión en la sustancia blanca de los lóbulos prefrontales, la afectación de los lóbulos frontales y parietales y de áreas subcorticales son las causas más comunes, además de la disminución del metabolismo del tálamo y del núcleo caudado (Alegre, 2008).

En el meta-análisis realizado por (Prakash et al., 2008), encontraron que el impacto en el amplio dominio de la atención y las FE en los pacientes con EM fue significativo; en el dominio de las FE ellos evaluaron las categorías de: velocidad de procesamiento, atención sostenida/vigilancia, capacidad de almacenamiento a corto plazo, memoria de trabajo, atención selectiva/focalizada y control ejecutivo. Los pacientes con EM mostraron una mayor alteración cognitiva en los procesos de velocidad de procesamiento y atención selectiva/focalizada. La atención selectiva/focalizada se evaluó a través del test modalidad símbolo dígito (SDMT), trail Making Test, Stroop lectura de palabra y color y también se observaron diferencias significativas en la memoria de trabajo y en la capacidad de almacenamiento a corto plazo.

Se considera que la función visuoperceptual se ve afectada en el 12 al 27% de los pacientes con EM (Macías-Islas et al., 2015). Antes de evaluar esta función, se debe garantizar que la vía visual se encuentre íntegra, ya que ésta puede estar afectada por la neuritis óptica, responsable de los problemas visuoespaciales en ausencia de otros déficits cognitivos en este tipo de pacientes (Rao et al., 1991).

Se han evaluado las habilidades visoespaciales con la prueba de Reconocimiento Facial (FRT) y se han encontrado diferencias significativas entre pacientes con EMRR y el grupo control, (Rao et al., 1991).

Aunque el deterioro cognitivo en los pacientes con EM puede deberse a la desmielinización del SNC y a la formación de placas focales a lo largo de la sustancia blanca, las investigaciones realizadas han intentado identificar los cambios en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con esta enfermedad y sus principales características neuropsicológicas, abordando la afectación de diferentes dominios cognitivos de pacientes con EM como se describe en la Tabla 3.

Los autores concluyen que, hay una relación entre el déficit ejecutivo encontrado en los pacientes con EM y el déficit en la memoria, debido a que no existe una adecuada selección de estrategias para ejecutar los procesos de codificación y recuperación, por lo que los problemas presentados en la memoria episódica son consecuencia de trastornos más amplios como los que tienen que ver con las funciones ejecutivas.

Tabla 3. Estudios en pacientes con Esclerosis Múltiple de mayor relevancia para el presente estudio.

AUTOR/ AÑO/ CIUDAD	OBJETIVO	MUESTRA	PRUEBAS UTILIZADAS	RESULTADOS
Zakzanis 2000 Toronto	Determinar severidad, patrones y déficits neurocognitivos a través de estudios empíricos existentes	1.845 pacientes (351 EMSP, 636 EMRR, 858 mezclados o no especificados) y, 1.265 controles sanos normales	Evaluación Neurológica: EDSS.	En pacientes con EM están alterados los estándares de pruebas neuropsicológicas, y que los pacientes con EMSP muestran un mayor déficit en tareas ejecutivas frontales, mientras que los pacientes con EMRR tienen una mayor dificultad en las tareas de memoria.
Arnett 2003 EEUU	Explorar si la velocidad de la presentación influye en el recuerdo del sub-test de Historia de la Prueba de Memoria Conductual de Rivermead.	47 estudiantes universitarios y 74 pacientes con EM	Pruebas neuropsicológicas: Sub-test de Historia de la prueba de Memoria Conductual de Rivermead, Estimación actual de funcionamiento intelectual. Estado de ánimo: Inventario de depresión de Beck (IDB).	Hay influencia significativa en la velocidad de presentación de la historia en el recuerdo inmediato. Los pacientes aun con problemas de memoria tienen la posibilidad de mejorar significativamente cuando la historia se presenta de manera más lenta.
Denney, Sworows ki & Lynch 2005 Kansas	Investigar el impacto de la depresión sobre las medidas de la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento de información en tres subtipos de EM	62 pacientes con EM (20 con EMRR, 20 con EMPP y 22 con EMSP), 20 pacientes con artritis reumatoide y una muestra de 24 sujetos sanos como grupo control.	Evaluación Neurológica: EDSS. Pruebas neuropsicológicas: Torre de Londres (TOL), Test de Stroop, Cuestionarios de autoinforme como la Escala de Severidad de Fatiga, Escala de depresión y Cuestionario de evaluación de Salud	En pacientes con EM, la depresión contribuye con el déficit en la FE (Funciones ejecutivas). Caso contrario, el enlentecimiento en la VP de información no se relaciona con dicha variable, así como tampoco con el estado de discapacidad. La disminución de VP (Velocidad de procesamiento) de la información es característico en todos los subtipos de EM, sin embargo, más acentuada en el tipo EMSP y menos pronunciada en el tipo EMRR.
Santiago, Guardia &Arvizu 2006 Barcelona	Determinar las funciones cognitivas alteradas de una muestra de pacientes diagnosticados con EM RR con un nivel de discapacidad leve (valorada mediante la escala EDSS) y	216 pacientes con diagnóstico de EM, y 35 sujetos sanos.	Evaluación Neurológica: EDSS. Pruebas Neuropsicológicas: dígitos directos e inversos (Test Barcelona). SDMT (Symbol Digit Modalities Test), PASAT (Paced Auditory Serial Attention Test, Test de Stroop, Memoria verbal y visual, aprendizaje de palabras del Test Barcelona, WCST (Wisconsin card sorting test) y la prueba aritmética del WAIS. Estado de ánimo: IDB.	Los pacientes con EMRR con un nivel de discapacidad leve presentaron alteración en las funciones cognitivas de memoria y VP de la información. Sin encontrarse relación entre estas variables. En dichos pacientes se presentaron síntomas depresivos en un 34.58%, en donde la depresión leve abarca un 26.06%, encontrando correlación del estado de ánimo con el desempeño bajo en memoria

	relacionar el rendimiento cognitivo con el estado de ánimo y las variables clínicas de la enfermedad.			visual reproductiva. La correlación más elevada fue la obtenida entre el SDMT y la EDSS ($r=.356$), explicando el 12.6% de la variable SDMT.
Arango-Lasprilla, DeLuca & Chiaravalloti 2007 New Jersey	Determinar si existen diferencias significativas en el desempeño cognitivo entre el grupo con EM y el grupo control, e identificar el perfil cognitivo de los pacientes con EM para discutirlo a la luz de los hallazgos en la literatura.	80 sujetos con EM (55 con EMRR, 8 con EMPP y 17 con EMSP) más 40 sujetos como grupo control	Evaluación Neuropsicológica: Test de Recuerdo Espacial 7/24, Test de Recuerdo Selectivo y la Escala de Memoria de Wechsler Revisada –Subtest de Memoria Lógica I y II, Test de Símbolo-Dígito Wechsler, PASAT, y Test de Búsqueda de Figuras Wechsler, I Test de Dígitos WAIS-III, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, Torre de Londres, Test de Stroop, y Test de Asociación Verbal Controlada, subtest de lectura del Wide Range Achievement Test-3 y Test de Orientación de Líneas Benton.	El desempeño cognitivo los pacientes con EM presentan puntuaciones bajas en todas las pruebas neuropsicológicas medidas. El perfil neuropsicológico de los pacientes con EM se orientó hacia las alteraciones en las FE, la velocidad de procesamiento de información, memoria, habilidades visoespaciales y procesos atencionales.
Drew, Tippett, Starkey & Isler 2008 Nueva Zelanda	Examinar la función ejecutiva, la memoria y la habilidad cognitiva general.	95 personas con EM (45 con EMRR, 30 con EMSP, 15 con EMPP Y 3 con EMB) de la comunidad la gran región de Waikato en Nueva Zelanda.	Evaluación Neurológica: EDSS. Pruebas Neuropsicológicas: Test de lectura para adulto, WAIS-III Y Sistema de función ejecutiva Kaplan. Estado de ánimo: IDB.	Los pacientes con EM pueden experimentar una amplia variedad de síntomas cognitivos y no se centran en un aspecto particular del funcionamiento. También algunos pueden tener dificultades en relación con la planificación, organización, solución de problemas y para recordar las tareas del día a día.
Introzzi, López-Ramón & Urquijo 2008 Argentina	Analizar la influencia del FE sobre un conjunto de índices de desempeño mnésico en un grupo de pacientes con EM y problemas de memoria.	36 pacientes con EM y 36 sujetos sanos como grupo control	Pruebas neuropsicológicas: Test de aprendizaje verbal España-complutense, WCST, WAIS-III y test Barcelona.	Los problemas en la memoria episódica en pacientes con EM pueden ser interpretados como la manifestación de un trastorno más amplio y global como el que involucra a las FE dado que el desempeño mnésico depende fundamentalmente del uso de estrategias eficientes, planeación y monitorización para decodificar y recuperar información.
Paes, Alvarenga, Vasconcelos,	Evaluar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes brasileños con EMPP	26 pacientes con EMPP y grupo control de 26 sujetos sanos.	Pruebas neuropsicológicas: EDSS, Minimental, Test de información de memoria concentración de Bessed-Roth, Dígitos directos e inversos, Test de sustitución de símbolos digitales, Test de asociación controlada de	El deterioro cognitivo se encuentra presente en el 50% de la muestra y su frecuencia equivale al 61.5% en pacientes con EMPP y al 11.5% en el grupo control.

Negreiros & Landeira-Fernández 2009 Rio de Janeiro			palabras, Test prueba de memoria evocada por estimulación, Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey y Matrices progresivas de Raven. Estado de ánimo: Cuestionario de ansiedad de Beck y (IDB)	Las funciones cognitivas más afectadas fueron la memoria reciente (60%), la fluidez verbal, la prueba de sustitución de dígitos y la velocidad de procesamiento de información (40%). No se encontró ninguna correlación entre la depresión y el deterioro cognitivo (r=0.15).
Cerezo, Martín, Aladro, Balseiro & Rueda 2009 Madrid	Evaluar específicamente la función ejecutiva y la memoria en pacientes con EMRR	25 sujetos con EMRR (17 mujeres y 8 hombres)	Pruebas neuropsicológicas: Figura compleja de Rey, Test de discriminación visual de formas Benton, WCST, Test de Stroop, Trail Making Test y WAIS –III. Estado de ánimo: IDB.	Los pacientes con EMRR presentan alteraciones cognitivas que afectan fundamentalmente a las funciones atribuidas a las regiones prefrontales como la memoria, en especial la memoria visual y funciones ejecutivas.

Nota: EM (esclerosis múltiple), EMB (esclerosis múltiple benigna), EMRR (esclerosis múltiple remitente recurrente), EMSP (esclerosis múltiple secundariamente progresiva) y EMPP (esclerosis múltiple primariamente progresiva). En cuanto a las pruebas utilizadas: EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale), WAIS (Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler, siglas en inglés), IDB (Inventario de depresión de Beck)- En los procesos: FE (Funciones Ejecutivas), VP (Velocidad de procesamiento).

3.2.1.4.1. La evaluación neuropsicológica en pacientes con EM.

Respecto a la evaluación neuropsicológica, hay otros estudios que nos sirven de base, en los que se realizan evaluaciones de los procesos cognitivos dentro de los cuales podemos mencionar los siguientes: (Huijbregts, Kalkers, de Sonnevile, de Groot, & Polman, 2006), que sugieren déficit de memoria en pacientes con EM, propusieron la hipótesis de que la enfermedad podría interferir con la función cognitiva, así como con la velocidad de procesamiento de la información. Con el objetivo de probar esta afirmación, se desarrollaron dos estudios sucesivos. En el primero, tipo caso-control, compararon las formas clínicas de EM, demostrando que el déficit más importante se produjo en la EM tipo primaria progresiva (PP) y en la forma secundaria progresiva (SP), en comparación con los controles y los pacientes con la EM forma recurrente remitente (RR). En el segundo estudio, en un grupo de pacientes seguido durante dos años con las formas progresivas, demostraron que el déficit empeoraba a lo largo del tiempo; este hallazgo fue atribuido a una lesión axonal.

Schulz (Schulz, Kopp, Kunkel, & Faiss, 2006), en un estudio de casos y controles compararon por edad, sexo y nivel educativo, la presentación de cualquier forma clínica de EM y con un EDSS que variaba de 1 a 7 (mediana = 2). Se encontró que, incluso en los pacientes con EMRR, el deterioro de la memoria de trabajo, visual y verbal se presentaba desde las etapas iniciales de la enfermedad, aunque no tenían ninguna discapacidad intelectual. Estos déficits no se asociaron al grado de depresión, sino que se agravaban en las formas clínicas con carácter progresivo. Otros autores también destacan que los déficits de memoria y velocidad de procesamiento de la información estaban presentes también en las etapas iniciales de la EM, (Amato, Portaccio, & Zipoli, 2006; Arango-Lasprilla & DeLuca, 2007; Potagas et al., 2008).

En todos los estudios antes mencionados las baterías que con mayor frecuencia fueron utilizadas para evaluar los diferentes procesos cognitivos, se pueden clasificar en dos: unas para evaluar los aspectos cognitivos y otras para evaluar el estado de ánimo. Se mencionan a continuación.

Pruebas neuropsicológicas: Sub-test de Historia de la prueba de Memoria Conductual de Rivermead, Estimación actual de funcionamiento intelectual, Torre de Londres (TOL), Test de Stroop, dígitos directos e inversos (Test Barcelona), I Test de Dígitos WAIS-III, SDMT-Rao (Symbol Digit Modalities Test), Test de Símbolo-Dígito Wechsler, PASAT (Paced Auditory Serial Attention Test, Memoria verbal y visual, aprendizaje de palabras del Test Barcelona, WCST (Wisconsin card sorting test), la prueba aritmética del WAIS, Test de Recuerdo Espacial 7/24, Test de Recuerdo Selectivo y la Escala de Memoria de Wechsler Revisada –Subtest de Memoria Lógica I y II, Test de Búsqueda de Figuras Wechsler, Test de Asociación Verbal Controlada, subtest de lectura del Wide Range

Achievement Test-3, Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, Matrices progresivas de Raven, Figura compleja de Rey, Test de discriminación visual de formas Benton, Test de información de memoria concentración de Bessed-Roth y Trail Making Test y WAIS –III.

Estado de ánimo: Inventario de depresión de Beck (IDB), Cuestionario de ansiedad de Beck y escalas para evaluar la calidad de vida.

3.3. OTROS TRATAMIENTOS

3.3.1. Tratamiento no farmacológico

Dentro del tratamiento no farmacológico para los pacientes con EM se puede mencionar la rehabilitación neurocognitiva. Se encontraron dos revisiones sistemáticas en donde el objetivo era brindar una mejor calidad de vida al paciente que padece de EM (ver Tabla 4)

Rosti-Otajärvi *et al* (2014) incluyeron veinte estudios (986 participantes; 966 con EM y 20 controles sanos) que cumplieron los criterios de inclusión. La edad media de los participantes fue de 44.6 años, con una media de años de escolaridad de 12.3 años y el 70% de los participantes fueron mujeres; los participantes tenían un curso de recaída-remisión de la enfermedad. La calificación de la Escala del Estado de Discapacidad Extendida de 3.2 y la duración media de la enfermedad fue de 14.0 años.

Sobre la base de estos estudios, encontraron pruebas de que la rehabilitación neuropsicológica reduce muy poco los síntomas de alteración cognitiva en la EM (Rosti-Otajärvi, & Hämäläinen, 2014).

Los mismos autores señalan que la calidad general, así como la comparabilidad de los estudios incluidos, fue relativamente baja debido a las limitaciones metodológicas y heterogeneidad de las intervenciones y medidas de los resultados.

Aunque la mayor parte de los resultados agrupados en el meta-análisis no produjeron ningún hallazgo significativo, 18 de los 20 estudios mostraron cierta evidencia de efectos positivos cuando los estudios se analizaron por separado.

La conclusión a la que llegaron los autores es que, aunque encontraron un bajo efecto positivo de la rehabilitación neuropsicológica en los pacientes con EM, los resultados y medidas eran tan heterogéneos, que limitaron la posibilidad de comparación de los estudios; otra situación fue que, en los estudios, los participantes con EM fueron manejados principalmente como un solo grupo sin dividirlos por su desempeño cognitivo lo que habría hecho que los grupos fueran más homogéneos. Esto puede distorsionar y aplanar los resultados, porque los efectos de la intervención neuropsicológica son probablemente diferentes en pacientes con diferentes niveles de severidad de deterioro cognitivo. En consecuencia, los diferentes tipos de procedimiento de rehabilitación

pueden ser diferentes, sólo en un estudio los resultados de la intervención se obtuvieron inspeccionando por separado a los pacientes con deterioro cognitivo leve, moderado / severo (Chiaravalloti 2005). Se encontró que la intervención es útil cuando los déficits de memoria fueron de moderados a severos.

En otra revisión sistemática se incluyeron quince estudios, de los cuales doce estudios fueron europeos (Austria, Dinamarca, Alemania, Italia, Noruega, España, Reino Unido), y tres eran de EEUU. Los estudios de Europa se llevaron a cabo en hospitales o centros de rehabilitación. En uno de los estudios de EEUU reclutaron participantes de entornos clínicos y comunitarios; los otros dos estudios de EEUU hicieron rehabilitación de memoria para las personas de EM no especificando la ubicación exacta (Chiaravalloti, DeLuca, Moore, & Ricker, 2005; Chiaravalloti, Moore, Nickelshpur, & DeLuca, 2013). El estudio de Italia fue el único estudio multicéntrico (Köpke, Solari, Khan, Heesen, & Giordano, 2014), con seis centros italianos. Se eliminaron artículos basados en los siguientes criterios de exclusión: 1. Que no fueran grupos de EM o grupos mixtos (que de etiología fuera al menos el 75% de la muestra con EM); 2. Que no fuera un estudio de la memoria o no tuvieran un componente de memoria independientemente si había una rehabilitación cognitiva más grande (o rehabilitación cognitiva o rehabilitación neuropsicológica), de estudio; 3. Que no fuera un estudio de intervención de rehabilitación; y 4. Que no fuera un ensayo clínico aleatorizado (ECA).

La conclusión a la que llegaron es que en los últimos veinte años ya se han empezado a abordar los problemas asociados a la memoria o de tipo cognitivo que sufren los pacientes con EM. La literatura refiere que la eficacia de la rehabilitación de la memoria es débil. Sólo en un estudio de caso y en estudios no controlados se ha mostrado evidencia de que la rehabilitación de la memoria en la reducción de ésta o en problemas psicológicos han sido benéficos; estos resultados no se han podido replicar consistentemente en ECA. De los 15 ECA o cuasialeatorios que se incluyeron, todos fueron estudios de rehabilitación en memoria o ensayos en rehabilitación cognitiva con un componente de memoria específica que incluyó una intervención de memoria. Estos ensayos, eran en su mayoría de calidad pobre y no se adherían a las Normas Consolidadas de Reporte de Ensayos (das Nair, Martin, & Lincoln, 2016; Moher et al., 2012).

Los estudios constaron de muestras de tamaño modesto, y se utilizaron las evaluaciones y los resultados del nivel de deterioro para determinar la efectividad de la intervención. Una de las limitaciones es que en seis protocolos sólo pudieron obtener información sobre la intención de tratar a los pacientes (Carr, das Nair, Schwartz, & Lincoln, 2014; das Nair, Ferguson, Stark, & Lincoln, 2012; Solari et al., 2004; Stuifbergen et al., 2012), por lo que no fue posible completar un análisis de sensibilidad de la

intención a tratar en rehabilitación de memoria para personas con EM; sin embargo, sí lograron hacer este análisis en los estudios considerados de bajo riesgo de sesgo de todos los estudios incluidos. La interpretación que hicieron sugiere que, si bien la calidad de los ensayos no afectó a la mayoría de los resultados, se observaron algunas diferencias en los resultados de la memoria (tanto inmediata como a corto plazo) y de la calidad de vida (inmediata), aunque los estudios de mayor sesgo inflaban las estimaciones globales de tamaño del efecto para estos resultados, y la prueba del efecto global pasó de ser estadísticamente significativa a no significativa cuando se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo. Esto sugiere que estudios con pobre rigor metodológico pudieron influir positivamente en los resultados. Sólo un estudio tenía un tamaño de muestra grande y dispone de datos suficientes para completar un análisis de subgrupos (Lincoln et al., 2002). Por lo tanto, sugieren hacer un metanálisis de subgrupos sobre la base del tipo de EM y que se complemente con una actualización de futuras revisiones o cuando estén disponibles más datos de estudios realizados.

Siete estudios individuales informaron de resultados positivos en las evaluaciones de memoria de los grupos de rehabilitación de memoria (Chiaravalloti et al., 2005; Gich et al., 2015; Hildebrandt et al., 2007; Mendozzi et al., 1998; Pusswald, Mildner, Zebenholzer, Auff, E., & Lehrner, 2014; Stuifbergen et al., 2012; Tesar, Bandion, & Baumhackl, 2005). Sin embargo, refieren que estos resultados deben ser interpretados en el contexto de las limitaciones metodológicas y las medidas utilizadas para evaluar la eficacia, dado que hubo problemas metodológicos que pudieron influenciar el resultado. De hecho, los autores remarcan que la mayor parte de los estudios que reportaron un resultado positivo de memoria para los grupos de intervención también fueron calificados como de riesgo alto o de sesgo incierto. Dos de los estudios bien diseñados con muestras de mayor tamaño no encontraron pruebas de eficacia de la rehabilitación cognitiva en las personas con EM (Lincoln et al., 2002; Solari et al., 2004). De hecho, en un estudio de Lincoln (2002), se encontró que el grupo de intervención se comportó peor que el grupo control en el EADL (escala de actividad de vida diaria en inglés), y no descartan que pueda deberse a acontecimientos fortuitos resultantes de la asignación al azar desigual. También se hace la observación de que no pudieron controlar por la variable de escala de vida diaria debido a que no todos tenían las puntuaciones disponibles. Por último, algunos encontraron efectos significativos a favor del tratamiento relacionado con el estado de ánimo (Chiaravalloti et al., 2013; das Nair et al., 2012; Jønsson, Korfitzen, Heltberg, Ravnborg, & Byskov-Ottosen, 1993) y de calidad de vida (Chiaravalloti et al., 2013; Solari et al., 2004).

El resultado de la revisión indica que hay algunas pruebas que demuestran la eficacia de la rehabilitación de la memoria en las pruebas objetivas o medidas calificadas por un

observador de la memoria. Sin embargo, esto tiene que ser visto en relación con la calidad de las pruebas y la selección de éstas. Otro factor importante que se observó fue que la falta de validez ecológica (cuando una prueba no se desempeña adecuadamente para evidenciar alguna alteración en la vida diaria) de estas pruebas fue cuestionable. Los resultados también sugieren que los grupos tratados tuvieron las mejores calificaciones de calidad de vida inmediatamente después de la intervención, pero no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo. Otro de los resultados que arrojó la revisión, es que existen datos suficientes para apoyar o refutar la eficacia de la rehabilitación de la memoria, haciendo una adecuada selección de las pruebas; por último, se remarca la importancia de la calidad de la aplicación de la prueba por encima de la calificación de ésta. Cabe destacar que los resultados no son permanentes, ya que con el paso del tiempo el beneficio de quienes lo obtienen, se va perdiendo.

Tabla 4. Estudios en pacientes con Esclerosis Múltiple sobre rehabilitación cognitiva.

AUTOR Y AÑO	MÉTODO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	PRUEBAS	RESULTADOS Y SESGOS
Carr 2014	Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego (ordenador de secuencia aleatoria)	n = 48 (E: 24, C: 24) Media de edad: E: 55.8, C: 52.9 Media años de educación: E: 15.7, C: 13.5	Grupal, 10 sesiones (1.5 hrs.) de compensación y restitución, educación en memoria, estrategias para atención focal, estrategias para memoria interna y uso de ayudas externas.	EMQ, MSIS-29, GHQ-28.	Se realizó un análisis de intención a tratar, y no hubo diferencias significativas entre grupos a 4 u 8 meses en EMQ, MSIS-29, El grupo experimental puntuó mejor que el grupo control en GHQ-28; se presentó el sesgo de pérdida de datos y se utilizó la media de los cuestionarios para suplir los datos faltantes.
Chiaravallotti 2005	Ensayo clínico aleatorizado (impar-par). Participantes cegados al tratamiento.	n = 29; Aleatorizados (E:15, C:14) Terminaron (E:14, C:14) Edad: 45 a 46 años), Educación: 14-15 años. Grupos comparable en todo menos en duración de la enfermedad.	Grupal, 8 sesiones (45 min cada sesión 2/semana) E: SMT (imagen e historia) C: (lectura de historias y recuerdo sin SMT)	SMT, HVLT-R, STAI, BDI Y MFQ	No se utilizó el análisis de intención a tratar. No hubo diferencias en los grupos y tiempo en HVLT-R, STAI, BDI, y si en MFQ (E>C); en un análisis de subgrupos hubo diferencias significativas en la habilidad para aprender (HVL-R), seguido del grupo moderado –severo (E>C).
Chiaravallotti 2013	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	n = 86 (E:41, C: 45) Grupos similares en características sociodemográficas y de la enfermedad, en terapia para modificar la enfermedad, pre-tratamiento cognitivo y sintomatología emocional.	mSMT, 10 sesiones por 5 semanas (2 veces por semana), sesiones de 45 minutos a 1 hora, centrado en las imágenes y contexto 2 sesiones de aplicar mSMT para escenarios de la vida real.	mSMT, CVLT, RBMT, FAMS, FrSBe	No utilizó análisis con intención a tratar. El seguimiento inmediato: El grupo experimental mostró un aprendizaje mayor en CVLT, así como una mejoría significativa desde el inicio hasta el seguimiento. Las diferencias significativas (E>C) en la historia RBMT, la satisfacción general de FAMS, FrSBe. A largo plazo de seguimiento: disminución de la pendiente de aprendizaje CVLT de inmediato a 6 meses de seguimiento. Diferencia significativa (E>C) sobre satisfacción general de FAMS.
das Nair 2012	ECA, simple ciego, la aleatorización fue en un sitio independiente de las instalaciones, generado por un ordenador secuencia de números aleatorios	n = 39 con EM Aleatorizados (A: 17, B: 12 C: 10) Edad media: 47.2 años. Años de educación: 14.1 años	Grupos: A: Restitución- estrategias de codificación y recuperación, reentrenamiento de atención. B: Compensación- Ayudas externa para la memoria. C: Placebo Atención- Técnicas de relajación. 10 sesiones semanales, de 90 minutos cada una.	RBMT-E EMQ, EMAQ, GHQ, MATBD, EADL, IMAQ	Análisis por intención de tratar. No hubo diferencias significativas entre los grupos en RBMT – E, EMQ, EMAQ, GHQ, MATBD, y EADL; diferencias significativas en IMAQ entre los grupos; efecto principal significativo en RBMT – E y MATBD a lo largo del tiempo, pero en los tres grupos. En general se consideró un estudio de bajo riesgo en la aleatorización, asignación de tratamiento, cegamiento.

Gich 2015	Estudio piloto, controlado, ciego simple, aleatorizado	n = 43 (analizados 41), EMRR y EMSP E: 22 (21 analizados), C: 21 (20 analizados)	El grupo experimental recibió 2 sesiones de 75 minutos por semana durante 6 meses, incluido escritura (crucigramas, sopa de letras), Manipulativas (origami, juegos espaciales) y tareas computarizadas (juegos de memoria de trabajo, registro y juegos de razonamiento), además, los participantes completaron 5 minutos de actividades cognitivas diarias, el grupo control no recibió tratamiento en casa.	BRBNT	BRBNT: Diferencias significativas a favor del grupo experimental en la tarea 10/36 y la generación de palabras de lista espacial. No se observaron diferencias significativas en la lista de aprendizaje de palabras (tarea de recuerdo selectivo): (estas se utilizan en el análisis del meta-análisis). Dentro de los sesgos se identificó pérdida de la muestra.
Hancock 2015	Estudio controlado con placebo ciego simple, estratificado en bloque y aleatorizado	n= 40 (n= 30 analizados) Edad media: 48.8 años. Y media de años de educación: 15.45	En un programa de entrenamiento: se completó un programa de entrenamiento cognitivo computarizado dirigido específicamente para mejorar la velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo, 30 minutos, 6 días por semana por 6 semanas. Grupo control: completó otro programa casi idéntico, pero no estaba diseñado para mejorar la velocidad de procesamiento o memoria de trabajo. Emplea las mismas tareas, pero no aumentó en dificultades con el fin de desafiar a los participantes, los mismos intervalos de tiempo y la duración como grupo.	AVLT, BDI – FS, MSIS, MSQOL	Completadas las 6 semanas de terminar el entrenamiento no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en: AVLT, BDI-FS, MSIS, MSQOL. En este estudio se consideró un alto riesgo la manera de realizar la aleatorización.
Hanssen 2015	Estudio con un diseño controlado, aleatorizado prospectivo	n= 120 E: 60 C: 60 Centro de rehabilitación multidisciplinaria en pacientes.	Rehabilitación cognitiva en pacientes: En todos los pacientes se obtuvo una línea base en las pruebas neuropsicológicas, al grupo control no se les ofreció retroalimentación. Al grupo control si se le ofreció retroalimentación, que se utilizó para crear plan individualizado de sesiones individuales y grupales, centrado en objetivos, psicoeducación y estrategias de aprendizaje, al grupo	MSIS -29	No hubo resultados de memoria. MSIS-29, efecto significativo de grupo a los 7 meses de seguimiento (experimental menos afectados que el control). Se consideró de alto riesgo el cegamiento de la asignación del tratamiento por la naturaleza de la intervención.

			experimental tuvo 6 sesiones telefónicas cada dos semanas, centrada en los objetivos.		
Hildebrandt 2007	Asignación alternada. Los participantes fueron informados de la intervención y evaluación y evaluador ciego.	n= 42 EMRR aleatorizados: E: 17 C: 25 Media de la edad: E: 42 años; C: 36.5 años	E: Las tareas de rehabilitación de la memoria y memoria de trabajo. 30 minutos al día, 5 días a la semana por 6 semanas. C: Evaluación solamente	CVLT, DBI; SF-12, EDSS	Se usó análisis por intención a tratar No hubo cambios significativos de CVLT- recuerdo inmediato libre y recuerdo con claves y a largo recuerdo diferido y con claves. Diferencias significativas en CVLT a largo recuerdo diferido libre y no hubo diferencias significativas en BDI; SF-12. Se encontró riesgo alto en la forma de aleatorizar.
Jonsson 1993	Asignación al azar, sobre cerrado	n= 20 (E: 20; C: 20), pacientes hospitalizados (16+16 completados). Edad media: 44.5 años (DS: 8.3) Educación: 11.5 años (DS: 2.5) Género: 19 F, 21 M Grupos comparables en todas las variables menos en memoria visuoespacial y percepción visual (mayor en el grupo E), Alteraciones cognitivas leves – moderadas.	Tratamiento individual. 1-1.5 h, 3 veces por semana; media de total de horas: 17.7 (5.1). E: compensación (ayudas de memoria externa e internas), sustitución, entrenamiento directo (rompecabezas, etc.). Más neuropsicoterapia. C: Placebo atención: discusión y juegos.	BDI	No se utilizó análisis con intención a tratar. Seguimiento 1: E > C en la percepción visual (pero podría ser debido a la regresión hacia los efectos medios y techo) y el BDI Seguimiento 2: E>C en la memoria visuoespacial y el BDI (El grupo C se hizo más deprimido). En la descripción el estudio deja algunas características poco claras.
Lincoln 2002	Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, la aleatorización se hizo de manera independiente por teléfono, generando los números un ordenador.	n= 240 aleatorizados (A: 82; B: 79; C: 79) Completaron (A:77; B: 71; C: 73) Mediana de la edad: 40 a 43 años) Años de educación (16 años) Grupos comparables en línea base de las variables.	Tratamiento individual. A: Sólo evaluación de la línea base (referencia) sin retroalimentación. B: evaluación cognitiva detallada con retroalimentación. C: Evaluación cognitiva detallada más ayudas para la memoria interna y externa.	QoL	Se utilizó con intención a tratar. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en ninguna medida en el seguimiento 1 o 2 para los datos del paciente y relativas, excepto la calidad de vida (preguntas 53 y 54 de la MSQOL – 54) en el seguimiento 2.

Mendozzi 1998	Ensayo clínico cuasi aleatorizado, simple ciego	n= 30 asignados al azar a los grupos, n= 30 agrupados por edad, género y educación	Tratamiento computarizado. A: Rehabilitación cognitiva específica. B: Rehabilitación cognitiva no específica. C: Grupo control. 15 sesiones bisemanales, 45 minutos.	Ausencia de datos.	No se utilizó un análisis por intención a tratar. El grupo específico mejoró en 7 medidas de resultado, no específico en una medición. Este estudio está clasificado como de alto riesgo en cuanto a la aleatorización, no es clara la asignación del tratamiento, hay ausencia de datos.
Pusswald 2014	Asignación alterna	n= 40 (Intervención 20, Control 20) ambos grupos son comparables en características clínicas y sociodemográficas)	Entrenamiento funcional cognitivo, entrenamiento en casa por computadora de atención dividida, se llevó a cabo 3 veces a la semana, durante 30 minutos por 5 semanas, junto con sesiones semanales de 90 minutos en grupos centrados en técnicas de rehabilitación cognitiva y aproximación e incluyendo la memoria. El grupo control no recibe ningún entrenamiento específico.		Hay un efecto significativo dentro de los grupos en la memoria objetiva para el grupo de intervención cuando se compara antes del entrenamiento y después del mismo. Este estudio es calificado como de alto riesgo la aleatorización, al cegamiento, a la asignación del tratamiento, no menciona los datos de manera completa.
Solari 2004	Aleatorización independiente; generado por ordenador, por horario; doble ciego.	n= 82 Aleatorizado: E: 42; C: 40 Analizados: E: 40; C: 37. Edad: 46.2 años (DS: 9.2); C: 41.2 años (SD: 10.6). Educación: E: 21 C: 20 alta escolaridad +	Tratamiento individual, 45 minutos, 2 veces a la semana, 8 semanas, programas computarizados. E: entrenamiento de memoria y atención. C: visuopercepción y coordinación visomotora.		Se realizó análisis con intención a tratar. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las medidas de seguimiento de 1 o 2, cuando se hicieron ajustes de Bonferroni.
Stuifbergen 2012	Ensayo controlado aleatorizado, simple ciego.	n= 61 (Intervención: 34, Control: 27), Rango de edad de 24 a 60 años, media: 47.95. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de 1 a 29 años, con una media: 12.2	Grupo base; MAPSS-MS (memoria atención, y habilidades para resolver problemas para las personas con EM), 8 semanas, 2 horas sesiones de grupo de 2 horas se centraron en la construcción de eficacia para el uso de estrategias de compensación, y el uso de un programa de formación asistida por ordenador. Se practicó el programa de computadora en casa.	CVLT, ADL	Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en CVLT total (tamaño del efecto medio) y la sub-escala de estrategia de los cuestionarios de memoria multifactorial (gran tamaño del efecto), E>C ambos grupos mejoraron con el tiempo en las pruebas neuropsicológicas, ADL, y el uso de estrategias compensatorias.
Tesar 2005	Muestreo aleatorio simple con la asignación independiente	n= 19 (E: 10; C: 9) Déficits cognitivos leves a moderados.	Grupo tratamiento. E: 12 sesiones de 1- hora en 4 semanas; programa de entrenamiento neuropsicológico; entrenamiento	CKV HAWIE - R	Se utilizó el análisis por intención a tratar. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos que sólo se refleja en CKV y HAWIE - R (pero la práctica

		Grupos comparables en las variables de la línea base	funcional dirigido por ordenador basado en ayuda a la memoria interna y externa. C: solo rehabilitación.		no hay efectos que utilizan formas paralelas, no hay otras diferencias significativas en otras medidas. En base a la retroalimentación de la entrevista, los autores concluyen la efectividad del tratamiento.
--	--	------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nota: E (Experimental), C (Control); ECA (Ensayo clínico aleatorizado), SMT (Técnica de memoria histórica), mSMT (Técnica de memoria histórica modificada), H VLT – R: Test revisado de aprendizaje de palabras Hopkins; STAI (Inventario de estado y rasgo de ansiedad); BDI (Inventario de depresión de Beck; MFQ (Cuestionario de funcionamiento de la memoria), EMQ (Cuestionario de memoria diaria), MSIS-29 (Escala de impacto de esclerosis múltiple), GHQ-28 (Cuestionario General de Salud), CVLT (Tarea de aprendizaje verbal California), RBMT (Test de memoria y conducta Rivermead), RBMT-E (Test de memoria y conducta Rivermead- Extendido), FAMS (Evaluación funcional de esclerosis múltiple), FrSBe (Escala de conducta del sistema Frontal), EMAQ (cuestionario de ayudas de memoria externo), MATBD (ajuste mental de daño cerebral), EADL (Actividades de la vida diaria extendido), IMAQ (cuestionario de ayudas de memoria interna), BRBNT (Batería breve repetible de pruebas neuropsicológicas), EMSP (esclerosis múltiple secundariamente progresiva), AVLT (test de aprendizaje audio verbal), BDI- FS (Inventario de depresión de Beck- tamizaje rápido), MSQOL (Calidad de vida en la esclerosis múltiple), SF-12 (12 ítems forma corta de entrevista para la salud). EDSS (Escala ampliada del estado de discapacidad), CKV (procedimiento de clasificación de tarjetas por ordenador), HAWIE-R (Test de inteligencia Wechsler Hamburgo - Revisado).

3.3.2. Tratamiento farmacológico para la cognición.

Se han empleado diferentes medicamentos con la intención de frenar o mejorar el desempeño continuo en pacientes con EM, entre los que podemos mencionar el Metilfenidato, L anfetamina, Rivastigmina, Donepezilo, Modafinilo, Ginkgo biloba, Pemolina y 4-AP.

En una revisión sistemática realizada por He et al., (2013) para conocer los diferentes tratamientos farmacológicos en beneficio de la memoria en pacientes con EM, se identificaron 1207 estudios, de los cuales para el análisis de esta revisión sólo quedaron 7, pues los demás no cumplieron los criterios de selección. Se buscaba que fueran ensayos paralelos, controlados, aleatorios, doble ciego, sobre tratamiento farmacológico versus placebo o uno o más tratamientos farmacológicos en adultos con EM que tenían al menos una deficiencia de memoria leve (a 0,5 desviaciones estándar por debajo de los datos normativos basados en la edad y el sexo en una escala de memoria validada para esa población). No pusieron restricciones con respecto a la dosis, la vía de administración o la frecuencia; sin embargo, sólo se incluyeron los ensayos con una duración de administración de 12 semanas o más (He et al., 2013).

Para llevar a cabo el análisis de los datos recolectados se estableció contacto con los investigadores principales de los estudios incluidos con la finalidad de obtener datos adicionales o confirmación de éstos.

Al analizar los siete ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeron 625 personas, en su mayoría con EM recurrente-remitente, secundaria progresiva y progresiva primaria, en los que se evaluó la eficacia absoluta de donepezilo, ginkgo biloba, memantina y rivastigmina versus placebo para mejorar el rendimiento de la memoria con diversas escalas de evaluación, se hizo la observación de que en ellos existieron heterogeneidades clínicas y metodológicas. Las limitaciones metodológicas más frecuentes fueron: la selección no específica de la muestra dirigida, las variables no pareadas al inicio del estudio o los datos de resultados incompletos (debido al alto sesgo de deserción). Solamente los dos estudios sobre donepezilo tuvieron homogeneidad clínica y metodológica y un riesgo relativamente bajo de sesgo.

En esta revisión no se pudo realizar un metanálisis debido a la variabilidad entre los estudios y al alto sesgo de deserción. En el análisis de subgrupos, la comparación donepezil versus placebo no mostró efectos de tratamiento en ninguna de las siguientes pruebas: el Test Selectivo de Memoria (diferencia de medias (DM) 1,68; intervalo de confianza (IC) del 95% -2,21 a 5,58), puntajes correctos totales en Test de recuerdo espacial 10/36 (MD -0.93; IC del 95%: -3.18 a 1.32), la Prueba de Modalidad de Dígitos del Símbolo (MD -1.27; IC del 95%: -3.15 a 0.61) y la Prueba de Adición Serial Auditiva Estimulada (2 + 3 seg.) (MD 2.23; 95 % IC -1,87 a 6,33). En cuanto a la seguridad, los

principales eventos adversos fueron: diarrea (índice de riesgo (RR) 3,88; IC del 95%: 1,66 a 9,05), náuseas (RR 1,71; IC del 95%: 0,93 a 3,18) y alteraciones en el sueño (RR 2,91; IC del 95%: 1,38 a 6,14). Sin embargo, los resultados en ambos estudios se sometieron a una grave imprecisión resultante de los tamaños de muestra pequeños y el bajo poder de la prueba (inferior al 80%), lo que contribuyó a una calidad moderada de la evidencia. No se atribuyeron eventos adversos graves a los tratamientos en ninguno de los grupos experimentales.

La conclusión a la que llegaron fue que no se encontraron pruebas convincentes que respalden la eficacia del tratamiento farmacológico para el trastorno de la memoria asociado a la EM porque la mayoría de los ECA disponibles tenían una calidad limitada. Los estudios donde el tratamiento farmacológico es eficaz para el trastorno de la memoria en pacientes con EM no mostraron resultados contundentes. Sin embargo, vieron que existe evidencia de calidad moderada de que donepezil (10 mg al día) no fue eficaz para mejorar la memoria en pacientes con EM y con deterioro de la memoria leve, pero que los pacientes tenían una buena tolerabilidad. A pesar de que Ginkgo biloba, memantina y rivastigmina fueron seguros y bien tolerados y no informaron efectos adversos graves, tampoco tuvieron efectos positivos sobre la memoria.

Posterior a esta revisión, Bellman (2017) retoma este aspecto y concluye también que no había pruebas convincentes para apoyar el uso de donepezil, Ginkgo biloba, memantina y rivastigmina como tratamientos sintomáticos eficaces para el trastorno de la memoria en adultos con EM. Se ratifica que había pruebas de calidad moderada de que donepezil a una dosis diaria de 10 mg no fue efectivo para mejorar la memoria en adultos con EM con problemas leves de memoria. El donepezilo fue bien tolerado, y los efectos secundarios de náuseas, diarrea y alteraciones del sueño se reportaron con poca frecuencia. No se informaron efectos secundarios graves de Ginkgo biloba, memantina y rivastigmina y también fueron bien tolerados, igual que en la revisión anterior.

Se consideró que existe una baja calidad metodológica en los estudios y que las intervenciones farmacológicas como donepezil, Ginkgo biloba, memantina y rivastigmina son bien toleradas, pero no son efectivas para tratar el trastorno de la memoria asociado a la EM y, por lo tanto, no deben considerarse para esta indicación. Se requiere investigación adicional en esta área utilizando estudios metodológicos de alta calidad con muestras de mayor tamaño para informar resultados más robustos. Respecto a la 4-AP, éste ha sido un tratamiento utilizado principalmente para mejorar los síntomas ocasionados por la enfermedad en la EM, las evaluaciones se hacen a través de escalas clínicas, y no con un enfoque neuropsicológico, por lo que no hay pruebas de una mejora significativa al aplicar dicho tratamiento.

3.3.2.1. Mecanismo de acción con 4 aminopiridina (4-AP) en el SNC.

En el SNC la vaina de mielina actúa como un aislante en los axones, que provee una alta resistencia y baja capacitancia, ésto último genera una mayor velocidad de conducción. La evidencia clínica sugiere que los déficits de conducción causados por la desmielinización y daño axonal contribuyen a las alteraciones neurológicas que se manifiestan en los pacientes con EM incluyendo las alteraciones de la marcha, la espasticidad y la disfunción cognitiva.

Mientras que los canales de potasio son los responsables de la repolarización rápida en los nervios no mielinizados, la baja capacitancia eléctrica de la vaina de mielina hace que la activación de las corrientes de potasio usualmente no se requiera para repolarizar la membrana de los axones. En estas fibras nerviosas mielinizadas, la repolarización ocurre rápidamente una vez que los canales de sodio se inactivan.

La 4-AP es un bloqueador de los canales de potasio dependientes del voltaje permite que la neurona permanezca más tiempo despolarizada.

Se han realizado estudios in vitro y se ha demostrado que la 4-AP puede mejorar la conducción de potenciales de acción en las fibras nerviosas desmielinizadas y con ello aumentar la liberación de neurotransmisores en las sinapsis y en la unión neuromuscular (Hayes, 2004). La 4-AP es soluble en grasa y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Bever Jr & Judge, 2009). En tanto, la 4-AP se ha utilizado en una serie de estudios de tratamiento relacionados con la EM y es el foco de este estudio.

3.3.2.2. Estudios con la 4-AP.

Jensen, Ravnborg & Stenager (Jensen, Ravnborg, Dalgas, & Stenager, 2014a) realizaron una revisión sistemática de la 4-AP para tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Ellos identificaron 18 estudios que revelan mecanismos básicos y efectos secundarios de la 4-AP; 14 estudios clínicos evalúan el efecto de la liberación inmediata y 4 estudios evalúan el efecto de la liberación prolongada. Los estudios muestran eficacia clínicamente significativa en el tratamiento sintomático de los pacientes con EM. Los efectos se observaron principalmente en la velocidad de la marcha y la fuerza muscular de las extremidades inferiores.

Los primeros estudios experimentales realizados proporcionan información sobre los mecanismos de la 4-AP, se describe el mecanismo de cómo puede mejorar la conducción de impulsos a través de una lesión desmielinizada prolongando y ampliando el potencial de acción (Jensen, & Shi, 2003). Esto podría superar en algunos casos el bloqueo de la conducción como resultado de la desmielinización. La 4-AP pudiera tener su efecto principal en el sistema nervioso central debido a que puede atravesar la barrera hematoencefálica (Bever Jr & Judge, 2009).

El equipo que realiza esta revisión (Jensen, Ravnborg, Mamoei, Dalgas, & Stenager, 2014) refiere que la 4-AP tiene un efecto sobre la cognición, así como sobre la velocidad al caminar, el equilibrio y la coordinación, y hay una mejora en el desempeño en la SDMT.

En la Tabla 5 se describen las propiedades farmacocinéticas de la 4-AP y en la Tabla 6 se muestran los estudios que se han realizado con la 4-AP en los que se ha evaluado la cognición como parte del estudio.

Tabla 5. Las propiedades farmacocinéticas de la 4-AP (Egerberg, 2012).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA 4 – AP					
	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	Promedio
Tmax (horas)	3.88	3.92	3.36	3.57	3.75
Cmax (ng/mL)	13.13	25.23	37	49.23	12.31 - 13.13
AUCs (ng/mL/h)	122.1	252.2	394.4	511.3	122.1 - 131.5
Metabolismo	90% de la dosis administrada se excreta por la orina, una pequeña proporción se metaboliza en el hígado vía citocromo P 450 2E1				
Distribución	Unión a proteínas 1 – 3 %. Volumen de distribución 2.6 L/Kg				
Eliminación	T ½ 5.13 a 6.4 h, en falla renal leve 7.4 h, moderada 8.1h y severa 14.3 h.				
Interacciones	Dado que casi no se metaboliza y se excreta renalmente, no hay interacciones farmacológicas significativas, ni se ha reportado en ensayos clínicos. Sólo el hecho de incrementar el riesgo de crisis convulsivas deberá manejarse con cuidado con otros fármacos que también disminuyan el umbral ictal.				

Tabla 6. Estudios de la 4 aminopiridina en pacientes con esclerosis múltiple en los que se ha evaluado la cognición.

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	INTERVENCIÓN	TAMAÑO DE LA MUESTRA	TIPO DE EM / EDSS	PRUEBAS	RESULTADOS
Smits et al. (1994)	Ensayo clínico aleatorizado cruzado	4 – AP arriba de 10 mg 4 veces al día o placebo	20	EMRR, EMP 2.5/8	SRT, PASAT, SMDT, WLG, VMT	No se encontraron cambios significativos.
Rossini et al. (2001)	Ensayo clínico aleatorizado	4 – AP arriba de 8 mg 4 veces al día o placebo	62	EMPP y EMSP 4 – 7.5	EDSS, FSS, VEP, SSEP, evaluación neuropsicológica	Ligero efecto positivo sobre la fatiga en individuos con concentraciones séricas elevadas
Romani et al. (2004)	Diseño de grupo paralelo	4 – AP 8 mg tres veces al día o fluoxetina 20 mg + 0 + 0	60 (40 pacientes con EM que fueron aleatorizados ya sea a 4 – AP o FLX y 20 controles no recibieron tratamiento)	EMRR 3.1-3.3 DS 2.3 – 2.5	FSS, FIS, HDRS, BDI, batería neuropsicológica, Fatiga, MVC	Mejora la fatiga tanto en el tratamiento de los brazos, mejoran en depresión en ambos grupos de tratamiento, y más evidente en el grupo de FLX y mejora la fuerza del brazo en el grupo de la 4 – AP.
Ruck et al. (2014)	Estudio de cohorte, estudio abierto observacional		52 pacientes	EMRR 4 - 7	Evaluación cognitiva (PASAT), Prueba de los 25 pasos	La 4 – AP mostró un efecto positivo en motricidad y en la evaluación cognitiva

Nota: EMRR (esclerosis múltiple remitente recurrente), EMSP (esclerosis múltiple secundariamente progresiva), BDI (Inventario de Depresión de Beck), EDSS (escala de estado de discapacidad extendido), SRT (Test selectivo de memoria), PASAT (Test de adiciones serial auditivo rítmico), SMDT (Test de símbolo y dígito modalidades), WLG (Generación de lista de palabras), VMT (Test de memoria verbal), FSS (Escala de severidad de fatiga), VEP (Potenciales visuales evocados), SSEP (Potenciales evocados somato-sensoriales), FLX (fluoxetina), HDRS (Escala de depresión de Hamilton), FIS (escala de impacto de la fatiga), MVC (contracción voluntaria máxima),

Smits et al (1994) realizaron un ensayo en donde examinó el efecto de la 4-AP sobre la función cognitiva en 20 sujetos con dosis de hasta 40 mg / día. Los resultados incluyeron 10/36 test de memoria espacial, PASAT, SDMT, WLG y VMT. No encontraron cambios significativos, pero sí hay una tendencia hacia la mejora en el 10/36 y en el PASAT (Smits et al., 1994).

Posterior al estudio antes mencionado (Rossini et al., 2001) llevaron a cabo un estudio donde se encontró que la aminopiridina puede ser útil en el tratamiento sintomático de la fatiga asociada a la esclerosis múltiple, pero no se presentó mejora significativa a la hora de comparar por grupo de intervención como un total con el grupo placebo. Aunque el mecanismo subyacente del efecto beneficioso sobre la fatiga sigue siendo poco claro, se ha propuesto que las aminopiridinas pueden ayudar a mejorar la conducción en vías centrales de mielina, lo que implica mecanismos tanto a nivel axonal como sináptico. El objetivo de dicho estudio fue determinar si la 4-AP disminuía la fatiga en la esclerosis múltiple progresiva. El efecto de la 4-AP sobre otros parámetros neurofisiológicos y neuropsicológicos también se consideró. El estudio se llevó a cabo con 54 pacientes con esclerosis múltiple progresiva. Todos los pacientes recibieron tratamiento con placebo y 32 mg por día de 4-AP en diferentes tiempos, cada uno por 6 meses. La medida principal de resultado fue la Escala de Severidad de la Fatiga. También se llevaron a cabo medidas secundarias de EDSS, funciones cognitivas y parámetros neurofisiológicos. Cuarenta y nueve pacientes (91%) completaron el estudio, encontrándose cambios en las puntuaciones de fatiga, EDSS y en el estudio las funciones cognitivas, pero no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con 4-AP y el placebo. Sin embargo, cuando los pacientes tratados con 4-AP fueron divididos en dos grupos según el nivel sérico de 4-AP, un efecto significativo sobre la fatiga en comparación con placebo se observó en el 'alto nivel' (> 30 ng / ml) grupo ($P = 0,05$). La sincronización de los potenciales evocados motores mejoró con la toma de 4-AP con respecto a placebo y se correlacionó positivamente con la reducción de la fatiga. Se encontró mejora en los pacientes, pero no de una manera significativa.

En México, el medicamento ha sido empleado por Grijalva et al., quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado en el cual demostraron su eficacia en pacientes con lesión medular, y éste efecto perduró, pues lo que era ganado no se perdía con el paso del tiempo (Grijalva et al., 2003).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por años se ha afirmado la presencia de déficit cognitivo (DC) en los pacientes con EM (Schulz et al., 2006). La frecuencia de estas alteraciones varía del 43% al 72% de pacientes, al inicio de la enfermedad, dependiendo de la localización de las lesiones (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). El DC va asociado a la evolución clínica de la enfermedad; ya que se ha reportado que en la forma clínica remitente recurrente (RR) hay un menor deterioro que en las formas progresivas, debido al menor daño del tejido neural (Barco et al., 2008).

Para llevar a cabo un buen funcionamiento de los procesos cognitivos se requiere que los axones que forman las vías de conexión se encuentren en buen estado (mielinizados). Sólo algunos aspectos cognitivos se deterioran en la EM, debido a la desmielinización y a la muerte neuronal propias del proceso inflamatorio y del curso de la enfermedad; estas son: la atención, el aprendizaje, las habilidades visuo-espaciales, la memoria, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas, ocasionando discapacidad importante (Engel, Greim & Zettl, 2007).

Esta DC aunada a la discapacidad motora, afecta de manera importante el estilo y calidad de vida de estos pacientes, desde las cosas rutinarias, las actividades sociales, laborales e incluso sus relaciones personales y afectivas (incluyendo la sexualidad) (Arnett & Forn, 2007). Es por ello que se hace necesaria la búsqueda de un tratamiento efectivo que tenga la capacidad de mejorar su calidad de vida.

Como la 4-AP ha demostrado que mejora la conducción del estímulo nervioso a través de los axones desmielinizados y refuerza las sinapsis, es esperable que tenga un efecto positivo también sobre los procesos cognitivos, por lo que al no existir un tratamiento eficaz para el manejo del DC, es necesario identificar alternativas terapéuticas que lo mejoren, a través de un estudio clínico de eficacia que pueda demostrar un efecto, tanto en la cognición como en la calidad de vida de estos pacientes. Sólo en uno de los estudios que se mencionan anteriormente, la cognición fue el objetivo primario; en los demás fue un objetivo secundario, por lo que la exploración neuropsicológica pasó a segundo plano, dando como resultado una evaluación de los procesos cognitivos incompleta. Las pruebas seleccionadas en estos estudios no han sido las más apropiadas. Las dos baterías más utilizadas en los ensayos clínicos en pacientes con EM son: BNS-EM, donde sólo se demostró una tendencia a la mejoría; y la MSFC, cuya única subprueba que evalúa cognición es el PASAT, siendo ésta una evaluación incompleta, ya que sólo puede obtenerse información sobre la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información y habilidad para resolver operaciones aritméticas sencillas.

4.1. Pregunta de investigación

¿El tratamiento con dosis moderadas de 4-AP produce mejoría del desempeño cognitivo (atención, memoria verbal y espacial, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas) de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente comparado con placebo?

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivos primarios

- Evaluar y comparar el tratamiento con dosis moderadas de 4-AP o placebo sobre el desempeño cognitivo (atención, memoria verbal y visual, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas) de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

5.2. Objetivos secundarios

- Conocer el tipo y la frecuencia de alteraciones cognitivas en una población con EM RR.
- Conocer que pruebas neuropsicológicas son más sensibles para detectar alteraciones en los procesos neuropsicológicas en pacientes con EM.

6. HIPÓTESIS

- El tratamiento con dosis moderadas de 4-AP producirá mejoría en dos o más procesos cognitivos (atención, memoria verbal y espacial, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas) de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente comparado con placebo.

7. MÉTODO

7.1. Diseño del estudio

Ensayo Clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, prospectivo, experimental, longitudinal y no probabilístico.

7.2. Población

- 1) Universo de trabajo. Pacientes con EM RR.
- 2) Muestra: Pacientes con EM RR, en control por la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, captados de marzo a mayo de 2015.
- 3) Tamaño de la muestra: El presente trabajo se considera un estudio piloto, debido a que no existe en la literatura información sobre el aspecto cognitivo que permita estimar un tamaño de muestra confiable (debido a que en los estudios antes mencionados no hay

evidencia contundente de la mejora cognitiva; por otro lado, éste es el primer estudio en población mexicana). Por otro lado, las dosis señaladas en el artículo de referencia son de 32 mg al día, lo que equivale al 60% de la dosis programada para el presente estudio. Por lo anterior, y con fines de la realización de tesis de los alumnos involucrados, se propone el cálculo del tamaño de muestra al finalizar el trabajo propuesto, con el objetivo de desarrollar posteriormente el ensayo bajo la dirección de la investigadora responsable.

7.3. Selección de la muestra

Se obtuvo una muestra de 20 pacientes, aunque como es un primer abordaje en nuestra población, el estudio también podrá servir para un futuro estudio con muestras más significativas. Se tendrán 10 pacientes en el grupo placebo y 10 pacientes con tratamiento con 4-AP.

7.4. Criterios de selección

7.4.1. Criterios de inclusión

- i. Pacientes de cualquier género
- ii. Edad entre 20 y 65 años
- iii. Diagnóstico de EM establecido por criterios de McDonald (2010), (Polman et al., 2011).
- iv. En seguimiento por la clínica de Enfermedades desmielinizantes del HE CMNSXXI por al menos 6 meses
- v. Variedad Remitente Recurrente
- vi. EDSS entre 3 y 6
- vii. Que se encuentren en tratamiento inmunomodulador de primera línea (Interferones o acetato de glatirámero)
 - i. Los pacientes como terapia de base solo tendrían su tratamiento inmunomodulador, ya sea interferones en sus diferentes presentaciones (6 millones, 8 millones y 12 millones) o acetato de glatirámero. En lo posible no deberán tener indicado ningún otro fármaco para los síntomas, que pudiera interferir con los resultados del estudio.
- viii. Enfermedad estable, no más de un brote por año.

7.4.2. Criterios de no inclusión

- i. Historia de convulsiones o EEG con actividad epileptiforme definida como anormal por presencia de puntas y/o ondas agudas; síncope inexplicable, arritmia cardíaca

descontrolada o infarto al miocardio en los últimos 2 años; diabetes insulino dependiente; hepatopatías en los últimos 6 meses con TGO, TGP o bilirrubinas totales más de 2 veces los límites superiores normales; datos de nefropatía, con incremento de creatinina a más de 2 veces los límites normales superiores.

- ii. Alergia conocida a medicamentos que contengan piridina.
- iii. Historia de neoplasias malignas durante los últimos 5 años o de otros padecimientos infecciosos, neurológicos, degenerativos o psiquiátricos, que pudieran empeorar la capacidad del paciente para completar el protocolo u otorgar el consentimiento informado.
- iv. Historia de ideas suicidas u otras anormalidades psiquiátricas las cuales pueden interferir con la conducción del estudio.
- v. Mujeres embarazadas o en período de lactación.
- vi. Presión sistólica sostenida mayor de 150 mm Hg o menor de 70 mm Hg; una presión diastólica sostenida mayor de 110 mm Hg o menor de 50 mm Hg o pulso en reposo mayor de 110 o menor de 45 latidos por minuto.
- vii. Haber recibido cualquier otra droga en investigación durante los últimos 30 días antes de la consulta tamiz.
- viii. Historia de abuso de alcohol o drogas.
- ix. Tratamiento actual con un compuesto anti-espástico y que no puede mantener una dosificación diaria estable.
- x. Que haya recibido cualquier droga con una toxicidad orgánica mayor significativa dentro de los 3 últimos meses antes de la visita de tamiz.
- xi. Neuropatía periférica.
- xii. En tratamiento con córtico-esteroides.

7.4.3. Criterios de exclusión o de eliminación

- i. Pacientes que presenten reacciones adversas clasificadas como graves en el protocolo de evaluación de reacciones adversas (alergia a la 4-AP o crisis convulsivas)
- ii. Cuando el paciente así lo solicite.

7.5. Variables

7.5.1. Variables independientes

Administración de 4-AP y placebo

7.5.2. Variables dependientes

Deterioro cognitivo (atención, memoria verbal y espacial, velocidad del procesamiento de la información y funciones ejecutivas).

7.6. Definiciones conceptuales y operacionales

Esclerosis Múltiple: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por remisiones y recaídas de déficit neurológico, con posterior progresión. Todo esto secundario a un proceso inflamatorio, desmielinizante y neurodegenerativo.

Desempeño cognitivo:

Atención: Es un proceso central para comprender cómo el organismo selecciona aquella información que es relevante (Macías-Islas et al., 2015). Sohlberg y Mateer proponen una taxonomía y diferencian cinco componentes de la atención: *atención focal*, *atención selectiva*, *atención sostenida*, *atención alternante* y *atención dividida* (Sohlberg & Mateer, 1987). Es la direccionalidad y selectividad sobre la que se organizan los procesos mentales (Luria, 1984).

Definición operacional: Para efecto de este ensayo clínico la atención sostenida y concentración será evaluada a través de la prueba de Rao en el test de dígitos símbolo. Se le presenta al paciente una serie de símbolos y cada uno de ellos tiene un número; el paciente debe decir (en forma oral) el número que le corresponde a cada símbolo. Debe decirlos de modo consecutivo, no debe saltarse las casillas y el examinador le debe decir cuando iniciar y cuando parar. Su puntuación depende de cuantas respuestas diga de manera correcta en 90 segundos.

Memoria: Es la conservación de la información transmitida por una señal después de haberse suspendido la acción de dicha señal (Sokolov, 1970).

Atkinson y Shiffrin (1968) consideran que la información se almacena en sitios físicos del cerebro y consta de 3 tipos de memoria: 1) Memoria sensorial (MS), donde la información atraviesa nuestros sentidos para llegar a esa memoria, es de corta duración y se asegura que la auditiva es más duradera que la visual; 2) Memoria de corto plazo (MCP), recibe la información desde la anterior en la que, en menos de un segundo, esa información desaparece o se transfiere a la MCP, donde puede permanecer alrededor de 20 segundos; si no desaparece en esta etapa, se transfiere a la memoria a largo plazo (MLP), donde puede permanecer toda la vida. Su amplitud

tiene que ver con la atención: a mayor concentración, menos olvido; la capacidad de la MCP es reducida, y 3) Memoria de largo plazo (MLP), puede considerarse el depósito de información que se ha almacenado. La memoria de corto plazo tiene una capacidad limitada de material activado, mientras que la memoria de largo plazo contiene gran cantidad de material codificado. Para los autores, todo lo que se aprende pasa por la MCP y llega a MLP.

Definición operacional de Memoria: Para fines de este ensayo clínico el proceso de memoria será evaluado a través de la prueba de Rao, con el test selectivo de memoria (TSM). La prueba consiste en una lista de 12 palabras, que el sujeto tendrá que repetir en 6 ensayos. Valora memoria verbal, y distingue entre memoria a corto plazo y largo plazo. También examina la consistencia de recuperación en la memoria a largo plazo.

Para puntuarse la memoria a largo plazo de almacenamiento se contarán todas aquellas que el sujeto haya repetido en dos ensayos consecutivos, aunque en ensayos subsecuentes los omita. Se suman las palabras obtenidas de cada ensayo, luego se suman los resultados de los 6 ensayos.

Para la memoria a largo plazo de recuperación se contarán las palabras que hayan entrado a la memoria de almacenamiento, pero que el sujeto las repita en “todos” los ensayos subsecuentes hasta el final de la prueba.

Velocidad de procesamiento de la información: se refiere a diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en tiempos de reacción (Rao et al., 1991).

Definición operacional de velocidad de procesamiento: Para fines prácticos de esta investigación la velocidad de procesamiento se evaluará a través de la prueba de Rao en el test de PASAT y Fluencia verbal.

El PASAT es una prueba que evalúa 2 componentes cognitivos, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información auditiva, así como la habilidad del cálculo matemático. Refleja la flexibilidad cognitiva de los sujetos y en ella se valora la velocidad de procesamiento de la información.

El test requiere del uso de un reproductor de CD y un CD en el cual está grabada una secuencia de estímulos de un dígito. Esta secuencia es suministrada a la persona evaluada en diferentes períodos de intervalo (3 y 2 segundos).

Puntaje: Cada parte tiene un máximo de 60 respuestas correctas (61 dígitos son presentados para cada parte). El número de respuestas correctas es registrado para el fácil (PASAT 1) y para el difícil (PASAT 2).

Fluencia verbal: La tarea de la lista de palabras, también conocida como fluencia verbal, ha demostrado medir de manera sensible las disfunciones cognitivas en una amplia gama de la población con daño cerebral. Se le proporciona una letra del abecedario y se le pide al paciente que diga la mayor cantidad de palabras que pueda y que comiencen con esa letra, en la que no puede decir nombres propios, que no diga números y tampoco puede decir derivados de la palabra dicha. Se cuentan 60 segundos y se registran las palabras dichas por el paciente.

Puntaje: Las respuestas admisibles son sumadas, arrojando un total, mientras que las respuestas inadmisibles dadas por violaciones de las reglas (“intrusiones”) o por repeticiones (“perseveraciones”) pueden ser registradas.

Fatiga: la sensación subjetiva de cansancio o de falta de energía secundaria o no a un esfuerzo, que presenta la mayoría de los enfermos durante su evolución, sea cual sea el tipo de EM (Romani et al., 2004).

Marcha: Caminar una distancia en cierto tiempo, para este ensayo se va a contar el tiempo que haga el paciente en desplazarse por sí mismo una distancia de 7.62 metros.

4-AMINOPIRIDINA: Es un agente bloqueador de los canales de potasio con capacidad para mejorar la conducción de los axones desmielinizados. Se presenta en cápsulas de gelatina con 10 mg de 4-AP en polvo junto con polvo de celulosa microcristalizada.

PLACEBO: Es un agente que no contiene la sustancia activa con la cual se desea comparar. Es aceptable el uso de placebo cuando se está probando un nuevo tratamiento para una patología para la que no existe un tratamiento eficaz (artículo 33, Declaración de Helsinki).

7.7. Procedimiento

En la Figura 7 y 8 se representa un diagrama de flujo del ensayo con 4-AP.

Captación de pacientes: Consulta externa de la clínica de enfermedades desmielinizantes, así como censo de pacientes con EM.

Aleatorización de pacientes: Una vez incluidos en el protocolo, los pacientes se asignaron de forma aleatoria (sobre cerrado) al grupo de tratamiento y al grupo control. Esto fue hecho por el monitor sin que supieran los investigadores a qué grupo pertenecería cada paciente.

Administración de medicamento en grupo experimental: Dosis ascendentes de 4-AP hasta alcanzar en promedio 0.7 mg/kg, (6.5 a 7.5 mg/kg) sin pasar de 50 mg al día como dosis total, este cambio de dosis se hizo cada dos semanas. Ambos grupos recibieron el mismo número de cápsulas por día. Durante las primeras 2 semanas a todos los pacientes se les administró placebo para evitar en lo posible perder la ceguera de los pacientes debido a los efectos adversos que pudieran presentarse inicialmente. Posteriormente la mitad del total de pacientes recibieron dosis

ascendentes del fármaco de acuerdo con su peso para completar la dosis de 0.7 mg/kg. Una vez concluida la 20ª semana, se realizó la evaluación, pasaron por un periodo de lavado equivalente a 15 días y al grupo de pacientes que recibió placebo se le administró la 4-AP y viceversa, de esta forma el total de los pacientes recibió el tratamiento. Cuando cambiaban de 4-AP a placebo se valoró en los pacientes si es que hubo alguna mejoría y si fue así, la duración del efecto una vez suspendido el fármaco.

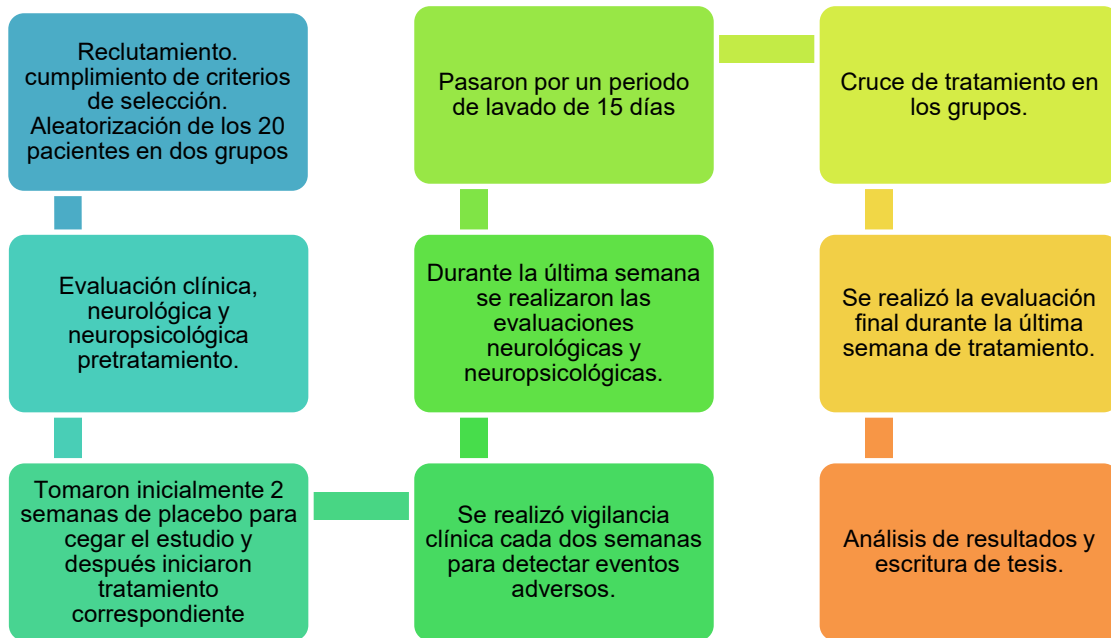


Figura 7: Procedimiento del ensayo de 4-AP

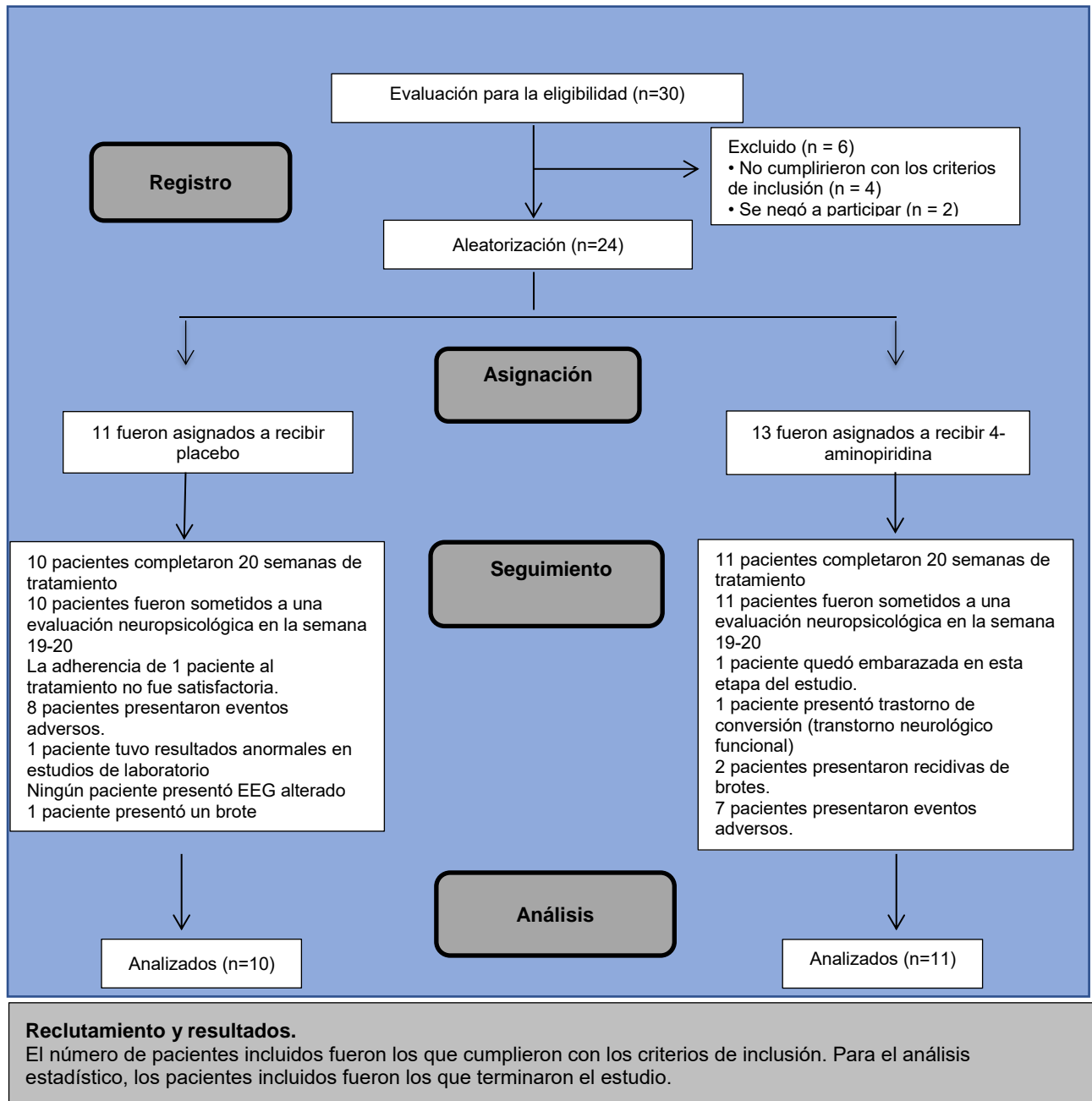


Figura 8. Diagrama de flujo del reclutamiento de los pacientes que participaron en el presente estudio.

Con respecto a la 4-AP, se ha establecido como dosis alta cuando se dan al menos 0.9 mg/Kg/d, lo que en pacientes con lesión traumática de médula espinal (LMTE) empezó a generar convulsiones; para una dosis intermedia o moderada se administran entre 0.4 y 0.7 mg/kg/d, lo que en pacientes con LTME originó eventos adversos que les impidió continuar con dosis mayores; finalmente, se ha considerado dosis baja la ingesta de menos de 0.4 mg/Kg/d. Para

efectos del presente estudio se planteó la utilización de dosis intermedias, ya que, de acuerdo con lo publicado, la mejoría de la función motora se logró con dosis bajas, por lo que se planteó que el aumento de la dosis dentro de un margen de seguridad tendrá mejores resultados (ver tabla 7).

7.8. Esquema de dosificación para la administración oral de 4-aminopiridina

En las Tablas 7 y 8 se presentan el esquema de dosificación para la administración oral de 4-AP y el incremento semanal del medicamento, respectivamente

Dosis	Mañana Tapa azul	Mediodía Tapa amarilla	Noche Tapa roja
10 mg	Azul 5 (0,0)	Amarillo 5 (1,0)	Rojo 5 (0,0)
20 mg	Azul 10 (1,0)	Amarillo 10 (1,0)	Rojo 10 (0,0)
30 mg	Azul 25 (1,0)	Amarillo 25 (1,0)	Rojo 25 (1,0)
40 mg	Azul 50 (1,0)	Amarillo 50 (1,1)	Rojo 50 (1,0)
50 mg	Azul 55 (1,1)	Amarillo 55 (1,1)	Rojo 55 (1,0)

Peso (Kg)	Semana 3-4 (mg)	Semana 5-6 (mg)	Semana 7-8 (mg)	Semana 9-10 (mg)	Semana 11-12 (mg)	Semana 13-14 (mg)	Semana 15-16 (mg)	Semana 17-20 (mg)	Relación peso-dosis (mg)
41-52	10	10	10	20	20	20	30	30	0.73-0.58
55-57	10	10	20	20	30	30	40	40	0.75-0.70
58-67	10	10	20	20	30	30	40	40	0.69-0.59
68-82	10	20	20	30	30	40	40	50	0.74-0.60
83-86	10	20	20	30	30	40	40	50	0.60-0.58
87-99	10	20	30	40	40	50	50	60	0.69-0.60

7.9. Presentación del medicamento

El medicamento se adquirió con la compañía Sigma Aldrich que cumplió con los parámetros de calidad. Las cápsulas de 4-AP y el placebo fueron procesados en el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Química de la UNAM. Tuvieron la apariencia exterior idéntica y fueron

empacadas en frascos color ámbar con tapa azul para la mañana (desayuno), amarilla para la tarde (comida) y roja para la noche (cena). Cada comprimido contenía 10 miligramos de 4-AP o celulosa microcristalizada, que permitió administrarse secuencialmente a dosis/día, progresivamente mayores. Ambos laboratorios cumplieron con los estándares internacionales de calidad.

7.10. Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento fue evaluada mediante la cuantificación del total de cápsulas que consumía quincenalmente contando las cápsulas sobrantes en los frascos devueltos en el período, al momento de reabastecerse del medicamento. El abasto de medicamentos y la cuantificación de éste lo realizó el auxiliar de seguimiento.

7.11. Técnicas y escalas de evaluación

La vigilancia de la evolución con atención especial en la seguridad fue hecha por todos los investigadores involucrados en el protocolo y que mantenían contacto directo con los pacientes. En todos los casos se mantenía contacto directo con el Investigador Responsable para la toma de decisiones, en especial en cuanto a los efectos adversos (ver apartado correspondiente).

Evaluadores: La evaluación clínica neurológica y neuropsicológica fue realizada por personal capacitado para su implementación y cuantificación.

Intervalos de las evaluaciones: Todas las evaluaciones clínicas y de laboratorio se hicieron antes de iniciar el tratamiento y al final de mismo (cada 20 semanas). Los estudios de laboratorio y el EEG se realizaron mensualmente durante el transcurso del estudio. Aunque en cada visita de vigilancia se realizaba una exploración clínica y se identificaban los eventos adversos, las evaluaciones consideradas para su análisis en esta tesis se realizaron durante la última semana previa al término del ensayo.

7.12. Evaluación de eficacia

Evaluación cognitiva: Se buscó determinar cuál era el grado de recuperación de la atención, memoria verbal y espacial, velocidad de procesamiento de la información y funciones ejecutivas en los tiempos ya señalados, utilizando la Bateria Neuropsicológica de Screening en Esclerosis Múltiple (BNS-EM). El instrumento incluye 5 subpruebas: Test Selectivo de Memoria, 7/24 Test de Recuerdo Espacial, Fluencia Verbal, PASAT, Test Símbolo Dígito. Las puntuaciones de todas

las subpruebas oscilan entre 95.4 y 394.2. También se buscó complementar la evaluación de los procesos cognitivos con los subtest de dígitos directos (DD), dígitos inversos (DI), memoria de textos, cubos del Programa Integral de Evaluación Neuropsicológica (PIEN), Test Barcelona, Torre de Londres (TOL), Prueba de Cinco Dígitos (FDT), Figura Compleja de Rey O, Wisconsin. La intención de ampliar la evaluación neuropsicológica fue con tres objetivos: a) Porque estas pruebas evalúan principalmente aspectos específicos de las funciones ejecutivas y se han utilizado en pacientes con EM en otras partes del mundo, b) conocer en qué procesos había un posible beneficio del tratamiento en cuestión y c) identificar qué pruebas neuropsicológicas eran sensibles a identificar ese beneficio, ya que aunque se han utilizado estas pruebas para tratar de conocer el perfil cognitivo, no habían sido utilizadas en ensayos clínicos previos. Y para evaluar el estado de ánimo se utilizó la escala de depresión de Beck. En la tabla 8 se hace una descripción de las pruebas antes mencionadas, el desglose de las puntuaciones que se analizaron, se enuncia el proceso que evalúan y se marca con azul aquellas pruebas que involucran la función motora. En la nota se describe en detalle las puntuaciones que se analizaron.

Tabla 8. Descripción de las pruebas Neuropsicológicas utilizadas para evaluar a los pacientes		
Test	Subtest	Proceso que evalúa
Batería Neuropsicológica de Screening en Esclerosis Múltiple (BNS-EM) Versions A and B (Cáceres et al., 2011)	Test Selectivo de memoria (SRT)¶	Aprendizaje verbal y diferencia entre memoria a corto y largo plazo; además examina la consistencia de recuperación en la memoria a largo plazo
	7/24 Test de recuerdo espacial (TME-7/24)↑	Aprendizaje visual y evocación al solicitar el recuerdo de la memoria inmediata y diferida.
	Prueba de adición de serie auditiva (PASAT). 2 y 3 segundosΔ	Memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de información auditiva. Únicamente se tomaron en cuenta las respuestas correctas en cada modalidad.
	Test símbolo-dígito (SDMT)¥	Atención y concentración a través del seguimiento visual, asociando los símbolos con números, de manera verbal durante 90 segundos.
	Generación de lista de palabras (WLG)◇	Fluidez verbal (FV); registrando el mayor número de palabras que comiencen con una letra determinada según la versión.
Torre de Londres (TOL) (Culbertson & Zillmer, 1998; Shallice, T. I. M., & Burgess, 1991)	Total de mov.	Planeación: realizando operaciones cognitivas de orden superior para resolver problemas y adaptación.
	Total mov. correctos	
	Total tiempo inicio	El tiempo que se utiliza para desarrollar una tarea propuesta. Esta parte de la prueba también evalúa la función motora.
	T. tiempo ejecución	
	T. tiempo resolución de problema	
Programa Integral de Exploración Neuropsicológica – Barcelona Test Revisado (PIEN) (Black, 1986; García-Morales, Gich-Fullà, Guardia-Olmos, & Peña-casanova, 1998)	Dígitos Directos (DD)□	Volumen atencional y memoria inmediata.
	Digitos Inversos (DI)□	Memoria de trabajo y control mental.
	Memoria de Textos£	Memoria de textos a corto plazo y diferida. Se evalúa evocación libre y preguntas inmediatas, y evocación libre y preguntas diferidas.
	Cubos‡	Praxias constructivas.
	Cubos Tiempo	Función motora
Color Trails Test (CTT) (D'Elia, F., Satz, P., & Uchiyama, 1994; Pontón et al., 1996)	1	Atención sostenida.
	2	Habilidades de secuenciación que requieren la atención dividida.
Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Nelson, 1976; Robinson, Heaton, Lehman, & Stilson, 1980)	Categorías	Atención sostenida.
	Respuestas perseverativas	Habilidades de secuenciación que requieren la atención dividida.
Five Digit Test (FDT) (Sedó, 2004)	Lectura	Permite estudiar la velocidad de procesamiento cognitivo en tareas sencillas, como leer o contar.
	Conteo	
	Alternancia	Atención alterna.
Test de Figura Compleja de Rey O. (ROCF) (Cortés, J.; Galindo y Vila, G.;	Copia	Habilidad visuoespacial constructiva y memoria visual, por unidad de tiempo.
	Memoria	

Salvador, 1996; Salvador J., Cortés J., 1996)	Tiempo copia	Evalúa habilidad y función motora.
	Tiempo memoria	
<p>∫ En el SRT, se analizaron las puntuaciones de: Test selectivo de memoria, Test selectivo de memoria de almacenamiento (TSM-A); Test selectivo de memoria de recuperación (TSM-R); Test selectivo de memoria diferido (TSM-D).</p> <p>↑TME-7/24 el test de memoria espacial, se toman en cuenta las puntuaciones de recuerdo total, memoria inmediata y memoria diferida.</p> <p>ΔPASAT, para el análisis se tomó en cuenta el total de respuestas correctas en las dos modalidades de 3 y 2 segundos.</p> <p>¥SDMT El resultado analizado fue el número de símbolos evocados de manera correcta en 90 segundos</p> <p>∅WLG La puntuación es la suma de palabras correctas evocadas en un minuto, generadas en tres ensayos a partir de la letra otorgadas (FAS/PRM)</p> <p>TOL Las puntuaciones analizadas fueron el total de movimientos realizados, los movimientos correctos y los tiempos de inicio, ejecución y total para realizar los ejercicios.</p> <p>□ DD y DI el puntaje analizado fue el número mayor de dígitos evocado de manera correcta.</p> <p>£Memoria de textos, se analizaron los puntajes de evocación inmediata y con preguntas, así como evocación diferida y con preguntas.</p> <p>‡En cubos los puntajes analizados fueron ejercicios correctos y el tiempo de ejecución.</p> <p>CTT 1 y 2. Se analizó el número de segundos que tardó el paciente en terminar la tarea.</p> <p>WCST Para este estudio se tomó en cuenta el número de categorías completadas y el número de respuestas perseverativas emitidas durante la ejecución.</p> <p>FDT Se analizó el tiempo que tardó el paciente durante las actividades de lectura y conteo.</p> <p>ROCF Se analizó la puntuación obtenida en la memoria a 3 minutos y el tiempo de ejecución en la copia y memoria.</p>		

7.13. Evaluación de seguridad

Todos los pacientes fueron sometidos a revisión clínica mensual (examen físico, signos vitales), y exámenes hemáticos (niveles séricos de plaquetas, fosfatasa alcalina, creatininfosfoquinasa, deshidrogenasa láctica, gamaglutamiltransferasa, y transaminasas pirúvica y oxalacética), como parte de la vigilancia médica propuesta; también se buscaron eventos adversos. Las alteraciones tanto en el aspecto clínico y de laboratorio como en los eventos adversos (EA) fueron identificadas y vigiladas hasta su desaparición o en caso de que fuera necesario aplicar el tratamiento adecuado como se comentó previamente según el síntoma que presentara el paciente.

En caso de que no se confirmara la existencia del probable EA, para evaluar la posibilidad de que se tratara de una interacción o toxicidad se aplicaron los siguientes criterios: a) en caso de interacción se suspendió el fármaco que estaba ocasionando la interacción y b) si fue por toxicidad, se suspendió la 4-AP.

Si durante el estudio se llegó a detectar la presencia de infecciones de vías urinarias o a otros niveles, el paciente no pudo recibir tratamiento con antibióticos como aminoglucósidos o rifampicina; tampoco pudo recibir antimicóticos del tipo de itraconazol. Las infecciones urinarias se han tratado exitosamente y sin contraponerse con la 4-AP con penicilina y sus derivados, cefalosporinas, quinolonas, sulfas y nitrofurantoina.

Evento adverso. Se define como cualquier evento desagradable nocivo no intencional que presenta el paciente sujeto a la administración de un producto farmacéutico, que no necesariamente tiene una relación causal a dicho tratamiento. En esta definición se incluye también: 1) a los eventos que resulten del abuso, retiro o sobre-dosificación del fármaco y 2) síntomas notificados por el paciente, signos detectados por el o los investigadores y desviaciones de la normalidad médicamente importantes en los resultados de los estudios paraclínicos auxiliares.

La intensidad de los EA se refiere a la intensidad máxima con que el paciente y/o el investigador califican a los EA que sufre el enfermo.

1. Leve: Se presentan las alteraciones, pero se toleran fácilmente.
2. Moderado: Las alteraciones sufridas son suficientes para provocar interferencia con actividades normales.
3. Severo: Las alteraciones incapacitan al paciente para hacer las actividades normales.
4. Serio: Es cualquier evento adverso que a cualquier dosis:
 - a) Dé como resultado la muerte.
 - b) Ponga en peligro la vida.
 - c) Requiera de la hospitalización del paciente o prolongue la estancia del paciente que ya se encuentra en el hospital.
 - d) Origine discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
 - e) Origine una anomalía congénita o cáncer.
 - f) Que requiera intervención médica o quirúrgica para prevenir secuelas permanentes.
 - g) Desarrollo de dependencia o abuso del medicamento.

Sobredosis. Se define como una exposición sin un objetivo terapéutico específico a una cantidad de medicamento de por lo menos el doble de la dosis diaria máxima indicada en el protocolo de estudio. También deben ser considerados los eventos médicos importantes que, aunque no pongan en peligro la vida o puedan provocar la muerte u hospitalización inmediatamente, pero que puedan poner en riesgo al paciente o puedan requerir de intervención para prevenir alguno

de los resultados enlistados en la definición arriba mencionado. Estos deben ser considerados serios.

“Poner en peligro la vida” significa que el paciente está en riesgo inmediato de muerte por el efecto adverso que presentó. “Poner en peligro la vida” no significa que si un evento adverso se hubiera presentado en forma más severa pudiera haber provocado la muerte.

El tratamiento ambulatorio en una sala de emergencia no es por sí mismo un evento adverso serio, aunque los motivos para ello si pueden serlo (por ejemplo, bronco-espasmo, edema laríngeo). Las admisiones al hospital y/o cirugías programadas antes o durante el estudio no se consideran eventos adversos si la enfermedad existía antes de que el paciente fuera reclutado en el estudio, siempre que no se haya deteriorado durante el estudio. En todos los casos, deberán seguirse todos los EA surgidos por el tratamiento, hasta su resolución o hasta alcanzar un punto final clínico estable.

Cuando sea necesario se abrirá el código del paciente que corresponda a propuesta del monitor y con aprobación por el investigador responsable general, de los 2 investigadores asistentes y del investigador responsable local. El paciente saldrá del estudio, pero se considerarán sus evaluaciones tan pronto como esté en condiciones de realizarlas, las cuales se incluirán en el análisis final.

7.14. Análisis de resultados

Se empleó el programa comercial SPSS 21. Se utilizó estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en las escalas utilizadas con cuadros y gráficas en donde se mostraron valores totales, medias, medianas y medidas de dispersión (desviación estándar, intervalos de confianza).

Para evaluar el efecto del tratamiento con 4-Aminopiridina se decidió utilizar dos aproximaciones. Primero, con el fin de conocer el efecto global (multivariado) del tratamiento se decidió dividir las variables en tres grandes grupos de variables: 1) puntajes crudos (aciertos) de Memoria, 2) puntajes de Funciones ejecutivas y 3) variables de Tiempos de ejecución. A través de una prueba multivariada no paramétrica de permutaciones (Galán, Biscay, Rodríguez, Pérez-Abalo, & Rodríguez, 1997) se compararon los grupos (antes: 4-AP vs. Placebo; después: 4-AP vs. Placebo) y de manera independiente para cada grupo se compararon los puntajes Antes y Después del tratamiento. Se reportan los valores globales de probabilidad. Para probar la eficacia sobre la función cognitiva (Atención, memoria verbal y espacial, velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas) se compararon las calificaciones al terminar las 20

semanas de tratamiento, y de acuerdo con la normalidad mostrada, se propuso la prueba t de student implementada con remuestreo Bootstrap. Se calculó la d de Cohen para el tamaño del efecto. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Con el propósito de evitar el error tipo 1 por múltiples comparaciones se realizó una corrección de la probabilidad con FDR (False Discovery Rate) usando la técnica Benjamini-Hochberg. Los eventos adversos y las alteraciones de laboratorio fueron cuantificados, clasificados y presentados en tablas de frecuencia, número de eventos y severidad de éstos.

7.15. Implicaciones éticas

El presente proyecto se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Se anexa una carta de consentimiento informado en donde se especifican en lenguaje claro y sencillo los objetivos del proyecto, los beneficios y riesgos esperados con el fármaco y la manera en que participarán los pacientes, haciendo hincapié en que, en caso de solicitar su separación del estudio, no influirá en la atención médica que fuera necesaria. Al final del instructivo se incluyó la Carta de Consentimiento Informado que correspondía a un resumen de lo anotado en el instructivo, también en lenguaje claro y sencillo, y un espacio en donde el paciente aceptaba participar en el proyecto, anotando nombre y firma (huella digital) del paciente, de dos testigos y del investigador responsable local.

De haber beneficios del estudio para los participantes radicarían en la mejoría de sintomatología acompañante a la Esclerosis Múltiple, tal como mejoría de la fatiga, de la marcha y de las funciones cognitivas. Así también se buscó en el presente estudio valorar la duración del efecto de la 4-AP, ya que, por el mecanismo de acción, se esperaba que éste durara sólo mientras se administraba, pero en experiencias previas del uso de este fármaco para tratar lesión de médula espinal se ha observado efecto sostenido aun al ser suspendido. Esto podría ayudar en forma directa a otras personas que cursen con Esclerosis Múltiple. Dentro de los riesgos que se encontraron durante la administración de la 4-AP a las dosis que se dieron en este proyecto, los pacientes pudieron tener sensación de dar vueltas, asco, hormigueos o cosquilleos en diversas partes del cuerpo, intranquilidad y, al ir aumentando la dosis, la medicina podría causar desorientación (no saber la fecha, el sitio en donde está o desconocer a sus familiares), tener gran inquietud, ansiedad, dificultad para respirar o respiraciones más frecuentes y fuertes, alteraciones de movimiento, alteraciones del equilibrio y convulsiones. Todo lo anterior se

especificó en la carta de consentimiento informado. También se entregó a los pacientes un instructivo donde se especifican las acciones a seguir en caso de presentarse un efecto adverso.

Toda la información obtenida durante el presente estudio fue única y exclusivamente para el uso interno del protocolo, con absoluta confidencialidad de la misma. Para la obtención del consentimiento informado se les explicó de forma clara toda la información, así como también se les dió la información por escrito al paciente y a un testigo, dejando por escrito el nombre de quien lo solicitó.

De encontrar en el presente estudio un resultado favorable, se concursará en las convocatorias para financiamiento institucional y extrainstitucional, para la obtención de recursos que permitan la adquisición del medicamento y la contratación de personal, y poder conducir el ensayo clínico con un tamaño muestra estimado con base en el presente estudio. De confirmarse el resultado favorable en dicho ensayo, la 4-AP podría considerarse un medicamento de elección para la mejoría de las alteraciones cognitivas.

Los pacientes participantes fueron aquellos que cumplían con todos los criterios de inclusión y que no presentaran condiciones que los excluyeran del mismo.

8. RESULTADOS

Se hizo estadística descriptiva de las variables clínicas, sociodemográficas y de eventos adversos. Se calculó una serie de *t* de Student para la comparación entre los grupos (4-AP y Placebo) en cada una de las subescalas de las pruebas cognitivas usadas. Dado que el rango de edad de los participantes es grande y el tamaño de las muestras es pequeño, se optó por la *t* de Student con remuestreo estratificado por edad (*t*-bootstrap). Se calculó la *d* de Cohen para el tamaño del efecto. Se consideró significativa una $p < 0.05$. También se realizó un ajuste al valor de *p* por medio de la prueba de Benjamini-Hochberg para evitar cometer el error tipo I, debido a las múltiples pruebas *t* realizadas.

8.1. Pacientes

De los 24 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos, 21 terminaron el tratamiento. Del grupo tratado con 4-AP se excluyeron dos participantes: una por embarazo y otra por presentar crisis de ansiedad, y del grupo placebo se excluyó uno por falta de apego (Figura 7). Los pacientes que tomaron 4-AP no manifestaron recaída durante los 4 meses previos a las evaluaciones pre-tratamiento y recibieron en promedio 0.63 ± 0.05 mg por kg de peso. El grupo 4-AP estuvo integrado por 11 pacientes (7 F, edad: 39.5 ± 8 años [rango 25-51 años]), con una

media de duración de la enfermedad de 8.55 ± 5.9 años (rango 2-20 años); el promedio de años de educación fue de 15.9 ± 3.2 (rango 9-19) y la media en el Minimental State Examination (MMSE) fue de 27.1 ± 1.4 puntos. El grupo placebo estuvo integrado por 10 pacientes (6 F, edad: 39.3 ± 9.8 [rango 21-49]) con una media de duración de la enfermedad de 9.4 ± 6.9 años (rango 2-23); el promedio de años de educación fue de 16.9 ± 4.4 (rango 10-24) y del MMSE fue de 27 ± 1.6 puntos. Los datos sociodemográficos, características clínicas y tratamiento antes del inicio del ensayo, tuvieron una distribución estadística similar en ambos grupos (tabla 9).

Tabla 9. Características sociodemográficas iniciales de los pacientes con intención a tratar				
Características*	GRUPO 4-AP	GRUPO Placebo	t (19)	p
Edad (años)				
Media ± DE	39.5±8	34.3±9.9	1.32	0.202
Rango (min-max)	25-51	21-49		
Sexo, n (%)				
Femenino	7 (63.6)	6 (60)	.163	0.872
Masculino	4 (36.3)	4 (40)		
Peso, media ± DE (kg)	66.1±18.3	76.1±18.1		
Duración de la enfermedad (años)**				
Media ± DE	8.55±5.9	9.4±6.9	-.303	0.765
Rango (min-max)	2-20	2-23		
EDSS puntuación				
Media ± DE	4.7±1.4	4.3±1.2	.653	0.519
Rango	3-7	3-7		
Educación				
Media ± DE (años de estudio)	15.9±3.2	16.9±4.4	-.585	0.566
Rango	9-19	10-24		
MMSE				
Media ± DE	27.1±1.4	27±1.6	.138	0.891
Beck puntuación‡				
Media ± DE	18.6±7	18.70±11.8	.978	0.340
Medicamento administrado, n (%)				
Interferon beta 1a	1 (9)	2 (20)		
Interferon beta 1b	6 (54.5)	4(40)		
Interferon beta 1a subcutáneo	3 (27.2)	2 (20)		
Acetato de glatirámico	1 (9)	2 (20)		

DE, desviación estándar; 4-AP, 4-aminopiridina; EDSS, Escala de Estado de Discapacidad Ampliada; Examen de Estado Mini-Mental.

*Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

∫p = 0.16 para la comparación de ambos grupos.

**p = 0.8 para la comparación de ambos grupos.

|| p = 0.5 para la comparación en el rango de los puntajes EDSS de 0 a 10 (los puntajes más altos indican un mayor grado de discapacidad).

∅p = 0.9 para la comparación en los puntajes del MMSE (puntuación máxima es 30).

‡p = 0.9 para la comparación de ambos grupos.

§Todos los pacientes recibieron terapia de modificación de la enfermedad de primera generación

8.2. Resultados de las pruebas neuropsicológicas

Después de la aplicación del tratamiento (4-AP o placebo), varios pacientes de ambos grupos obtuvieron la máxima puntuación en 10 subpruebas: Dígitos Inversos en PIEN; Categorías de Wisconsin; Recuerdo Diferido del Test Selectivo de Memoria; Preguntas Inmediatas PIEN; Preguntas Diferidas PIEN; 7/24; Total de Test de Memoria Espacial (TME); 7/24 inmediato y Diferido TME; en ROCF copia y Cubos del PIEN.

En relación con la primera aproximación de análisis estadístico no se observaron diferencias globales ni marginales entre los grupos 4-AP y Placebo en las variables de Memoria, Funciones Ejecutivas, ni para las de tiempo de ejecución antes del tratamiento. Resultado indispensable que nos muestra que ambos grupos inician en similares circunstancias. En las variables de memoria, al comparar los cambios Antes vs Después no se observaron diferencias significativas globales en ninguno de los grupos (**GRUPO 4-AP**: p globales = 0.80 y 0.59; **GRUPO PLACEBO** p globales = 0.98 y 0.24). Como en ningún caso se alcanzó la significancia puede concluirse que en el proceso de memoria no hubo evidencia de cambios significativos. En las variables de Funciones Ejecutivas (incluye la atención), al comparar los cambios Antes vs Después sólo se observaron diferencias significativas globales en el **GRUPO 4-AP** ($p = 0.05$ y $p = 0.04$). Lo que más contribuyó de manera marginal a esta mejoría observada en las Funciones Ejecutivas fue la reducción de movimientos en la Torre de Londres, la disminución de errores de perseverancia en el Wisconsin, la mejoría en fluidez verbal y en atención (dígito-símbolo). En el **GRUPO PLACEBO** en esta misma comparación las p globales fueron 0.15 y 0.11

Al comparar los cambios Antes vs Después en las variables de tiempo de ejecución sólo se observaron diferencias significativas globales en el **GRUPO 4-AP**, lo que indicó que los tiempos de respuesta se habían reducido significativamente ($p = 0.04$). Marginalmente esto fue más relevante en los tiempos de ejecución y total de la Torre de Londres.

En relación a la segunda aproximación de nuestro análisis estadístico, los pacientes que recibieron el tratamiento 4-AP mostraron puntajes significativamente mayores en atención, DD del PIEN; funciones ejecutivas: fluidez verbal en generación de lista de palabras (siglas en inglés WLG) del SRT; planeación, total de movimientos y total de movimientos correctos de TOL; y en velocidad de procesamiento, tiempo total de ejecución y tiempo de resolución del problema total de TOL; praxias gráficas y habilidad visuoespacial, de tiempo de ejecución de FCRO, copia y memoria. El tamaño del efecto fue considerado de pequeño a mediano (rango de 0.20 a 0.70), como se muestra en la tabla 10.

También se encontraron diferencias significativas post-tratamiento entre los grupos en 4 pruebas, a favor del grupo placebo, aunque en diferentes procesos cognitivos: atención (SMDT de SRT), memoria inmediata y a corto plazo (recuerdo inmediato 7/24 de SRT y Recuerdo diferido ROCF) y velocidad de procesamiento (tiempo de cubos). Estas diferencias de las subpruebas donde hay diferencias significativas a favor de la 4-AP están marcadas con color amarillo y en donde la diferencia significativa es a favor del grupo placebo se marcaron con color rojo. También se muestra en la tabla el valor de p ajustado por medio de la prueba Benjamini-Hochberg donde se corrobora que en el caso del grupo que recibió 4-AP, cinco resultados mantienen la diferencia significativa (DD, total de movimientos correctos de TOL, Tiempo de ejecución de memoria de FCRO, tiempo de ejecución y tiempo total de resolución del problema en TOL) y en el caso de FV, Total de movimiento de TOL, tiempo en la memoria de FCRO hay una tendencia hacia la diferencia significativa (señalado en color verde). Por otro lado, en el caso del grupo placebo en tres subpruebas se mantiene la diferencia significativa (TSD, 7/24 recuerdo inmediato y memoria diferida FCRO) y en la subprueba de tiempo en cubos sólo se muestra una tendencia (señalado en color verde).

En la gráfica 1 se muestra el efecto benéfico de la 4-AP sobre la cognición, se puede observar que se hizo la separación con la habilidad motora, ya que esta se muestra en la gráfica 2 y por último en la gráfica 3 se muestra el efecto placebo.

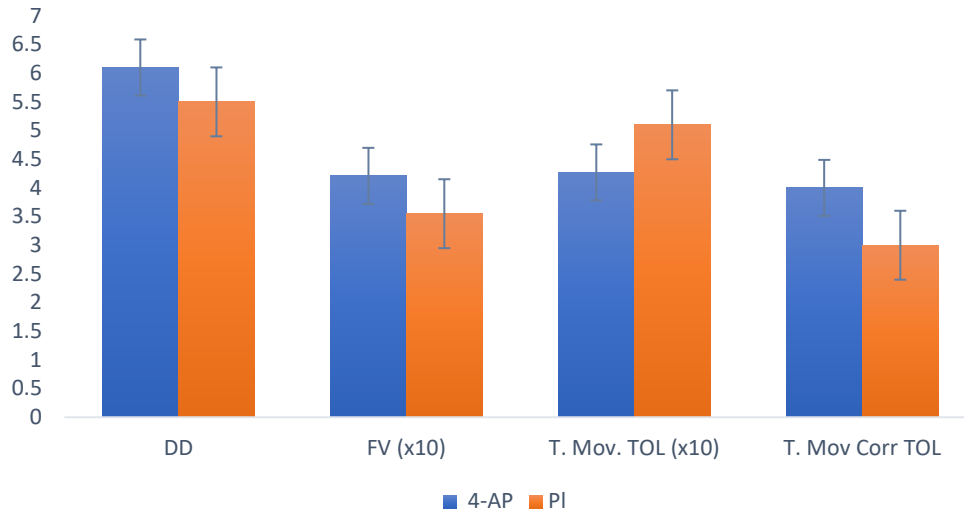
Tabla 10. Comparación de la evaluación neuropsicológica entre grupos después del tratamiento correspondiente.								
Proceso Neurocognitivo*	Subprueba	4-AP Pretratamiento	4-AP	Placebo Pretratamiento	Placebo	p	Ajuste de la p	Intervalo de confianza 95%
Atención y Funciones ejecutivas	DD-SA (PIEN)	5.5±0.65	6.1±1.5	5.6±0.8	5.5±0.8	0.001◇	0.0075	0.429-0.917
	DI-MT**	4.1±1.5	4.1±1.5	4.1±0.83	4.1±0.9	0.10	0.21	-1.2 – 1.1
	Test Símbolo-Dígito Concentración***	37.9±11.1	41.3±13.9	41.9±10	47.4±11.4	0.001††	0.015	-9.4 – -2.9
	CTT-1 Velocidad de la atención	77.1±49.1	68.91±40.7	75±38.1	67.3±37.4	0.92	0.92	-34.2 – 37.4
	FDT Alternancia	69.4±23.5	60.3±25.7	64.4±15.4	58.8±17.7	0.9	0.96	-18.9 – 21.8
	CTT-2 Dividida	137.5±58	129.1±53.4	160±80.3	129.3±57	0.10	0.25	-50.6 – 50.2
	PASAT-3 WM	33.7±11.4	35±14.3	34.2±7.3	38±9.8	0.60	0.89	-14.3 – 8.3
	PASAT-2 WM	27.2±8.5	29±11.6	28.4±8.2	31.7±9.8	0.60	0.81	-12.3 – 7.3
	Categorías completadas**	4.1±2.6	4.3±2.8	4.3±2.05	4.7±2.1	0.24	0.44	-2.6 – 1.97
	Errores perseverativos	43.5±45	19.8±35.6	33.6±34.2	22.8±32.2	0.83	0.95	-34.2 – 28.1
	FDT Lectura	26.8±7.7	28±9	27.3±4	29.6±4.2	0.64	0.8	-8.5 – 5.3
	FDT Conteo	30.5±9.3	30.5±9.2	30.2±3.2	34.2±12	0.43	0.71	-13.4 – 6

	Generación de Lista de Palabras FV (3 ensayos/60 s)	34.1±11.8	42.09±14.5	30±8.2	35.5±6.6	0.028□	0.08	1.16 – 12.7
	Total de movimientos (TOL)	62.5±33.2	42.7±19.7	60.3±15.2	50.8±23.9	0.017○	0.06	-15.2 – -2.2
	Total movimientos correctos (TOL)	3.2±2.5	4±2.7	2.3±1.3	3±1.9	0.010△	0.05	0.306 – 1.64
Aprendizaje de palabras (TSM)	TL-Almacenamiento	44.36±12.7	37.8±14.4	39.4±6.9	40.5±14.4	0.67	1.03	-15.9 – 10.5
	TL-Recuperación	43.1±14	37±15	37.7±10	39±16.1	0.77	1.09	-16.2 – 12.2
	Recuerdo diferido **	8.6±2.3	9±2.8	7.8±2.3	8.5±2.8	0.74	1.04	-2.1 – 3
Memoria verbal a corto plazo (Memoria de textos)	Recuerdo inmediato	13.4±3	14±4	13±4.1	13.8±4.2	0.9	0.95	-4.1 – 3.5
	Preguntas inmediatas**	17±3.2	17.27±3.7	16.5±4	17.9±3.1	0.7	1.19	-3.8 – 2.5
	Recuerdo diferido	14.7±3.3	15.0±3.7	15.3±4.3	15.5±4.3	0.8	0.97	-4.1 – 3.1
	Preguntas diferidas**	19±2.6	19±3.2	18.8±3	19.3±3.5	0.8	0.90	-3.5 – 2.8
Memoria visual	7/24 Recuerdo total **	27.3±6.7	28.3±7.4	25.1±6.5	29.1±6.4	0.74	1.04	-7.1 – 5.6
	7/24 Recuerdo inmediato ** ***	5.5±1.0	4.8±2.5	4.5±2.1	5.6±1.3	0.001≠	0.017	-1.2 – -0.30
	7/24 Recuerdo diferido **	5.27±1.9	4.73±2.5	4.4±1.9	5.20±2.2	0.66	1.24	-2.7 – 1.7

	Recuerdo diferido a 3 minutos***	13.6±6.5	13.7±6.9	11.35±4.5	16.7±7.6	0.002††	0.008	-4.7 -- 1.2
Habilidades visoespaciales y praxias	Dibujo (Copia)**	31.1±5	30.1±6.3	29.5±5.7	30.2±9.0	0.97	0.97	-7.1 – 7
	Constructivo (Cubos)**	4.6±1.3	4.7±1.3	4.4±1.7	4.9±1.3	0.77	1.00	-1.4 – 1
Función Motora	Tiempo ejecución (Memoria) FCRO	239.1±132.8	208.6±121.2	270.5±117.4	231.20±114.8	0.016‡	0.05	-40.9 -- 7.0
	Tiempo ejecución (Memoria diferida) FCRO	139.5±78.5	130.73±48.8	161.4±71-5	169±53.3	0.032Ω	0.07	-72.2 -- 6.9
	Tiempo ejecución (Cubos)***	11.2±4.3	10.8±4.2	11±4.4	12.3±4.6	0.027§	0.07	-2.7 -- 0.173
	Tiempo total inicio (TOL)	63.3±36.5	61.8±51.5	52.1±22.7	55.2±23.8	0.20	0.42	-4.6 – 15.2
	Tiempo total ejecución (TOL)	390±104.2	296.2±109.3	425±235.7	367.9±265.4	0.001£	0.008	-103.7 -- 48.8
	Tiempo total de resolución del problema (TOL)	458±152.9	363.3±130	482.2±244.8	426.8±278.9	0.001€	0.005	-97.6 -- 37.2
<p>DD, Dígito Directo; SA, Span Atencional; DI, Dígito Inverso; MT, memoria de trabajo; SDMT, Prueba de dígitos y símbolos; CTT, prueba de rastros de color; FDT, prueba de cinco dígitos; PASAT-3 y -2, Adición en serie auditiva estimulada Tarea 3 y 2 segundos; FV, Fluidez Verbal (respuestas correctas); TL, aprendizaje total; 4-AP, 4-aminopiridina; IC del 95%, intervalo de confianza del 95%; TOL, prueba de la Torre de Londres; ROCF, Test de Figura compleja de Rey-Osterrieth.</p> <p>* Media ± desviación estándar.</p> <p>Los valores †p se calcularon utilizando un t-bootstrap (basado en 1000 remuestreo estratificado por edad).</p> <p>** Subtests con los puntajes más altos.</p> <p>*** Puntuaciones en las que la diferencia estadística fue significativa en el grupo de placebo.</p> <p>‡ p = significa la probabilidad de la comparación entre dos grupos 4-AP y Placebo postratamiento.</p>								

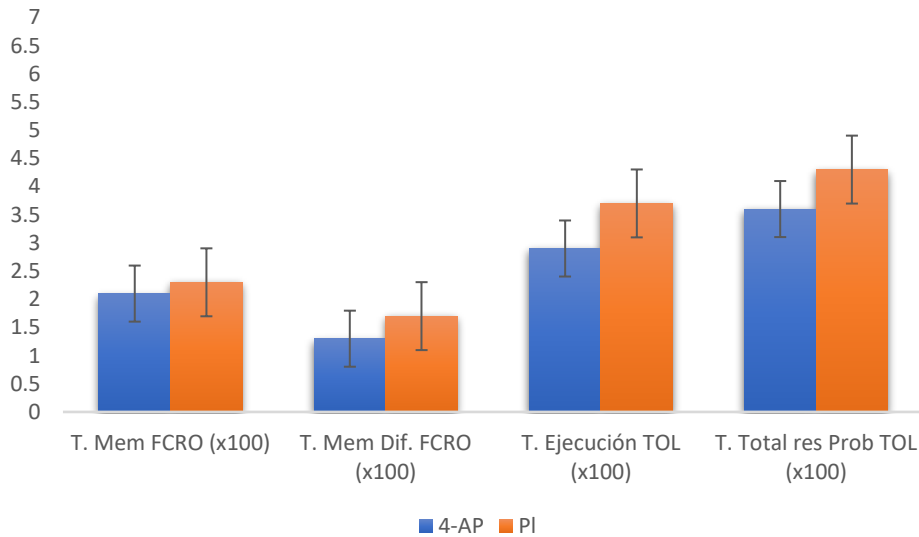
- ◇ Un tamaño del efecto (TE) de 0.5 obtenido para DSF fue considerado como medio.
- ‡ Un TE de 0.5 obtenido para SDMT se consideró medio.
- Un TE de 0.6 en el caso de WLG se consideró de mediano a grande.
- , Δ Un TE de 0.4 obtenido movimientos totales y puntajes correctos totales (TOL) se consideró como pequeño.
- ‡, ‡ Un TE de 0.4 obtenido para 7/24 Recuerdo inmediato y Memoria diferida de 3 minutos (ROFC) se consideró como pequeño.
- ‡ Un TE de 0.2 en el caso de la función motora en la figura compleja (ROCF), el tiempo de ejecución de la memoria se consideró como pequeño.
- Ω Un TE de 0.7 obtenido para la memoria diferida (ROCF) se consideró medio.
- § Un TE de 0.3 fue pequeño para la función motora (cubos de tiempo de ejecución).

Gráfica 1. Efecto benéfico de la 4-AP en el desempeño cognitivo.



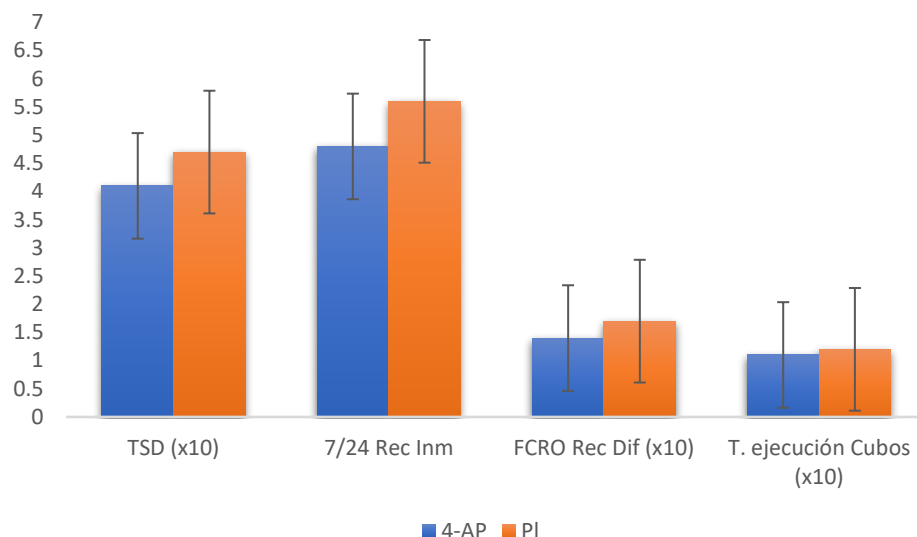
En esta gráfica se muestran las subpruebas que fueron sensibles para identificar el beneficio en la función cognitiva después de tomar el tratamiento de la 4-AP y en los que se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Gráfica 2. Desempeño de la función motora en las pruebas de FCRO y en TOL



Se muestran las diferencias significativas en la ejecución la prueba de FCRO en memoria inmediata y diferida (praxias gráficas), y en la TOL respecto a los tiempos de ejecución y tiempo de resolución del problema en TOL.

Gráfica 3. Beneficio del placebo en pacientes con EM



El beneficio obtenido por parte del placebo fue de manera aleatoria.

8.3. Eventos adversos

Grupo 4-AP mostró con mayor frecuencia insomnio y cefalea (en el 63.6% de los pacientes), vértigo y náusea (54.5%), temblor de manos y parestesias de cabeza (36.3%), como se muestra en la Tabla 11. Los pacientes del grupo placebo también presentaron eventos adversos similares a los reportados con la 4-AP (i.e., insomnio 80%, cefalea 60%, náusea 30%, vértigo 30% e irritabilidad 40%). Todos los eventos adversos fueron considerados leves, no requirieron suspender el medicamento en estudio, no necesitaron tratamiento específico y no interfirieron con el desempeño de la vida diaria.

Table 11. Eventos adversos.		
Evento	4-AP (n = 11)	Placebo (n = 10)
Insomnio	7 (63.6)	8 (80)
Cefalea	7 (63.6)	6 (60)
Náusea	6 (54.5)	3 (30)
Vértigo	6 (54.5)	3 (30)
Temblor en las manos	4 (36.3)	1 (10)
Parestesia en cabeza (cara, lengua, boca)	4 (36.3)	2 (20)
Parestesia en manos y pies	3 (27.2)	0 (0)
Gastritis y agruras	3 (27.2)	1 (10)
Visión borrosa	2 (18.1)	0 (0)
Espasmo muscular y contracciones	2 (18.1)	0 (0)
Irritabilidad	2 (18.1)	4 (40)
Dolor en los ojos	2 (18.1)	1 (10)
Hormigueo de pies	1 (9.1)	2 (20)
Parestesias de manos	1 (9.1)	2 (20)
Calambres en la pantorrilla	1 (9.1)	0 (0)
Sabor amargo	0 (0)	1 (10)
Ataxia	0 (0)	1 (10)
Somnolencia	1 (9.1)	2 (20)
Síntomas más frecuentes referidos por los pacientes después de ingerir el medicamento. Después de unos minutos los síntomas desaparecen.		

9. DISCUSIÓN

Hasta la fecha el tratamiento de la EM está enfocado en atenuar la progresión de la enfermedad y secundariamente en mejorar la sintomatología clínica (Frohman, Racke, & Raine, 2006). Tomando en cuenta que: a) en la actualidad no hay un tratamiento aceptado universalmente para las alteraciones cognitivas en la EM, b) la 4-AP es liposoluble y, como una consecuencia, al atravesar la barrera hematoencefálica (Fil, Sud, & Sattler, 2015; Jensen et al., 2014a) bloquea los canales de potasio dependientes de voltaje que son claves para controlar la excitabilidad de la membrana, c) la 4-AP regula el crecimiento del axón y d) la 4-AP, estimula la liberación de neurotransmisores -como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la acetilcolina- debido a la despolarización sostenida de la membrana y al flujo de Ca^{2+} (Jensen et al., 2014; Kasatkina, 2016), se propuso evaluar el posible efecto positivo de la 4-AP sobre la cognición en la EM.

Los estudios de pacientes con EM sugieren que las dosis empleadas de 4-AP y el tiempo de suministro del tratamiento son factores fundamentales para la obtención de los efectos esperados de mejoría cognitiva (Jensen et al., 2014; Pavsic, Pelicon, Ledinek, & Segal, 2015; Romani et al., 2004; Rossini et al., 2001; Ruck et al., 2014; Smits et al., 1994); otro factor es si el fármaco es de liberación inmediata o prolongada. En el presente trabajo se muestra por dos aproximaciones de análisis estadístico (comparaciones Antes vs. Después del tratamiento y comparación entre grupos 4-AP y Placebo) que con dosis de 4-AP de liberación inmediata (42.7 ± 11 mg al día, que equivale a 0.63 ± 0.05 mg por kg de peso al día) al final del tratamiento los pacientes con EM tuvieron mejor desempeño en los procesos de atención, FE (i.e., fluidez verbal, velocidad de procesamiento y planeación), praxias gráficas y habilidades visuoespaciales, que son las funciones que se alteran con mayor frecuencia en estos pacientes (Bobholz & Rao, 2003; Bonelli & Cummings, 2007; Brassington & Marsh, 1998; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Longoni et al., 2015; Rao et al., 1991). Estos hallazgos concuerdan con otro estudio donde se dieron dosis de liberación inmediata de 40 mg/día (Smits et al., 1994), aunque en éste último sólo se reportó mejoría en el SDMT. En cambio, a dosis de 30-32 mg/día y liberación prolongada, no se ha reportado mejoría cognitiva (Romani et al., 2004; Rossini et al., 2001). Al considerar la administración por largo tiempo (i.e., 9-12 meses) y liberación prolongada, aún con dosis bajas (20 mg al día), (Ruck et al., 2014) se ha mostrado un efecto benéfico en la memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (Pavsic et al., 2015; Ruck et al., 2014).

Al igual que en otras investigaciones el efecto benéfico observado en los pacientes que respondían positivamente al tratamiento se manifestó durante los primeros catorce días; estos

pacientes corresponden a lo que Pavsic (Pavsic et al., 2015) y Ruck (Ruck et al., 2014) denominaron “buenos respondedores”.

Como los pacientes con EM tienen un amplio rango de anormalidades en su desempeño cognitivo, debido a la heterogeneidad y localización de las lesiones, no hay un perfil bien definido ni pruebas neuropsicológicas preestablecidas para esta población (Jensen et al., 2014). En la mayor parte de los ensayos clínicos se ha utilizado principalmente la batería BRB-MS; en otros ensayos se ha utilizado la Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), en donde la parte cognitiva es evaluada por el PASAT; pero el PASAT sólo evalúa memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y habilidad aritmética, lo que hace necesario complementarla con otras pruebas que abarquen otros dominios cognitivos afectados en esta enfermedad (Pavsic et al., 2015). Por ejemplo, en este estudio sólo se observó un efecto positivo en el subtest FV de la batería BRB-MS (Jensen et al., 2014a; Smits et al., 1994) y en 4 de las 10 subescalas analizadas de esta prueba hubo puntuaciones máximas pretratamiento. Asimismo, pruebas como el DD del PIEN, la ROCF y la TOL, no empleadas en previos ensayos clínicos, resultaron ser útiles en la evaluación del efecto positivo del medicamento. Sin embargo, es necesario señalar que varios pacientes de ambos grupos obtuvieron la máxima puntuación en 10 de las subpruebas; este efecto de techo que tuvieron algunas tareas pudo oscurecer el efecto benéfico del medicamento y las diferencias entre grupos. Es decir, no todas las pruebas que se utilizaron para evaluar a estos pacientes discriminaron las alteraciones cognitivas. Esto puede deberse en gran medida a las características que presentan los pacientes como: la escolaridad, ya que ésta les provee de una reserva cognitiva importante para combatir el DC, la actividad que desempeñaban los pacientes (pues se identificaron diferentes estrategias para resolver las pruebas aplicadas) y por último: que al no tener las lesiones en el mismo lugar, hizo que se encontrara una heterogeneidad en los procesos alterados por lo que no todos se encontraban afectados de igual forma.

El cambio positivo observado en el grupo placebo en SDMT y en recuerdo inmediato 7/24 de la BRB-MS y en la ROCF recuerdo diferido y en tiempo de ejecución de cubos, puede deberse a los resultados objetivos y subjetivos del efecto placebo que se llegan a presentar del 30 a 40% de los pacientes (Kienle & Kiene, 1997). Esto es porque tales resultados representan puntuaciones aisladas de procesos cognitivos diferentes, (i.e. en la subprueba de cubos, aunque disminuyó el tiempo de ejecución, no se encontró mejoría en la integración de las figuras).

Se encontró que la cefalea, parestesias, y náusea, son los efectos adversos más frecuentemente ocasionados por la 4-AP, como es referido por otros autores (Goodman & Stone, 2013; Jensen et al., 2014a); sin embargo, en esta ocasión las parestesias se localizaron en cabeza (cara,

lengua y boca) y el insomnio, que también fue frecuente en el presente estudio (incluyendo al grupo placebo), ha sido referido por (Goodman & Stone, 2013), aunque este último no menciona si los eventos adversos los presenta el grupo placebo.

El mecanismo de acción por el cual mejora la función cognitiva es que, al bloquear los canales de potasio, la 4 aminopiridina reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Al intensificar la formación del potencial de acción, en el sistema nervioso central pueden conducirse más impulsos (Kasatkina, 2016).

Las alteraciones cognitivas basales de los pacientes de este estudio concuerdan con las reportadas en otros estudios, donde se reporta que la atención y las funciones ejecutivas, son las funciones que se alteran con mayor frecuencia, siendo estas últimas, las funciones de orden superior consideradas más complejas, ya que requieren la fijación de la atención para analizar, planear y ejecutar (Prakash et al., 2008).

10. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS.

La eficacia limitada de la 4-AP puede atribuirse a la heterogeneidad de la EM, al tamaño y distribución de las lesiones, a polimorfismos individuales de los canales de potasio dependientes de voltaje que producen canales específicos más o menos susceptibles a la medicación (Pavsic et al., 2015); al grado de daño axonal por la desmielinización o, a la combinación de ellos; esto podría explicar también la presencia de un 30 a 40 % de buenos o malos respondedores (Goodman & Stone, 2013; Jensen, Ravnborg, Dalgas, & Stenager, 2014b; Lugaresi, 2015).

Es conveniente para futuros estudios incrementar el tamaño de las muestras, con el objetivo de lograr resultados más robustos. Dado que la evaluación neuropsicológica es el parámetro de mejoría, también se propone seleccionar las subpruebas neuropsicológicas que evalúen los dominios cognitivos alterados acordes con los pacientes (para evitar el efecto techo), en este caso las pruebas dígitos directos, fluidez verbal, figura compleja de Rey y Torre de Londres fueron las mejores pruebas que discriminaron la mejora cognitiva. También se deberían medir los niveles séricos del medicamento, realizar espectroscopía por resonancia magnética y aplicar alguna evaluación de calidad de vida. Además, sería deseable hacer la comparación de dosis similares del fármaco en formulación de liberación inmediata versus liberación prolongada, durante el mismo tiempo de administración, para ver si el beneficio del medicamento difiere. Podría ser útil también evaluar el control de esfínteres, la actividad sexual y la rápida

recuperación después de presentar un brote, lo que aparentemente indicó algún grado de mejoría observado en el presente estudio.

11. CONCLUSIONES

La 4-AP mejoró el desempeño de algunos procesos cognitivos (atención, funciones ejecutivas, praxias gráficas y habilidades visuoespaciales) en pacientes con EMRR a las dosis y lapso administrado; además, la 4-AP mostró ser un medicamento seguro, con eventos adversos leves que no ameritaron su discontinuación. El presente estudio fue enfocado para medir eficacia y seguridad. Por último, las pruebas DD, FV, ROCF y TOL resultaron ser útiles en la evaluación de la función cognitiva en este ensayo clínico, estas pruebas involucran los procesos cognitivos de: Atención, Funciones ejecutivas (fluidez verbal, memoria de trabajo, planeación y memoria visual).

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alegre, J. (2008). Esclerosis Múltiple: alteraciones cognitivas y actividades de la vida diaria. *Revista Terapia Ocupacional Galicia*, 5(1), 25. Retrieved from <http://www.revistatog.com/num7/original1.htm>
- Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*, 71(2), 129–135. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>
- Amato, M. P., Portaccio, E. &, & Zipoli, V. (2006). Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 183–186. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.017>
- Arango-Lasprilla, J., & DeLuca, J. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 19, 1–6. Retrieved from <http://www.unioviado.net/reunido/index.php/PST/article/view/8589>
- Arnett, P., & Forn, C. (2007). [Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis]. *Revista de Neurología*, 44(3), 166–172. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285522>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A proposed system and its control processes BT - The Psychology of Learning and Motivation. *The Psychology of Learning and Motivation*, 2(5), 89–195. <https://doi.org/10.1111/j.2007.0030-1299.15674.x>
- Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). *Working memory The multiple-component model. Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control.*
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*.
- Barco, A. N., Del Pino Sánchez López, M., Ribal, J. B., Pérez, T. O., & Pérez, M. Á. H. (2008). Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20(4), 583–588.
- Beatty, W. W., & Monson, N. (1991). Metamemory in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(2), 309–327. <https://doi.org/10.1080/01688639108401046>
- Bellman, S. (2017). Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *International Journal of Evidence Based Healthcare*, 15(4), 186–187.
- Bench, C., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. J., &, & Dolan, R. J. (1993). Investigations of the Functional Anatomy of Attention Using the Stroop Test. *Neuropsychologia*, 31(9), 907–922. Retrieved from https://ac.els-cdn.com/002839329390147R/1-s2.0-002839329390147R-main.pdf?_tid=269e34a5-9fc0-4418-b19c-1b4a6d00446e&acdnat=1547400816_7c7b37caa441687e90f1be6ce59593b2
- Bever Jr, C. T., & Judge, S. I. (2009). Sustained-release fampridine for multiple sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(7), 1013–1024. <https://doi.org/10.1517/13543780903002082>
- Black, F. W. (1986). Neuroanatomic and neuropsychologic correlates of digit span performance by brain-damaged adults. *Perceptual and Motor Skills*, 63(2, Pt 2), 815–822.
- Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D., & Mørk, S. J. (2003). Subpial demyelination in

- the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62(7), 723–732. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12901699>
- Bobholz, J. a, & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283–288. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 141–151. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540080076020>
- Brassington, J. C. &, & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, 8(2), 43–77. <https://doi.org/10.1023/A:1025621700003>
- Cabrera-Gómez, J. A., Santana Capote, E., Echazábal-Santana, N., Díaz de la Fe, A., Casanova, M. &, & Gómez, L. (2000). Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Researchgate.Net*, 31, 482–493. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Alina_Gonzalez-Quevedo/publication/12297476_Actual_status_of_multiple_sclerosis_in_Cuba_National_cooperative_group_for_the_clinical_trial_Recombinant_interferon_alpha-2b_in_multiple_sclerosis/links/00b4952e133eb8f41000
- Cáceres, F., Vanotti, S., Rao, S., & Workgroup, R. (2011). Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(10), 1094–1098. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.603690>
- Carr, S. E., das Nair, R., Schwartz, A. F., & Lincoln, N. B. (2014). Group memory rehabilitation for people with multiple sclerosis: a feasibility randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 28(6), 552–561. <https://doi.org/10.1177/0269215513512336>
- Carretero, A., Bowakim, D., & Acebes, R. (2001). Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*, 11(9), 516–529. <https://doi.org/10.4321/S1131-57682001000900002>
- Cavo, P. (2015). Introducción a la historia de la esclerosis múltiple Introduction to the history of multiple sclerosis. *Acta Neurológica Colombiana.*, 31(1700), 119–124. Retrieved from <file:///C:/Users/Mariibeell/Desktop/ENFERMERIA/6 semestre/investigacion/esclerosis/Cavo, P. 2015.pdf>
- Charcot, J. (1879). Lectures on the diseases of the nervous system: delivered at la Salpêtrière.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., Moore, N. B., &, & Ricker, J. H. (2005). Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(1), 58–68. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1118oa>
- Chiaravalloti, N. D., Moore, N. B., Nikelshpur, O. M., &, & DeLuca, J. (2013). An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology*, 81(24), 2066–2072. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8>
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., &, & Petersen, S. E. (1993). A PET study of visuospatial attention. *Journal of Neuroscience*, 13(March), 1202–1226.

- Corona, T., Flores, J., Oreja-Guevara, C., Lubrini, G., Virgili, J. A., Villoslada, P., & Torres, A. M. A. (2009). ESCLEROSIS MÚLTIPLE. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 12.
- Correale, J., Fiol, M., & Gilmore, W. (2006). The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology*, 67(4), 652–659. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233834.09743.3b>
- Cortés, J.; Galindo y Vila, G.; Salvador, J. (1996). propiedades psicometricas figura compleja de Rey.pdf. *Salud Mental*.
- Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671–684. <https://doi.org/10.1093/bja/45.12.1236>
- Cuevas G. C., L. G. (2010). *Aspectos genéticos. En esclerosis múltiple*. (1ra. Edici). México: Planeación y desarrollo.
- Culbertson, W. C., & Zillmer, E. A. (1998). The tower of London(DX): A standardized approach to assessing executive functioning in children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(3), 285–301. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00033-4)
- D'Elia, F., Satz, P., & Uchiyama, C. (1994). *Color trails Adult form manual*. Odessa.
- das Nair, R., Martin, K. J., & Lincoln, N. B. (2016). Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008754.pub2>
- das Nair, R., Ferguson, H., Stark, D. L., & Lincoln, N. B. (2012). Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), CD008754. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008754.pub3>
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulsky, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18(1), 193–222. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033400>
- Diseases, A. A. for R. into N. and M., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1915–1927. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0344>
- Engel, C., Greim, B., & Zettl, U. K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(2 SUPPL.), 30–34. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2009-2>
- Eysenck, M. W., & Keane, M. T. (2011). Cognitive Psychology: A Student's Handbook. *British Journal of Psychology*, 102(1), 138–141. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2010.02010.x>
- Feldberg, C. (2007). *Autoeficiencia y rendimiento en memoria episódica verbal, y su influencia en las personas de edad*. Facultad de Medicina, UBA, Argentina.
- Fernandez-Duque, D., & Posner, M. I. (2001). Brain Imaging of Attentional Networks in Normal and Pathological States. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(1), 74–

93. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.1.74.1217>

- Fil, L., Sud, P., & Sattler, S. (2015). A Massive Overdose of Dalfampridine. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(7), 1177–1179. <https://doi.org/10.5811/westjem.2015.8.26127>
- Filley, C. M. (2005). Aspectos neuroconductuales de los trastornos de la sustancia blanca cerebral, 28, 685–700.
- Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942–955. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052130>
- Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. (Raven Press, Ed.) (3rd. ed.). New York.
- Fuster, J. M. (1999). *Cognitive functions of the frontal lobes*. (G. Press, Ed.). London.
- Fuster, J. M. (2002). Physiology of executive functions: The perception-action cycle. *Researchgate*, (August 2002), 96–108. <https://doi.org/10.1093/acprof>
- Galán, L., Biscay, R., Rodríguez, J. L., Pérez-Abalo, M. C., & Rodríguez, R. (1997). Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation tests. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102(3), 240–247. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(96\)95155-3](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(96)95155-3)
- García-Morales, P., Gich-Fullà, J., Guardia-Olmos, J., & Peña-casanova, J. (1998). Series de dígitos , series automáticas y orientación : normas ampliadas del Test Barcelona *. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 13(6), 25–29.
- García, M. C., Plasencia, P. M., Benito, Y. A., Gómez, J. J. B., & Marcos, A. R. (2009). Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema*, 21(3), 416–420. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2009-11131-012&site=ehost-live%5Cnkirschchemcg@hotmail.com>
- Gich, J., Freixanet, J., García, R., Vilanova, J. C., Genís, D., Silva, Y., ... Ramió-Torrentà, L. (2015). A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line1: A cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(10), 1332–1343. <https://doi.org/10.1177/1352458515572405>
- Goodman, A. D. & Stone, R. T. (2013). Enhancing Neural Transmission in Multiple Sclerosis (4-Aminopyridine Therapy). *Neurotherapeutics*, 10(1), 106–110. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0156-3>
- Grijalva, I., Guízar-Sahagún, G., Castañeda-Hernández, G., Mino, D., Maldonado-Julián, H., Vidal-Cantú, G., ... Arenas-Hernández, R. (2003). Efficacy and safety of 4-aminopyridine in patients with long-term spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacotherapy*, 23(7), 823–834. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885095>
- Haensch, C. A., & Jörg, J. (2006). Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.06.001>
- Hayes, K. C. (2004). The Use of 4-Aminopyridine (Fampridine) in Demyelinating Disorders. *CNS Drug Reviews*, 10(4), 295–316. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2004.tb00029.x>
- He, D., Zhang, Y., Dong, S., Wang, D., Gao, X., & Zhou, H. (2013). Pharmacological treatment

- for memory disorder in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD008876. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008876.pub3>
- Hensiek, A. E., Seaman, S. R., Barcellos, L. F., Oturai, A., Eraksoi, M., Cocco, E., ... Compston, D. A. S. (2007). Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 68(5), 376–383. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252822.53506.46>
- Hildebrandt, H., Lanz, M., Hahn, H. K., Hoffmann, E., Schwarze, B., Schwendemann, G., & Kraus, J. A. (2007). Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(1), 33–43. <https://doi.org/10.1055/s-2005-919589>
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonneville, L. M., de Groot, V., & Polman, C. H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.018>
- Introzzi, I., López-Ramón, F., & Urquijo, S. (2008). Desempeño mnésico y funciones ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple (EM). *Avances En Psicología Latinoamericana*, 26(2), 242–251.
- Jensen, J. M., & Shi, R. (2003). Effects of 4-aminopyridine on stretched mammalian spinal cord: the role of potassium channels in axonal conduction. *Journal of Neurophysiology*, 90(4), 2334–2340. <https://doi.org/10.1152/jn.00154.2009>
- Jensen, H. B., Ravnborg, M., Dalgas, U., & Stenager, E. (2014a). 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 7(2), 97–113. <https://doi.org/10.1177/1756285613512712>
- Jensen, H. B., Ravnborg, M., Dalgas, U., & Stenager, E. (2014b). 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 7(2), 97–113. <https://doi.org/10.1177/1756285613512712>
- Jensen, H., Ravnborg, M., Mamoei, S., Dalgas, U., & Stenager, E. (2014). Changes in cognition, arm function and lower body function after Slow-Release Fampridine treatment. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1872–1880. <https://doi.org/10.1177/1352458514533844>
- Jønsson, A., Korfitzen, E. M., Heltberg, A., Ravnborg, M. H., & Byskov-Ottosen, E. (1993). Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88(6), 394–400. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb05366.x>
- JR Keane. (2005). Internuclear Ophthalmoplegia. *Arch Neurol*, 62, 714–717. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/552b/a36416508b3db9f6a3402ce5ca80b85cdf1.pdf>
- Kasatkina, L. A. (2016). 4-Aminopyridine sequesters intracellular Ca²⁺ which triggers exocytosis in excitable and non-excitable cells. *Scientific Reports*, 6(October), 34749. <https://doi.org/10.1038/srep34749>
- Kidd, D., Barkhof, F., McConnell, R., Algra, P. R., Allen, I. V., & Revesz, T. (1999). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*, 122(1), 17–26. <https://doi.org/10.1093/brain/122.1.17>
- Kienle, G. S. & Kiene, H. (1997). the Powerful Placebo Effect- Fact or Fiction, Gunver, 1997.Pdf. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(12), 1311–1318.
- Köpke, S., Solari, A., Khan, F., Heesen, C., & Giordano, A. (2014). Information provision for

people with multiple sclerosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *The Cochrane Collaboration*, (4), 1–57.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010508.pub2.www.cochranelibrary.com>

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. (O. U. Press, Ed.). USA.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (1995). *Neuropsychological assessment*. (Oxford Univer. Press., Ed.). New York.
- Lezak, M. D. (1982). the Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lincoln, N. B., Dent, A., Harding, J., Weyman, N., Nicholl, C., Blumhardt, L. D., & Playford, E. D. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 72(1), 93–98. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=11784832>
- Longoni, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., ... Filippi, M. (2015). Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain Structure and Function*, 220(1), 435–444. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0665-9>
- Lublin, FD, & Reingold, S. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*, 46 (4), 907–911. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780061>
- Lublin, F. D. (2014). New multiple sclerosis phenotypic classification. *European Neurology*, 72(suppl 1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
- Lugaresi, A. (2015). Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(2), 295–306. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.993315>
- Luria, A. R. (1984). *La memoria. Atención y Memoria*.
- Macías-Islas, M., Aguayo-Arelis, A., Rábago Barajas, B., Velásquez Quintana, M. & Arango-Lasprilla J. (2015). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple del occidente de México Cognitive. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 16(3), 1–12. Retrieved from www.revexneuroci.com / ISSN 1665-5044
- Mahler, M. E. (1992). Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatric Clinics*, 15(2), 427–438.
- Martínez-Juárez, I. E., López-Meza, E., González-Aragón, M. del C. F., Ramírez-Bermúdez, J., & Corona, T. (2009). Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms. *Epilepsy Research*, 84(2–3), 250–253. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.01.009>
- Maza, M. de la, García, J., Bernal, J., & Fuentes, M. (2000). Revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México. *Revista de Neurología*, 31(5), 494–495. Retrieved from <http://www.revneurolog.com/3105/j050494.pdf>

- McDonald, I., & Compston, A. (2006). The symptoms and signs of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4, 321–322.
- McDonald, W. I., & Ron, M. A. (1999). Multiple sclerosis: The disease and its manifestations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 354(1390), 1615–1622. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0506>
- Mendozzi, L., Pugnetti, L., Motta, A., Barbieri, E., Gambini, A., & Cazzullo, C. L. (1998). Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 19(S6), S431–S438. <https://doi.org/10.1007/bf00539601>
- Miller, A. E., & Coyle, P. K. (2004). Clinical Features of Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 10, 38–73. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000293634.15851.7d>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*, 10(1), 28–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2011.10.001>
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(76\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(76)80035-4)
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In & D. S. RJ Davidson, GE Schwartz (Ed.), *Consciousness and self-regulation* (pp. 1–18). New York: Plenum Press.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Clinical course and diagnosis. *The New England Journal of Medicine*, 343, 938–952. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00267.2006>
- Paes, R. A., Alvarenga, R. M. P., Vasconcelos, C. C. F., Negreiros, M. A., & Landeira-Fernández, J. (2009). Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Revista de Neurología*, 49(7), 343–348.
- Pardo, J. V., Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, 349(6304), 61–64.
- Parkin, A. J., Medina, A., Belinchón, M., & Ruiz-Vargas, J. M. (1999). *Exploraciones en neuropsicología cognitiva*. (M. Panamericana, Ed.). Madrid.
- Pavsic, K., Pelicon, K., Ledinek, A. H. & Segá, S. (2015). Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 139, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.08.023>
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 73–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Peyster, J. M., Rao, S. M., LaRocca, N. G., & Kaplan, E. (1990). Guidelines for Neuropsychological Research in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 47(1), 94–97. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530010120030>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald

- criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Pontón, M. O., Satz, P., Herrera, L., Ortiz, F., Urrutia, C. P., Young, R., ... Namerow, N. (1996). Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS): Initial report. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 2(2), 96–104. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375194>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13(1), 25–42.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2667(1–2), 100–106. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8368-9>
- Prakash, R. S., Snook, E. M., Lewis, J. M., Motl, R. W., & Kramer, A. F. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1250–1261. <https://doi.org/10.1177/1352458508095004>
- Pusswald, G., Mildner, C., Zeberholz, K., Auff, E., & Lehrner, J. (2014). A neuropsychological rehabilitation program for patients with Multiple Sclerosis based on the model of the ICF. *NeuroRehabilitation*, 35(3), 519–527. <https://doi.org/10.3233/NRE-141145>
- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(5), 503–542. <https://doi.org/10.1080/01688638608405173>
- Rao, S. M. (2004). Cognitive Function in Patients with Multiple Sclerosis: Impairment and Treatment. *International Journal of MS Care*, 6(1), 9–22. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-6.1.9>
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G. J., ... Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 685–691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., & Aubin-Faubert, P. S., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2), 161–161. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.161>
- Riise, T., Grønning, M., Fernández, O., Lauer, K., Midgard, R., Minderhoud, J. M., ... Aarli, J. A. (1992). Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(3), 212–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04031.x>
- Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A. W., & Stilson, D. W. (1980). The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 48(5), 605–614. <https://doi.org/10.1037//0022-006X.48.5.605>
- Romani, A., Bergamaschi, R., Candeloro, E., Alfonsi, E., Callieco, R., & Cosi, V. (2004). Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic

treatment. *Multiple Sclerosis Journal*, 10(4), 462–468. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71921823>

- Rossini, P. M., Pasqualetti, P., Pozzilli, C., Grasso, M. . G., Millefiorini, E., Graceffa, A., ... Zibellini, G. (2001). Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Multiple Sclerosis Journal*, 7(6), 354–358. <https://doi.org/10.1177/135245850100700602>
- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD009131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>
- Ruck, T., Bittner, S., Simon, O. J., Göbel, K., Wiendl, H., Schilling, M., & Meuth, S. G. (2014). Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 337(1–2), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.011>
- Sadovnick, A. D., Yee, I. M., Guimond, C., Reis, J., Dymont, D. A., & Ebers, G. C. (2009). Age of onset in concordant twins and other relative pairs with multiple sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 170(3), 289–296. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp143>
- Salvador J., Cortés J., G. G. (1996). Propiedades cualitativas en la ejecución de la Figura Compleja de Rey a lo largo del desarrollo en población abierta. *Salud Mental*.
- Schacter, D. L. & Tulving, E. (1994). *Memory systems*.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1002–1010. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
- Sedó, M. A. (2004). Test de las cinco cifras: Una alternativa multilingüe y no lectora al test de Stroop. *Revista de Neurología*, 38(9), 824–828.
- Shallice, T. I. M., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114(2), 727–741.
- Sistiaga, A., Castillo-Triviño, T., Aliri, J., Gaztañaga, M., Acha, J., Arruti, M., ... Olascoaga, J. (2014). Rendimiento cognitivo y calidad de vida de la esclerosis múltiple en Gipuzkoa. *Revista de Neurología*, 58(8), 337–344.
- Smith, K. J., & McDonald, W. I. (1999). The pathophysiology of multiple sclerosis the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 354(1390), 1649–1673. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0510>
- Smits, R. C. F., Emmen, H. H., Bertelsmann, Kuling, B. M., Loenen, V. A. C., & and Polman. (1994). The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: A pilot study.pdf. *Neurology*, 44, 1701–1705.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(2), 117–130. <https://doi.org/10.1080/01688638708405352>
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice*. (G. Press, Ed.). New York.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2017). *Cognitive rehabilitation: An integrative*

- neuropsychological approach.* (G. Publications, Ed.).
- Sokolov, E. N. (1970). *Mecanismos de la memoria*. Moscú.
- Solari, A., Bmj, U., Giuliani, G., Pucci, E., & Taus, C. (2009). Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis (Review), (4).
- Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L., Pucci, E., Forni, M., Mancardi, G., & Pozzilli, C. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: A randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 222(1–2), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.027>
- Spatz, Josef, Robert Chaix, and B. M. (2001). Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 248.1, 2–9.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Stuifbergen, A. K., Becker, H., Perez, F., Morison, J., Kullberg, V. & Todd, A. (2012). A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 26(10), 882–893. <https://doi.org/10.1177/0269215511434997>
- Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1987). *The frontal lobes and control of cognition and memory*. (R. Press, Ed.). New York.
- Tesar, N., Bandion, K. & Baumhackl, U. (2005). Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis – a randomised controlled trial Effektivität eines neuropsychologischen Trainingsprogramms für Patienten mit Multipler Sklerose – eine kontrollierte randomisierte klin. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 117(21–22), 747–754. <https://doi.org/10.1007/s00508-005-0470-4>
- Tirapu-Ustárroz, J., Rios-Lago, M., Maestú-Unturbe, F., & Arnau, E. (2011). *Manual de Neuropsicología*. (E. Viguera, Ed.). Barcelona.
- Tullman, M. J., & Lublin, F. D. (2004). Evaluating multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 218(1–2), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.11.001>
- Victor, M., Ropper, H., & Adams, R. D. (2001). *Multiple sclerosis and allied demyelinating disorders*. In *Adams and Victor's Principles of Neurology*. (McGraw-Hill, Ed.). New York.
- Wilken, J. A., & Sullivan, C. (2007). Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Neurologist*, 13(6), 343–354. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31806dc2e8>
- Wishart, H., & Sharpe, D. (1997). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of Clinical and Experimental ...*, 19(6), 810–824. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9524876> <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01688639708403762>
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2), 115–136. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(98\)00157-7](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00157-7)

13. ANEXOS

ANEXO 1 BATERÍA NEUROPSICOLOGICA DE SCREENING EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Versión Argentina.

Autor:
Stephen Rao, Ph D
Medical College of Wisconsin, USA

Validado por:
Dr. Fernando Cáceres.
Lic. Sandra Vanotti
INEBA- Instituto de Neurociencias Buenos Aires

Orden de administración de los test.

La siguiente tabla indica el orden recomendado en el cual deberían ser administrados los test y provee tiempos aproximados para la administración de cada técnica en minutos. Estos tiempos de administración variaran según la familiaridad del examinador en su administración y en la extensión de las dificultades físicas y/o cognitivas que el paciente presente.

Test neuropsicológicos.	Tiempo de administración.
• Test selectivo de memoria (TSM)	8 minutos.
• 7/24 test de recuerdo espacial	6 minutos.
• Fluidez verbal	4 minutos
• PASAT	10 minutos.
• TSM Recuerdo Diferido	1 minuto.
• 7/24 Recuerdo Diferido	1 minuto.
• Test dígitos símbolos	5 minutos.
	Total 35 minutos.

Descripción de los Test

Test selectivo de memoria. La prueba consiste en una lista de 12 palabras, que el sujeto tendrá que repetir en 6 intentos.

Administración:

“Este es un test de memoria, le voy a leer una lista de 12 palabras. Luego de que termine, le pediré que diga la mayor cantidad de palabras que recuerde en cualquier orden. Luego de eso, le diré las palabras que olvido y le pediré nuevamente que me diga toda la lista, incluso las que dijo antes.”

El examinador luego lee la lista de 12 palabras, con intervalo de 2 segundos. Luego de que se haya leído la última palabra, se pide al examinado que diga las palabras que recuerde. El examinador computa las respuestas correctas en el orden que son recordadas (vea el formulario de puntaje en la siguiente página); intrusiones (por ejemplo; confabulaciones) son anotadas en el margen.

En la segunda toma, se le dice al examinado “ahora intente decirme toda la lista de 12 palabras, incluso si me las ha dicho antes” las tomas de 3 a 6 son una repetición de la segunda toma, donde se le recuerda al examinado solo las palabras que han sido omitidas en la toma precedente.

En el caso de que el sujeto haya repetido en 4 intentos consecutivo una palabra y luego la omita el examinador podrá comentarle que “falta una palabra que previamente había repetido”, a su vez le sugerirá en caso de ser necesario que repase la lista de las palabras en voz alta. Cuando el sujeto diga una palabra que no se encuentre en la lista, se considera una intrusión y el examinador le deberá comentar que esa palabra no está en la lista.

Luego de 20 minutos, se les pide nuevamente a los examinados que verbalicen la lista completa. Esto ocurre luego de la administración del PASSAT:

TEST SELECTIVO DE MEMORIA (TSM)

Forma A

1	2	3	4	5	6	MD
Casa	Casa	Casa	Casa	Casa	Casa	
Rio	Rio	Rio	Rio	Rio	Rio	
Silencio	Silencio	Silencio	Silencio	Silencio	Silencio	
Libro	Libro	Libro	Libro	Libro	Libro	
Carne	Carne	Carne	Carne	Carne	Carne	
Roca	Roca	Roca	Roca	Roca	Roca	
Vida	Vida	Vida	Vida	Vida	Vida	
Orilla	Orilla	Orilla	Orilla	Orilla	Orilla	
Placer	Placer	Placer	Placer	Placer	Placer	
Ventana	Ventana	Ventana	Ventana	Ventana	Ventana	
Lago	Lago	Lago	Lago	Lago	Lago	
Concepto	Concepto	Concepto	Concepto	Concepto	Concepto	
Total Memoria Diferida						

TEST SELECTIVO DE MEMORIA (TSM)

Forma B

1	2	3	4	5	6	MD
Plaza	Plaza	Plaza	Plaza	Plaza	Plaza	
Madre	Madre	Madre	Madre	Madre	Madre	
Fabrica	Fabrica	Fabrica	Fabrica	Fabrica	Fabrica	
Corazón	Corazón	Corazón	Corazón	Corazón	Corazón	
Pueblo	Pueblo	Pueblo	Pueblo	Pueblo	Pueblo	
Vestido	Vestido	Vestido	Vestido	Vestido	Vestido	
Historia	Historia	Historia	Historia	Historia	Historia	
Calle	Calle	Calle	Calle	Calle	Calle	
Motor	Motor	Motor	Motor	Motor	Motor	
Alegría	Alegría	Alegría	Alegría	Alegría	Alegría	
Hombre	Hombre	Hombre	Hombre	Hombre	Hombre	
Color	Color	Color	Color	Color	Color	
Total Memoria Diferida						

7/24 test de recuerdo espacial.

Instrucciones:

Ubique el tablero de 4x 6 frente al sujeto (el lado extenso debe estar alineado horizontalmente con respecto al sujeto) nueve fichas son ubicadas al lado del diseño. Al sujeto luego se le dice “en un momento le voy a mostrar un tablero que es similar al que tiene enfrente excepto que el que le voy a mostrar tiene un diseño o patrón. Podrá mirarlo por 10 segundos, luego le voy a retirar y le voy a pedir que haga uno lo más parecido posible que pueda”.

Presente el tablero A al sujeto por 10 segundos para evitar accidentes en la rotación de 180 grados del diseño; el lado del tablero que esta frente al sujeto debe estar marcado con una etiqueta por detrás. Si el sujeto está imposibilitado de manipular las fichas, él o ella pueden apuntar al cuadro deseado y el examinador pondrá las fichas. Luego, se le pregunta al examinado si ha finalizado y la ubicación de cada ficha es anotada en la ficha de respuestas. Observe que los diseños en las hojas de respuestas están anotados en 180 grados con el fin de ayudar al examinado en los datos. Las fichas que han sido colocadas de manera equivocada son computadas como confabulaciones.

Luego de que las respuestas son registradas, se despeja el tablero y todas las fichas vuelen a lado del tablero blanco. Se le dice al examinado “Le voy a mostrar el mismo diseño. Luego de que lo mire por 10 segundos, le pediré que vuelva a hacerlo nuevamente”. Registre las respuestas del sujeto del mismo modo en que lo hizo en la toma anterior. Esto se repite en un total de cinco veces. Si el sujeto ubica correctamente las siete fichas sin confabulaciones, diga “Eso es correcto, pero le voy a mostrar el diseño una vez más, porque quiero que lo haga correctamente dos veces”. Si el examinado ubica las 7 fichas correctamente, sin confabulaciones, en dos tomas consecutivas, esta fase del test se da por terminada y las siguientes tomas se registran con un puntaje perfecto es siete. Si el sujeto no aprende el diseño en la quinta administración, determine si la falla se debe a dificultades perceptivas haciendo que el sujeto copie el tablero AI o BI con el estímulo del test presente.

Luego de dos tomas con respuestas correctas, se le dice al examinado “Ahora le voy a mostrar un diseño diferente” se le administra el tablero AII o BII, una sola vez, del mismo modo en que se hizo con el AI o BI. El registro del puntaje de este tablero se realiza de la misma manera. Las fichas luego son removidas del tablero y el examinador dice: “Ahora quiero que haga el primer diseño que hizo nuevamente”. No le muestre el tablero AI o BI nuevamente. Se registra el puntaje del mismo modo que la toma anterior.

Luego de un intervalo de aproximadamente 14 minutos, muéstrele al sujeto el tablero blanco con 9 fichas y diga “Me gustaría que haga el primer diseño nuevamente, con el que trabajamos varias veces”. Registre las respuestas correctas y las confabulaciones como lo hizo anteriormente. La administración del recuerdo diferido del /24 debería ocurrir inmediatamente después del recuerdo diferido del MLP-R.

TEST DE MEMORIA ESPACIAL

Nombre: _____ Tel: _____
 Edad: _____ Fecha de nac. _____ / _____ / _____ Sexo: _____

Aplicó: _____ Fecha de aplicación: _____ / _____ / _____

Forma A - B

Forma A - I Forma B - I

•				•	
		•		•	
	•				•
			•		

			•		•
	•				
•			•		
	•			•	

Forma A - II Forma B II

		•			
			•		•
•			•		
	•			•	

			•	•	
•			•		
	•				•
		•	•		

(Forma A-II y B-II son distractoras)

Set I- Ensayo 1 E2 E3 E4

C= I= C= I= C= I= C= I=

E5 Set II Recuerdo inmediato Set I R. D. Set I

C= I= C= I= C= I= C= I=

Copia

C=

PASAT

Prueba de adiciones seriadas por audición espaciada.

Elementos: grabador con enchufe (no pilas), cassette o CD con los estímulos numéricos, formulario de ítem de práctica y Tabla de prueba.

Instrucciones: Para la parte 1 el examinador dice “En esta cinta va a escuchar una serie de dígitos de un número que van a ser presentados 1 de cada 3 segundos. Escuche los primeros 2 dígitos, súmelos y dígame la respuesta, cuando escuche el siguiente número, súmelo al que oyó justo antes, continúe sumando el número siguiente con el anterior. Recuerde, no se le pide que de un número acumulativo total, sino la suma de los dos números que se dicen de manera consecutiva. Por ejemplo, si le dieran los números 5,7,3 y 2 usted diría 12,10 y 5” Puede serle útil, al examinador, escribir los números en un papel y repetir las instrucciones hasta que el sujeto comprende la consigna. “Este es un test difícil si se pierde, solo vuelva a escuchar dos números seguidos y súmelos. Hay algunos ítems de práctica al inicio de la cinta probemos”.

Comience con los ítems de práctica, parando el cassette luego del último ítem de práctica. Repita los ítems de práctica si es necesario hasta que el examinado comprende la consigna. Antes de comenzar el test, recuérdelo nuevamente al examinado que, si él / ella se pierde, que tomen los dos números siguientes que nombra la cinta, y que el test no puede detenerse una vez que ha comenzado. Desaliente el hablar durante el test. El sujeto puede necesitar aliento para continuar con el test si se pierde, pero estimúlelo rápidamente y no detenga la cinta.

Para la parte 2, el examinador dice “Hay una segunda parte de este test, idéntica a la primera, excepto que ahora los números vienen más rápidamente, uno cada 2 segundos. Probemos los ítems de práctica”.

Proceda directamente a la toma del test de los ítems de práctica.

Usted debe siempre administrar por lo menos 1 vez una práctica antes de realizar la prueba completa.

Si la persona realiza un error realiza una suma total) se debe detener la grabación (solo en el ítem de práctica), explicar nuevamente la consigna y mostrar el error en el formulario enfatizado que no debe hacer la suma total, luego comenzar el ítem de práctica desde el inicio, si vuelve a cometer un error realice el mismo procedimiento.

Si presenta errores matemáticos, se debe continuar y no detenerse en los ítems de prueba

No se debe realizar la operación matemática de forma oral (voz alta), tampoco puede utilizar sus dedos o alguna marca que lo ayude en el cálculo.

Después de dos “no respuestas consecutivas” incitarlo a que continúe diciendo “sume los próximos dos números que escuche”.

Pasat – 3 segundos**Forma A**

Práctica:

9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
10	4	8	7	8	10	13	16	8	5

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

Pasat – 2 segundos

Práctica:

3+8	2	7	9	1	8	5	2	6	4
11	10	9	16	10	9	13	7	8	10

4+3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
7	10	9	7	6	9	14	15	10	8
9	4	6	3	5	8	1	6	2	7
16	13	10	9	8	13	9	7	8	9
5	9	4	5	2	6	4	8	3	5
12	14	13	9	7	8	10	12	11	8
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14	16	11	6	10	13	7	3	7	10
7	3	5	9	6	4	5	3	9	4
11	10	8	14	15	10	9	8	12	13
1	8	3	1	6	8	5	4	2	6
5	9	11	4	7	14	13	9	6	8

Pasat – 3 segundos**Forma B**

Práctica:

9+1 10	3 4	5 8	2 7	6 8	4 10	9 13	7 16	1 8	4 5
-----------	--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------	--------	--------

2+7 9	5 12	8 13	2 10	9 11	6 15	4 10	1 5	3 4	6 9
3 9	6 9	2 8	8 10	4 12	9 13	1 10	6 7	7 13	2 9
4 6	1 5	5 6	7 9	3 10	9 12	7 16	2 9	6 8	8 14
4 12	2 6	5 7	8 13	5 13	9 14	3 12	7 10	1 8	4 5
2 6	4 6	3 7	6 9	1 7	7 8	3 10	8 11	3 11	9 12
1 10	3 4	5 8	2 7	6 8	4 10	9 13	7 16	1 8	4 5

Pasat – 2 segundos

Práctica:

3+8 11	2 10	7 9	9 16	1 10	8 9	5 13	2 7	6 8	4 10
-----------	---------	--------	---------	---------	--------	---------	--------	--------	---------

7+8 15	6 14	3 9	7 10	5 12	9 14	1 10	2 3	6 8	8 14
3 11	6 9	2 8	5 7	9 14	7 16	1 8	8 9	3 11	6 9
7 13	4 11	2 6	5 7	3 8	8 11	6 14	2 8	3 5	7 10
3 10	5 8	2 7	8 10	5 13	3 8	7 10	4 11	1 5	5 6
2 7	4 6	1 5	6 7	3 9	9 12	7 16	1 8	8 9	4 12
6 10	2 8	5 7	8 13	1 9	9 10	7 16	2 9	8 10	3 11

Fluencia Verbal.

Instrucciones: “Le voy a decir una letra del abecedario y quiero que me diga la mayor cantidad de palabras que pueda que comiencen con esa letra. Tengo algunas reglas para esta tarea. Una es que no puede decir nombres propios. Eso significa nombres propios y palabras que comiencen con letra mayúscula. Entonces, si le diese la letra “N”, no debe decir Natalia o Noruega. “Tampoco quiero que diga ningún número, entonces no comience a contar noventa, noventa y uno...” “Y Cuando me diga una palabra solo puede usar una forma de esa palabra, Entonces si dice “Navegar, no siga diciendo “Navegan”, “Navegaban”, “Navegante”, y así, ¿Está bien? Solo dígame la mayor cantidad de palabras que pueda, sin utilizar las cosas de las cuales recién hablamos, tendrá un minuto para hacer esto; yo le diré cuando comenzar y cuando parar”. El examinador puntúa cuando comienza y cuando finaliza cada toma. Registre las respuestas en la ficha. O corrija errores o desviaciones de las normas. Si el examinado para antes de que finalicen los 60 segundos, aliéntelo a que piense algunas palabras más.

Para la forma A, que utiliza las letras F, A y S, el examinador dice “La primera letra que voy a darle es F”. Luego de que el examinado finaliza dando palabras que comiencen con la letra F (luego de un minuto), el examinador dice “Ahora quiero que me diga la mayor cantidad de palabras que pueda que comiencen con la letra A”. Las mismas instrucciones son dadas para la letra “S”. Para la forma B, se utilizan las letras P, R y M.

FLUENCIA VERBAL

	FORMA A F	FORMA B P	FORMA A A	FORMA B R	FORMA A S	FORMA B M
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						

Test digito símbolo.

Administración: Ubique la grilla del test digito símbolo delante del sujeto donde existen 9 símbolos del 1 al 9, cada símbolo tiene un número correspondiente. A continuación, se le dice al sujeto “En este tablero aparecen una serie de símbolos y cada uno de ellos tienen un numero; Usted, debe decir (en forma oral) el número que me corresponde a cada símbolo, debe decirlos en forma consecutiva, no debe saltar las casillas. Yo le diré cuando comenzar y cuando parar”. Usted debe consignar las respuestas en la grilla con las respuestas correctas impresas, en un tiempo de 90 segundos.

Se realiza la práctica hasta la línea marcada (10 casilleros).

Puede facilitarle al sujeto un lápiz para ubicarse en la grilla.

TEST DIGITO SIMBOLO.

(— •	┌	└	┌	>	+)	— •
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┌	— •	(┌	>	— •	└	(>	— •	(>	(— •
└	>	(— •	┌	>	┌	└	(— •	>	— •	└	┌)
└	┌	+)	(┌	+	└)	┌	— •	— •	┌	└	+
— •	└	┌	(>	└	(┌	>	+	— •)	┌	>	└
— •	┌)	┌	>	+	└	┌	— •	┌	+	— •	— •)	(
>	— •	+	— •	┌	>	└	— •	(+	— •	┌	>)	└
— •)	+	— •	┌	+)	┌	(— •	— •	(└	┌	>

PROGRAMA INTEGRADO DE EXPLORACIÓN
NEUROPSICOLÓGICA - TEST BARCELONA®

4. DIGITOS				*Ahora le voy a decir unos #s y usted los va a repetir en el mismo orden en que yo los diga. Espere a que yo termine de decirlos*
** DIRECTOS (09)	** INVERSOS (08)			
4-7-3	3 5-2	2		
5-8-6	3 7-9	2	<input style="width: 40px; height: 40px;" type="text"/>	
6-1-5-3	4 2-6-3	3	directos	
7-4-9-2	4 8-4-7	3		
2-7-1-3-4	5 6-1-4-9	4		
3-2-9-5-8	5 4-7-6-3	4		
1-3-7-2-4-9	6 3-5-8-2-6	5	<input style="width: 40px; height: 40px;" type="text"/>	*Ahora va a repetir los #s que le voy a decir, pero al revés de como yo los diga. Empezando del último al primero*
8-5-2-4-3-7	6 1-3-9-4-5	5	inversos	
9-6-4-1-8-3-5	7 9-8-1-5-3-6	6		
6-9-8-7-2-5-4	7 4-7-2-6-1-9	6		
3-5-7-6-1-8-2-9	8 8-6-5-7-2-4-3	7		
4-9-1-7-2-5-3-8	8 2-5-9-1-4-8-6	7		
2-6-3-5-8-1-7-9-4	9 7-4-6-8-9-3-1-2	8		
5-1-9-7-4-6-3-8-2	9 3-7-1-5-4-2-8-6	8		

26. ** CUBOS

Tiempo límite: 90 seg.

D (06)

T (18)

- | | | | | | | |
|----|---|---|-------|---------|-------------|---------|
| 1. | 0 | 1 | | 3 =< 30 | 2 = 30 - 60 | 1 => 60 |
| 2. | 0 | 1 | | 3 =< 30 | 2 = 30 - 60 | 1 => 60 |
| 3. | 0 | 1 | | 3 =< 30 | 2 = 30 - 60 | 1 => 60 |
| 4. | 0 | 1 | | 3 =< 30 | 2 = 30 - 60 | 1 => 60 |

Tiempo límite: 180 seg.

- | | | | | | | |
|----|---|---|-------|---------|--------------|----------|
| 5. | 0 | 1 | | 3 =< 60 | 2 = 60 - 120 | 1 => 120 |
| 6. | 0 | 1 | | 3 =< 60 | 2 = 60 - 120 | 1 => 120 |

21. MEMORIA VERBAL

** TEXTOS (INMEDIATA) (23)

EVOC = Evocación texto A + texto B

PREG = Preguntas texto A + texto B

EVOC

PREG

"Le voy a leer una historia y usted va a prestar mucha atención porque luego va a intentar repetirla lo más exactamente posible. Fijese bien" ... "Repita ahora usted la historia desde el principio"

TEXTO A: Una mujer / anciana / tenía una gallina / que ponía huevos de oro / Como la mujer quiso tener pronto mucho oro / mató a la gallina / la abrió / para ver que tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación		PREGUNTAS		Respuestas	
Inmediata					
1.	0 0.5 1	¿Qué persona sale en la historia?	0	0.5	1
2.	0 0.5 1	¿Qué edad tenía, aproximadamente?	0	0.5	1
3.	0 0.5 1	¿Qué animal sale en la historia?	0	0.5	1
4.	0 0.5 1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	0	0.5	1
5.	0 0.5 1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	0	0.5	1
6.	0 0.5 1	¿Qué hizo con la gallina?	0	0.5	1
7.	0 0.5 1	¿Qué hizo después de matarla?	0	0.5	1
8.	0 0.5 1	¿Por qué la abrió, qué quería saber?	0	0.5	1
9.	0 0.5 1	¿Cómo era por dentro la gallina?	0	0.5	1

TEXTO B: Juan García / de 63 años de edad, / presidente municipal de Chalco / en el Estado de México; / cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda. / Estuvo internado 3 días en el Hospital del ISSSTE de Zaragoza / para que le hicieran exámenes médicos. / Se le diagnóstico una enfermedad viral, inofensiva. / Luego, con su mujer, / Carmen / y sus dos hijos: / Antonio y Tomás / continuaron la campaña.

Evocación		PREGUNTAS		Respuestas	
Inmediata					
1.	0 0.5 1	¿Cómo se llamaba el personaje de la historia?	0	0.5	1
2.	0 0.5 1	¿Qué edad tenía?	0	0.5	1
3.	0 0.5 1	¿Cuál era su cargo? ¿Dónde?	0	0.5	1
4.	0 0.5 1	¿En qué ciudad vivía?	0	0.5	1
5.	0 0.5 1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	0	0.5	1
6.	0 0.5 1	¿Se encontraba bien de salud?	0	0.5	1
7.	0 0.5 1	¿Lo llevaron al hospital? ¿A cuál?	0	0.5	1
8.	0 0.5 1	¿Cuántos días estuvo internado?	0	0.5	1
9.	0 0.5 1	¿Para hacerle qué, le llevaron al hospital?	0	0.5	1
10.	0 0.5 1	¿Qué le diagnosticaron?	0	0.5	1
11.	0 0.5 1	¿Qué otros familiares salen en la historia?	0	0.5	1
12.	0 0.5 1	¿Cómo se llamaba su mujer?	0	0.5	1
13.	0 0.5 1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	0	0.5	1
14.	0 0.5 1	¿Qué hicieron después de salir del hospital?	0	0.5	1

SUBTEST-ITEM**PUNTUACIÓN****OBSERVACIONES****** TEXTOS DIFERIDOS (5 min) (23)**

EVOC = Evocación texto A + texto B

EVOC**PREG**

PREG = Preguntas texto A + texto B

TEXTO A: Una mujer / anciana / tenía una gallina / que ponía huevos de oro / Como la mujer quiso tener pronto mucho oro / mató a la gallina / la abrió / para ver que tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación				Respuestas			
Inmediata				P R E G U N T A S			
1.	0	0.5	1	¿Qué persona sale en la historia?	0	0.5	1
2.	0	0.5	1	¿Qué edad tenía, aproximadamente?	0	0.5	1
3.	0	0.5	1	¿Qué animal sale en la historia?	0	0.5	1
4.	0	0.5	1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	0	0.5	1
5.	0	0.5	1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	0	0.5	1
6.	0	0.5	1	¿Qué hizo con la gallina?	0	0.5	1
7.	0	0.5	1	¿Qué hizo después de matarla?	0	0.5	1
8.	0	0.5	1	¿Por qué la abrió, qué quería saber?	0	0.5	1
9.	0	0.5	1	¿Cómo era por dentro la gallina?	0	0.5	1











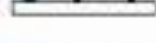
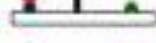


TEXTO B: Juan García / de 63 años de edad, / presidente municipal de Chalco / en el Estado de México; / cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda. / Estuvo internado 3 días en el Hospital del ISSSTE de Zaragoza / para que le hicieran exámenes médicos. / Se le diagnóstico una enfermedad viral, inofensiva. / Luego, con su mujer, / Carmen / y sus dos hijos: / Antonio y Tomás / continuaron la campaña.

Evocación				Respuestas			
Inmediata				P R E G U N T A S			
1.	0	0.5	1	¿Cómo se llamaba el personaje de la historia?	0	0.5	1
2.	0	0.5	1	¿Qué edad tenía?	0	0.5	1
3.	0	0.5	1	¿Cuál era su cargo? ¿Dónde?	0	0.5	1
4.	0	0.5	1	¿En qué ciudad vivía?	0	0.5	1
5.	0	0.5	1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	0	0.5	1
6.	0	0.5	1	¿Se encontraba bien de salud?	0	0.5	1
7.	0	0.5	1	¿Lo llevaron al hospital? ¿A cuál?	0	0.5	1
8.	0	0.5	1	¿Cuántos días estuvo internado?	0	0.5	1
9.	0	0.5	1	¿Para hacerle qué, le llevaron al hospital?	0	0.5	1
10.	0	0.5	1	¿Qué le diagnosticaron?	0	0.5	1
11.	0	0.5	1	¿Qué otros familiares salen en la historia?	0	0.5	1
12.	0	0.5	1	¿Cómo se llamaba su mujer?	0	0.5	1
13.	0	0.5	1	¿Cómo se llamaban sus hijos?	0	0.5	1
14.	0	0.5	1	¿Qué hicieron después de salir del hospital?	0	0.5	1

Instrucciones: Para cada problema, registrar el número de movimientos bajo la columna "Cantidad movimientos". En el cuadro apropiado, registrar tiempo de iniciación y el de ejecución de cada problema, además de alguna violación a la regla tiempo. Cuando termine, haga las su correspondientes.

Torre de Londres – Adultos

Nombre del paciente: _____ sexo: M F
 Edad (años, meses): _____ Lateralidad: D I Fecha: _____
 Dirección: _____
 Examinador: _____

Problemas	Posición Inicial 		Puntajes de la Torre de Londres						
	Tiempo Límite	Cantidad de Mov - Mínimo = Puntaje del test	TIEMPO			VIOLACIONES			
D. 	2 min.	<input type="text"/> - (2) = <input type="text"/>	Tiempo de Inicio	Tiempo de Ejecución	Total	Tiempo > 1 minuto	Tipo I	Tipo II	
P. 	2 min.	<input type="text"/> - (2) = <input type="text"/>							
P. 	2 min.	<input type="text"/> - (2) = <input type="text"/>							
1. 	2 min.	<input type="text"/> - (4) = <input type="text"/>							
2. 	2 min.	<input type="text"/> - (4) = <input type="text"/>							
3. 	2 min.	<input type="text"/> - (5) = <input type="text"/>							
4. 	2 min.	<input type="text"/> - (5) = <input type="text"/>							
5. 	2 min.	<input type="text"/> - (5) = <input type="text"/>							
6. 	2 min.	<input type="text"/> - (6) = <input type="text"/>							
7. 	2 min.	<input type="text"/> - (6) = <input type="text"/>							
8. 	2 min.	<input type="text"/> - (6) = <input type="text"/>							
9. 	2 min.	<input type="text"/> - (7) = <input type="text"/>							
10. 	2 min.	<input type="text"/> - (7) = <input type="text"/>							
<input type="text"/>			TOTAL DE MOV	Tiempo total de iniciación	Tiempo total de ejecución	Tiempo total	Total violaciones tiempo	<input type="text"/>	Tipo 1 tipo 2

Test de 5 Dígitos

Nombre/Name

Edad/Age Sexo/Gender HOMBRE/MALE MUJER/FEMALE Fecha/Date - -

En cada parte, conforme el examinando vaya respondiendo a una fila, compuesta de 5 elementos, recorra la fila hacia la derecha para ir comprobando si las respuestas que da el sujeto son correctas, haciendo una señal junto al quinto elemento de cada grupo para no perderse. Cuando el examinando dé una respuesta incorrecta rodee el elemento con un círculo. En la parte derecha de la primera fila deberá anotar el tiempo transcurrido y continuar sin detener el cronómetro, anotando el tiempo total empleado en la parte derecha de la segunda fila.

As the examinee reads across, 5 "cards" in each row, follow each row right and make a tick mark beside the 5th item in each group. Circle errors as they occur. At the right of the row record the elapsed time and continue with the stopwatch running, recording the total time for the two rows at the right of the second row for each part.

PARTE 1. PROCESOS AUTOMÁTICOS: LECTURA

Diga en el idioma del examinando:

- 1ª fila: "Quiero que lea un número en cada cuadro: uno, dos..." (...tres, cuatro, cinco).
 2ª fila: "Continúe" (Repita la tarea hasta que el examinando no cometa ningún error).

1	2	3	4	5
5	2	3	1	4

(Pase la página).

"De acuerdo, ahora comience aquí arriba y trabaje lo más deprisa que pueda" (Empiece a cronometrar el tiempo).

1 4 3 2 5	4 3 1 5 2	5 4 2 3 1	2 5 1 4 3	1 3 2 5 4	TIEMPO	"	ERRORES
					Time		Errors
3 5 4 1 2	1 4 3 2 5	4 1 5 3 2	5 2 1 4 3	2 5 3 1 4	TIEMPO	"	ERRORES
					Time		Errors

PART 1. REACTIONS: READING

Say in the language or dialect of the subject:

- 1st row: "I want you to read one number in each box: one, two..." (... three, four, five).
 2nd row: "Go on" (Repeat the task one or more times until no mistakes are made).

(Turn the page).

"Ok, now begin up here and read this page as quickly as you can" (Begin timing).

PARTE 2. PROCESOS AUTOMÁTICOS: CONTEO

Diga en el idioma del examinando:

- 1ª fila: "Quiero que cuente cuántos asteriscos hay en cada cuadro: uno, dos..." (...tres, cuatro, cinco).
 2ª fila: "Continúe" (Repita la tarea hasta que el examinando no cometa ningún error).

1	2	3	4	5
5	2	3	1	4

(Pase la página).

"De acuerdo, ahora comience aquí arriba y trabaje lo más deprisa que pueda" (Empiece a cronometrar el tiempo).

1 4 3 2 5	4 3 1 5 2	5 4 2 3 1	2 5 1 4 3	1 3 2 5 4	TIEMPO	"	ERRORES
					Time		Errors
3 5 4 1 2	1 4 3 2 5	4 1 5 3 2	5 2 1 4 3	2 5 3 1 4	TIEMPO	"	ERRORES
					Time		Errors

PART 2. REACTIONS: COUNTING

Say in the language or dialect of the subject:

- 1st row: "I want you to count the stars in each box: one, two..." (...three, four, five).
 2nd row: "Go on" (Repeat the task one or more times until no mistakes are made).

(Turn the page).

"Ok, now begin up here and read this page as quickly as you can" (Begin timing).

PARTE 3. PROCESOS CONTROLADOS: ELECCIÓN

Diga en el idioma del examinando:

- 1ª fila: "Ahora quiero que cuente cuántos números hay en cada cuadro. Recuerde que debe contar los números en lugar de leerlos: uno, dos, tres..." (cuatro, cinco).
 2ª fila: "Continúe" (Repita la tarea hasta que el examinando no cometa ningún error).

1	2	3	4	5
5	2	3	1	4

(Pase la página).

"De acuerdo, ahora comience aquí arriba y trabaje lo más deprisa que pueda" (Empiece a cronometrar el tiempo).

1 4 3 2 5	4 3 1 5 2	5 4 2 3 1	2 5 1 4 3	1 3 2 5 4	TIEMPO	ERRORES
					Time	Errors
3 5 4 1 2	1 4 3 2 5	4 1 5 3 2	5 2 1 4 3	2 5 3 1 4	TIEMPO	ERRORES
					Time	Errors

PART 3. INTENTIONS: CHOOSING

Say in the language or dialect of the subject:

- 1st row: "Now I want you to count the numbers are in each box. Remember to count the numbers instead of reading them: one, two, three..." (four, five).
 2nd row: "Go on" (Repeat the task one or more times until no mistakes are made).

(Turn the page).

"Ok, now begin up here and read this page as quickly as you can" (Begin timing).

PARTE 4. PROCESOS CONTROLADOS: ALTERNANCIA

Diga en el idioma del examinando:

- 1ª fila: "Ahora debe contar los números como ha hecho antes, pero cuando llegue a un cuadro con el borde más grueso (señalar), debe cambiar la regla y leer el número: uno, dos, tres..." (cuatro, cinco)".
 2ª fila: "Continúe" (Repita la tarea hasta que el examinando no cometa ningún error).

1	2	3	4	5
5	2	3	1	4

(Pase la página).

"De acuerdo, ahora comience aquí arriba y trabaje lo más deprisa que pueda" (Empiece a cronometrar el tiempo).

PART 4. INTENTIONS: SWITCHING

Say in the language or dialect of the subject:

- 1st row: "Now you must count the numbers like you did before; but when you come to a box with darker frame (point), you must change the rule and read the number: one, two, three..." (four, five).
 2nd row: "Go on" (Repeat the task one or more times until no mistakes are made).

(Turn the page).

"Ok, now begin up here and read this page as quickly as you can" (Begin timing).

1 4 3 2 5	4 3 1 5 2	5 4 2 3 1	2 5 1 4 3	1 3 2 5 4	TIEMPO	ERRORES
					Time	Errors
3 5 4 1 2	1 4 3 2 5	4 1 5 3 2	5 2 1 4 3	2 5 3 1 4	TIEMPO	ERRORES
					Time	Errors

RESUMEN DE PUNTUACIONES	SCORE SUMMARY	PROCESOS AUTOMÁTICOS REACTIONS	LECTURA / READING		PROCESOS CONTROLADOS INTENTIONS	ELECCIÓN / CHOOSING	
			TIEMPO	PC		TIEMPO	PC
			Time	PS		Time	PS
			ERRORES	PC		ERRORES	PC
			CONTEO / COUNTING			ALTERNANCIA / SWITCHING	
			TIEMPO	PC		TIEMPO	PC
			Time	PS		Time	PS
			ERRORES	PC		ERRORES	PC
			Errors	PS		Errors	PS

Figura Compleja de Rey Osterrieth

REY TEST DE COPIA Y DE
REPRODUCCIÓN DE MEMORIA DE
FIGURAS GEOMÉTRICAS COMPLEJAS

HOJA DE ANOTACIÓN

Figura A

Apellidos y nombre _____ Edad _____ Sexo _____
Localidad _____ Centro _____

CRITERIOS DE PuntuACIÓN		
Punt.	Precisión	Localización
2	Buena	Buena
1	Buena	Malá
1	Malá	Buena
0.5	Malá, reconocible	Malá
0	Malá, inreconocible	Malá

ELEMENTOS	COPIA	MEMORIA
1. Cruz exterior, ángulo superior izquierdo		
2. Rectángulo grande, jirazon de la figura		
3. Cruz de San Andrés, diagonales del rectángulo grande		
4. Mediana horizontal de rectángulo grande 2		
5. Mediana vertical de rectángulo grande 2		
6. Rectángulo pequeño en rectángulo grande		
7. Segmento pequeño sobre el rectángulo 6		
8. 4 líneas paralelas en triángulo superior izquierdo		
9. Triángulo rectángulo sobre rectángulo grande (a la derecha)		
10. Pequeña perpendicular en cuadrante superior derecha		
11. Círculo con tres puntos en cuadrante superior derecha		
12. 8 pequeñas líneas paralelas en cuadrante inferior derecha		
13. Dos lados externos del triángulo isósceles de la derecha		
14. Pequeño rombo en vértice externo del triángulo 13		
15. Segmento vertical en el interior del triángulo 13		
16. Prolongación de la mediana horizontal, altura de triángulo 13		
17. Cruz en extremo inferior de rectángulo 2		
18. Cuadrado y diagonal en extremo inferior izquierdo		

PERFIL DE LAS PuntuACIONES TRANSFORMADAS

Pc	COPIA	MEMORIA	Pc
99	-	-	99
90	-	-	90
80	-	-	80
75	-	-	75
70	-	-	70
60	-	-	60
50	-	-	50
40	-	-	40
30	-	-	30
25	-	-	25
20	-	-	20
10	-	-	10
1	-	-	1

Puntuación DIRECTA		
Puntuación CENTIL		



Auto: Jesús Rey
Copyright © 1987 by TEA Ediciones, S.A. - Edita: TEA Ediciones, S.A., Frey Benardito de Segovia, 24, 28236 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados - Este periódico está impreso en Italia. Si se presenta otro en otro idioma es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el mejor precio, NO CAJUTUCE - Printed in Spain. Impreso en España por Imp. Casillas, Aguirre Carriz, 47, 28003 MADRID - Depósito legal M-101/1987.

WCST Protocolo de aplicación

Nombre: _____ Fecha: _____

Fecha de nacimiento: _____

Secuencia de la categoría: C F N C F N

___ 1	CFNO	___ 33	CFNO	___ 1	CFNO	___ 33	CFNO
___ 2	CFNO	___ 34	CFNO	___ 2	CFNO	___ 34	CFNO
___ 3	CFNO	___ 35	CFNO	___ 3	CFNO	___ 35	CFNO
___ 4	CFNO	___ 36	CFNO	___ 4	CFNO	___ 36	CFNO
___ 5	CFNO	___ 37	CFNO	___ 5	CFNO	___ 37	CFNO
___ 6	CFNO	___ 38	CFNO	___ 6	CFNO	___ 38	CFNO
___ 7	CFNO	___ 39	CFNO	___ 7	CFNO	___ 39	CFNO
___ 8	CFNO	___ 40	CFNO	___ 8	CFNO	___ 40	CFNO
___ 9	CFNO	___ 41	CFNO	___ 9	CFNO	___ 41	CFNO
___ 10	CFNO	___ 42	CFNO	___ 10	CFNO	___ 42	CFNO
___ 11	CFNO	___ 43	CFNO	___ 11	CFNO	___ 43	CFNO
___ 12	CFNO	___ 44	CFNO	___ 12	CFNO	___ 44	CFNO
___ 13	CFNO	___ 45	CFNO	___ 13	CFNO	___ 45	CFNO
___ 14	CFNO	___ 46	CFNO	___ 14	CFNO	___ 46	CFNO
___ 15	CFNO	___ 47	CFNO	___ 15	CFNO	___ 47	CFNO
___ 16	CFNO	___ 48	CFNO	___ 16	CFNO	___ 48	CFNO
___ 17	CFNO	___ 49	CFNO	___ 17	CFNO	___ 49	CFNO
___ 18	CFNO	___ 50	CFNO	___ 18	CFNO	___ 50	CFNO
___ 19	CFNO	___ 51	CFNO	___ 19	CFNO	___ 51	CFNO
___ 20	CFNO	___ 52	CFNO	___ 20	CFNO	___ 52	CFNO
___ 21	CFNO	___ 53	CFNO	___ 21	CFNO	___ 53	CFNO
___ 22	CFNO	___ 54	CFNO	___ 22	CFNO	___ 54	CFNO
___ 23	CFNO	___ 55	CFNO	___ 23	CFNO	___ 55	CFNO
___ 24	CFNO	___ 56	CFNO	___ 24	CFNO	___ 56	CFNO
___ 25	CFNO	___ 57	CFNO	___ 25	CFNO	___ 57	CFNO
___ 26	CFNO	___ 58	CFNO	___ 26	CFNO	___ 58	CFNO
___ 27	CFNO	___ 59	CFNO	___ 27	CFNO	___ 59	CFNO
___ 28	CFNO	___ 60	CFNO	___ 28	CFNO	___ 60	CFNO
___ 29	CFNO	___ 61	CFNO	___ 29	CFNO	___ 61	CFNO
___ 30	CFNO	___ 62	CFNO	___ 30	CFNO	___ 62	CFNO
___ 31	CFNO	___ 63	CFNO	___ 31	CFNO	___ 63	CFNO
___ 32	CFNO	___ 64	CFNO	___ 32	CFNO	___ 64	CFNO

Calificación del WISCONSIN

	Puntaje natural	Puntaje estándar	Puntaje T	Percentil
Número de ensayos aplicados				
Número total de aciertos				
Número total de errores				
Porcentaje de errores				
Respuestas perseverativas				
Porcentaje de Respuestas perseverativas				
Errores perseverativos				
% de errores perseverativos				
Errores no perseverativos				
% de errores no perseverativos				
Respuestas de nivel conceptual				
% de respuestas de nivel conceptual				

	Puntaje natural	Rango percentil
Número de categorías concluidas		
Ensayos para concluir la primera categoría		
Fracaso para mantener el set		
Aprendiendo a aprender		

Tabla normativa _____

Aprender a Aprender				
Número de categorías	Número de ensayos	Errores	Porcentaje de errores	Diferencia del porcentaje de errores
1				
2				
3				
4				
5				
6				
Diferencia				
				promedio

ESCALA DE DEPRESIÓN DE BECK

Nombre: _____ Estado Civil: _____ Edad: _____ Sexo: _____
Ocupación: _____ Educación: _____ Fecha: _____

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de enunciados. Por favor, lea cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija **uno** de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las **últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (Cambio en los Hábitos de Sueño) y el ítem 18 (Cambios en el Apetito).

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo.
- 2 Estoy triste todo el tiempo.
- 3 Estoy tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto de mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mí.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas de las que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.
- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que estoy siendo castigado.
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con Uno Mismo

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusto a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual.
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo.
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores.
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría.
- 2 Querría matarme.
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo.
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

Subtotal Página 1

Continúa atrás

<p>11. Agitación</p> <p>0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.</p> <p>1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.</p> <p>2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto.</p> <p>3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.</p> <p>12. Pérdida de Interés</p> <p>0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.</p> <p>1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.</p> <p>2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.</p> <p>3 Me es difícil interesarme por algo.</p> <p>13. Indecisión</p> <p>0 Tomo mis decisiones tan bien como siempre.</p> <p>1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones.</p> <p>2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.</p> <p>3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.</p> <p>14. Desvalorización</p> <p>0 No siento que yo no sea valioso.</p> <p>1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme.</p> <p>2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.</p> <p>3 Siento que no valgo nada.</p> <p>15. Pérdida de Energía</p> <p>0 Tengo tanta energía como siempre.</p> <p>1 Tengo menos energía que la que solía tener.</p> <p>2 No tengo suficiente energía para hacer demasiado.</p> <p>3 No tengo energía suficiente para hacer nada.</p> <p>16. Cambios en los Hábitos de Sueño</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.</p> <hr/> <p>1a Duermo un poco más que lo habitual.</p> <p>1b Duermo un poco menos que lo habitual.</p> <hr/> <p>2a Duermo mucho más que lo habitual.</p> <p>2b Duermo mucho menos que lo habitual.</p> <hr/> <p>3a Duermo la mayor parte del día.</p> <p>3b Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormir.</p>	<p>17. Irritabilidad</p> <p>0 No estoy más irritable que lo habitual.</p> <p>1 Estoy más irritable que lo habitual.</p> <p>2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.</p> <p>3 Estoy irritable todo el tiempo.</p> <p>18. Cambios en el Apetito</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.</p> <hr/> <p>1a Mi apetito es un poco menor que lo habitual.</p> <p>1b Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.</p> <hr/> <p>2a Mi apetito es mucho menor que antes.</p> <p>2b Mi apetito es mucho mayor que lo habitual.</p> <hr/> <p>3a No tengo en apetito en absoluto.</p> <p>3b Quiero comer todo el tiempo.</p> <p>19. Dificultad de Concentración</p> <p>0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.</p> <p>1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.</p> <p>2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.</p> <p>3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.</p> <p>20. Cansancio o Fatiga</p> <p>0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.</p> <p>1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.</p> <p>2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.</p> <p>3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.</p> <p>21. Pérdida de Interés en el Sexo</p> <p>0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.</p> <p>1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.</p> <p>2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo.</p> <p>3 He perdido completamente el interés en el sexo.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

_____ Subtotal Página 2

_____ Subtotal Página 1

_____ Puntaje total

ANEXO 2

ESCALA DE SEVERIDAD DE FATIGA DE KRUPP

La escala de intensidad de Fatiga fue diseñada por Krupp y cols. para la valoración de este síntoma en neurología. Los principales estudios se han llevado a cabo en pacientes con Esclerosis Múltiple, Lupus Eritematoso Sistémico, poliomielitis y trastornos del sueño. Consta de 9 ítems con respuesta de tipo Likert con 7 posibilidades de intensidad creciente y que fluctúan entre 1 y 7. El total es la suma de todos los ítems. Este total debe promediarse para sacar el score final; si está por arriba de 4, se cataloga ya como fatiga severa.

	ITEM	SCORE
1	Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado	
2	El ejercicio me produce fatiga	
3	Me fatigo fácilmente	
4	La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico	
5	La fatiga con frecuencia me produce problemas	
6	La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado	
7	La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades	
8	La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan	
9	La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social	
	PUNTUACIÓN TOTAL	

ANEXO 3

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A 4 AMINOPIRIDINA

NOMBRE DEL PACIENTE _____		
SEXO _____	EDAD _____	PESO (Kg) _____

FARMACO (S)	Dosis diaria y vía de admón.	Fechas Comienzo Final		Motivo de la prescripción

REACCIONES	Fechas Comienzo Final		Desenlace (Ejemplo muerte, recuperado, secuelas, etc.)

OBSERVACIONES PERSONALES

SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

I. Descripción: (colocar el **código** internacional que corresponde al órgano de la reacción adversa)

1. Sistema Nervioso central y periférico: _____ código

2. Gastrointestinales: _____ código

3. Hígado y vías biliares: _____ código

4. Sistema urinario: _____ código

5. Otro: _____ código: _____

II. Definir la reacción: (colocar el **código** internacional que corresponde al órgano y a la reacción)

Signos y síntomas	Código del órgano	Código de la reacción	Fecha de		Intensidad de la reacción (leve, moderada, severa*)	Tipo de sospecha **
			Inicio	Final		

*Leve (1), moderada (2), severa (3)

**Confirmada (1), dudosa (2)

III. En relación al fármaco:

De la 4 aminopiridina: Concentración sanguínea _____

Dosis _____

Frecuencia _____

IV. Otros fármacos:

Nombre del fármaco	Dosis	Unidades	Frecuencia	Vía
1)				
2)				
3)				
4)				
5)				

CASO N°.

V. Desenlace de la reacción adversa:

1. Recuperado sin secuelas.
2. Recuperado con secuelas.
3. Aún no recuperado.

VI. Demanda asistencial motivada por la reacción adversa:

1. Consulta médica extrahospitalaria.
2. Atención médica en domicilio.
3. Atención en servicio de urgencias del hospital.
4. Ingreso al hospital.
5. Hospitalización prolongada.

VII. Acción tomada con respecto a la 4 aminopiridina:

1. Suspensión temporal.
2. Suspensión definitiva.
3. Continuación de la 4-aminopiridina a dosis menor.
4. Continuación de la 4-aminopiridina a misma dosis.
5. Suspensión de otro fármaco de uso concomitante.

VIII. Tratamiento de la reacción adversa:

- a) Farmacológico _____
- b) No farmacológico _____

Especificar:

INFORMACION PARA COMPLETAR EL FORMATO DE REACCIÓN ADVERSA

1. Número: numeración progresiva.

2. Paciente:

Las iniciales se colocarán empezando por el nombre, seguida de los apellidos.

Edad se recolectará en años cumplidos.

Sexo, se catalogará en 1=mujer y 2=hombre.

Peso en kilogramos.

3. Reacción:

Fecha de inicio y final, se empezará por el día, seguido del mes y el año.

Desenlace: se codificará: 0 desconocido

1 recuperado sin secuelas

2 recuperado con secuelas

3 hasta ahora sin recuperación

4 muerte por causa de la reacción

5 muerte (el fármaco pudo haber contribuido)

6 muerte (no relacionada con el fármaco)

Causa de muerte: siempre que se codifique "4", "5" o "6" en el desenlace, también la causa de la muerte será según el código del diccionario de la OMS.

Nº. de reacciones: numérico, de un dígito.

Nº. de fármacos: numérico, de dos dígitos.

4. Otras:

Demanda asistencial: 0 desconocida
1 extrahospitalaria
2 urgencias hospitalarias
3 ingreso al hospital
4 prolongación de la hospitalización

Tratamiento: indicar el tipo de tratamiento que necesitó la reacción adversa.

0 desconocido
1 higiénico-dietético
2 farmacológico
3.quirúrgico (incluye colocación de marcapaso)
4 terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)
5 transfusión
6 terapia física (diálisis, rehabilitación)

Exploraciones complementarias: el primer dígito los valores codificables son:

- 0 no refuerza la relación causal
- 1 refuerza la relación causal

Para el segundo dígito son:

- 0 desconocido o no hay
- 1 pruebas bioquímicas y hematológicas
- 2 pruebas anatomopatológicas ((biopsia, citología, necropsia)
- 3 pruebas radiológicas
- 4 pruebas de alergia
- 5 endoscopia
- 6 otras

Factores contributivos: se utilizan los códigos del diccionario de términos de la OMS.

5. Valoración: Algoritmo, cada dígito corresponde a los campos de:
- secuencia temporal
 - conocimiento previo
 - efecto de retirada del fármaco
 - efecto de la reexposición
 - existencia de causas alternativas

Gravedad: para otorgar la categoría hay que tomar en cuenta la intensidad, la duración y el contexto general en que se ha producido.

- 1 leve
- 2 moderada
- 3 grave
- 4 mortal

ANEXO 5

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES NEUROLOGICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N. SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INSTRUCTIVO DE INFORMACION PARA LOS PACIENTES CANDIDATOS A PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION: “CALIDAD DE VIDA, EFICACIA Y SEGURIDAD DE 4 AMINOPIRIDINA SOBRE EL DESEMPEÑO COGNITIVO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, MULTICÉNTRICO, CRUZADO, CEGADO, CONTROLADO CON PLACEBO”.

PROPÓSITO

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por agravamientos y mejorías de los síntomas neurológicos debido a la alteración de la capa que envuelve los nervios y facilita la conducción de los impulsos nerviosos. Por lo anterior a la EM se le considera una enfermedad degenerativa y desmielinizante. Representa la causa más frecuente de discapacidad no traumática del adulto joven.

Los tratamientos en EM se han enfocado principalmente en detener la enfermedad, para detener o impedir que avance la discapacidad. Las secuelas y los síntomas provocados por la EM limitan la calidad de vida de los pacientes, por lo que los tratamientos para mejorar las molestias deben ser parte de un tratamiento completo.

Las publicaciones médicas científicas dicen que la 4 aminopiridina (4-AP), es un medicamento que ha demostrado mejoría de la marcha y la fatiga en pacientes con EM, pero no se han realizado estudios en población mexicana. También se ha visto que funciones como memoria, razonamiento y otras funciones mentales, mejoran.

Por lo anterior, lo (a) estamos invitando a participar en este protocolo de investigación que se llevará a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Le proponemos esta invitación porque pensamos que usted tiene las características que se requieren para participar en este protocolo de investigación. Al igual que usted, serán invitados otros pacientes para completar 25 participantes, con el fin de comprobar los resultados ya descritos.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

PROCEDIMIENTOS

Todos los pacientes que hayan aceptado participar en el proyecto de investigación y firmen la CARTA DE CONSENTIMIENTO estarán bajo vigilancia y evaluaciones médicas frecuentes que le harán acudir al hospital de 1 a 2 veces por mes. La visita de vigilancia médica será mensual durante las 20 semanas del estudio y estará a cargo del Médico Investigador responsable del estudio, quien le preguntará acerca de los cambios positivos y negativos que el paciente haya detectado, enfatizando en los eventos adversos; el Médico Investigador podrá verificar los cambios en la función mental y en la función motora. A partir de la décima semana de tratamiento, además de la visita de vigilancia médica, se le realizará un electroencefalograma para constatar que no haya actividad epiléptica, así como exámenes de sangre para determinar los cambios que el medicamento pueda hacer en algunas sustancias de la misma sangre. Estos estudios se repetirán cada visita médica (cada 4 semanas) hasta finalizar el estudio.

Es importante recalcar a los pacientes las incomodidades a las que estarán sujetos durante las evaluaciones: En la evaluación neurológica se incluirá la determinación de afección de las funciones mentales, afección de nervios craneales, fuerza y sensibilidad de las diferentes partes del cuerpo afectadas, pruebas de coordinación, función vesical e intestinal, grado de dependencia a la realización de las actividades de la vida diaria. Los exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática) serán tomados en lo posible a través de un solo piquete en el Laboratorio Clínico del hospital.

Todos los pacientes que participen en este estudio recibirán la 4-AP; sin embargo, la mitad de ellos la recibirán durante los primeros cinco meses. La otra mitad recibirán “placebo” que consiste en tomar una cápsula de las mismas características que no contiene la 4AP. La asignación de los pacientes a recibir 4AP o placebo se hará por sorteo para que todos los participantes tengan las mismas probabilidades de tomar el medicamento en estudio. Durante la segunda parte del estudio los pacientes que empezaron con placebo tomarán 4AP y los otros que empezaron con 4AP tomarán placebo. Todos los pacientes incluidos en el estudio deberán completar el seguimiento de 10 meses.

La administración de la 4-AP se hará en cápsulas de gelatina con 10 mg. de la medicina. El paciente podrá recibir también cápsulas con placebo (sin la medicina). Todos los pacientes recibirán 6 cápsulas al día desde el primer día de tratamiento, para tomar 2 capsulas después del desayuno, comida o cena (cada 6 horas). La dosis de 4AP se incrementará progresivamente cada 2 semanas hasta alcanzar un máximo

de 50 mg (0.7 mg/kg) al día, de acuerdo con la ausencia de eventos adversos sentidos por el paciente, o encontrados por los investigadores en los exámenes de sangre y en el electroencefalograma. Si esto pasa el paciente saldrá del estudio y se le propondrá un seguimiento abierto, esto es que el paciente sabe que está recibiendo la 4-AP. Los pacientes que no tengan estos eventos adversos o sean de intensidad tolerable para ellos, podrán continuar en el estudio hasta su finalización.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Se sabe que durante la administración de 4AP los pacientes pueden tener diferentes molestias que pueden aumentar al subir las dosis de la medicina como son: sensación de dar vueltas, asco, hormigueos o cosquilleos en diversas partes del cuerpo, así como intranquilidad y aumento de la actividad moderada, adormecimiento de boca, lengua y manos, aumento de la espasticidad y de los espasmos de las extremidades afectadas, insomnio, agruras, sudoración, piernas pesadas, dolor de cabeza, mucha hambre, sequedad de boca, nerviosismo, piernas frías, debilidad de todo el cuerpo, zumbido de oídos, sabor de boca a centavo, palpitaciones, dificultad para respirar, bochornos, así como estar desorientados (no saber la fecha, el sitio en donde están o reconocer a sus familiares), con gran inquietud incluyendo actividad exagerada, ansiedad, dificultad para respirar o respiraciones más frecuentes y fuertes, problemas de movimiento de las partes no afectadas, alteraciones del equilibrio y convulsiones. La toma accidental de dosis muy altas puede ocasionar convulsiones de difícil control que pueden llevar a la muerte.

En caso de presentar estas alteraciones deberá notificarse inmediatamente al Investigador Responsable vía telefónica, y dependiendo de la gravedad de la alteración podrá ser revisado el mismo día, o un día después por la mañana en la Consulta Externa del hospital cuando las alteraciones sean menores. En el caso de tener efectos serios se les atenderá inmediatamente en Admisión Continua del Hospital de Especialidades o en Urgencias del hospital general de zona que le corresponda. Como las crisis convulsivas son un evento adverso que puede poner en riesgo la vida del paciente, a todos los pacientes se les entregará un documento que explique brevemente que están recibiendo un medicamento experimental como parte de un protocolo de investigación, en donde se detalla la forma de controlar las crisis convulsivas persistentes, para que cualquier médico especialista en urgencias pueda manejar el caso.

POSIBLES BENEFICIOS

Como se comentó previamente, no hay muchas opciones de tratamiento para el mejoramiento de los síntomas en pacientes con EM. La 4AP es un medicamento que mejora la conducción de los impulsos nerviosos, lo que hace que el funcionamiento de

las áreas de lesión mejore. Lo anterior ha sido demostrado tanto en animales de experimentación como en humanos.

RESULTADOS O INFORMACIÓN NUEVA SOBRE ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS. Asimismo, si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted podrá abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar, hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea continuar.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre y teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio; sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted lo autorice. Sólo se proporcionará esa información si fuera necesario para proteger sus derechos, o su bienestar (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Brenda Bertado, que es la Investigadora Responsable del estudio, a los teléfonos: directo 5761 0918; conmutador 5627 6900 ext. 21209, celular 5555060857; al Dr. Martín Paredes Cruz, Investigador Asociado al teléfono 7717955208, o solicitar una cita para acudir a la Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, México D. F.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al Departamento de Urgencias o Admisión Continua del hospital en donde está recibiendo el tratamiento, llevando consigo el Instructivo para Manejo de Crisis Convulsivas, para que el médico del Departamento de Urgencias sepa que hacer especialmente en estos casos. También podrá telefonar a su Médico Investigador Responsable para que acuda al hospital o de indicaciones a quien corresponda para la atención médica que amerite el evento adverso que el paciente haya presentado.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.



ANEXO 6.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Servicio de Neurología
Carta de Consentimiento Informado
Para participar en el protocolo de investigación:

1. Nombre del estudio

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE 4 AMINOPIRIDINA SOBRE EL DESEMPEÑO COGNITIVO Y LA FUNCIÓN MOTORA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CEGADO, CONTROLADO CON PLACEBO”.

México Distrito Federal a de 2012.
Registro de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS No. _____

2. Propósito del estudio

Lo(a) estamos invitando a participar en una investigación que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación del Hospital de Especialidades Médicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el Servicio de Neurología.

El estudio tiene como propósito evaluar si el uso del medicamento 4 Aminopiridina en personas que como en su caso, padecen esclerosis múltiple, tiene algún efecto en las funciones mentales (desempeño cognitivo) y en síntomas como cansarse fácilmente o tener dificultad para caminar. En una segunda fase se planea valorar la duración del efecto del tratamiento.

Al igual que usted, 19 personas más se incluirán en este estudio. Su participación es totalmente voluntaria y podrá retirarse del estudio en el momento que usted desee. Por favor lea la información que se le proporciona y haga las preguntas que desee antes de tomar una decisión.

3. Procedimientos

En caso de que usted acepte participar ocurrirá lo siguiente:

1.- Mediante un sorteo (como lanzar una moneda al aire) se le asignará a uno de dos grupos de estudio, el de 4 amino piridina o el que recibe una sustancia no activa llamada placebo. Esto es, usted tiene las mismas posibilidades de que sea asignado a un grupo u otro. En la primera fase del estudio recibirá el medicamento o el placebo durante 4 meses, en la segunda fase se le cambiará al otro grupo por otros 4 meses, esto para evaluar la duración del efecto del medicamento. Ni usted, ni su médico tratante o los investigadores sabrán el grupo que le tocó. Es importante informarle que el tratamiento que usted recibe por parte del servicio de Neurología no se verá afectado, de hecho, la evaluación del efecto del medicamento en su marcha y estado general será realizada por este servicio.

2.- En 3 ocasiones se le solicitará responder a un cuestionario y realizar una serie de ejercicios para evaluar sus funciones mentales. Esto se hará el mismo día que usted acuda a sus citas mensuales que son parte de su atención habitual del servicio de Neurología. Las citas serán al inicio, a los 4 y 8 meses. La primera sesión tendrá una duración de una hora y media, dado que se realizará una entrevista con el fin de conocer el inicio y curso de su enfermedad y las otras tendrán duración de una hora.

4. Posibles riesgos y molestias.

No existen molestias o riesgos por la realización de los ejercicios (repetir frases, hacer sumas, copiar dibujos, etc...).

El tomar 4 Aminopiridina puede provocar en ocasiones algunas de las siguientes molestias (que pueden aumentar al subir la dosis): sensación de dar vueltas, asco, hormigueos o cosquilleos en diversas partes del cuerpo, intranquilidad, adormecimiento de boca, lengua o manos, espasmo de alguna de las extremidades, dificultad para dormir, agruras, sudoración, sensación de piernas pesadas, dolor de cabeza, aumento del apetito, sequedad de boca, nerviosismo, piernas frías, debilidad en el cuerpo, zumbido en los oídos, sabor de boca a centavo, palpitaciones, dificultad para respirar, bochornos, estar desorientados (no saber la fecha, el sitio en donde están o reconocer a sus familiares), ansiedad, problemas en el movimiento de miembros no afectados, alteraciones en el equilibrio y más raramente convulsiones. Es importante aclarar que estos síntomas pudieran presentarse en 3 de cada 10 de los participantes.

En caso de presentar alguna de estas alteraciones deberá notificarse inmediatamente a la Dra. Bertado al teléfono 044 55 4342 7279, y dependiendo de la gravedad de la alteración podrá ser revisado el mismo día o un día después por la mañana en la Consulta Externa del hospital cuando las alteraciones sean menores. En el caso de tener efectos serios se les atenderá inmediatamente en Admisión Continua del Hospital de Especialidades. Como las crisis convulsivas son un evento adverso que puede poner en riesgo la vida, a todos los participantes se les entregará un documento que explique brevemente que están recibiendo un medicamento experimental como parte de un protocolo de investigación, en donde se detalla la forma de controlar las crisis convulsivas persistentes, para que cualquier médico especialista en urgencias pueda manejar el caso.

5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Puede ser que usted no reciba beneficio directo del tratamiento, pero los resultados permitirán saber si la 4 Aminopiridina es de utilidad en la esclerosis múltiple.

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni implica gasto alguno para usted ya que el instituto cubre el gasto del medicamento y las evaluaciones se realizarán en los días de sus citas programadas.

6. Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión sobre la permanencia en el estudio; por ejemplo, si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio.

7. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambiar de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, esto no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado, desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

8. Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, el Servicio de Neurología y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos

proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia) o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará a conocer información que pudiera revelar su identidad. Para proteger su identidad se le asignará un número que utilizaremos para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

9. A los participantes que presenten alguna mejoría por el uso de 4 aminopiridina se les garantizará continuar el medicamento si así lo desea, al finalizar la investigación, al menos por un tiempo similar al de la duración del estudio.

10. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

- Dra. Brenda Bertado Cortés, correo electrónico bertadobrenda@hotmail.com
- Dr. José Guerrero Cantera. R-5 de Neurología. Teléfono: 55 51 04 89 27. Correo electrónico: neuoppgc@gmail.com
- Dr. José Efrén Israel Grijalva Otero. Coordinación de Investigación en Salud. 4to. Piso, Edificio B, U. de Congresos. Correo electrónico: israel.grijalva@imss.gob.mx
- Psic. Claudia Arreola Mora. Residente de segundo grado de la maestría en Neuropsicología. Hospital de Especialidades. Teléfono: 55 18 50 64 35. Correo electrónico: clauarreolam@gmail.com

11. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comisioneticaexterno@gmail.com. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de esta carta de consentimiento informado. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Se evaluó mi comprensión del estudio. Se me ha dado una copia de esta carta.

Al firmar esta carta estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2
participante

Parentesco con

Firma del Testigo

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Cuestionario para evaluar comprensión del estudio.

ANEXO 7

Multiple Sclerosis and Related Disorders 28 (2019) 117–124



Contents lists available at ScienceDirect

Multiple Sclerosis and Related Disorders

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard



Effects of 4-aminopyridine on attention and executive functions of patients with multiple sclerosis: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Preliminary report.



C. Arreola-Mora^{a,d}, J. Silva-Pereyra^a, T. Fernández^b, M. Paredes-Cruz^d, B. Bertado-Cortés^c, I. Grijalva^{a,d}

^a Laboratorio de Neurografía, Proyecto de Neurociencia, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

^b Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus UNAM-IAQ, Juriquilla, Querétaro, Mexico

^c Departamento de Neurología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico

^d Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Neurológicas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, C. P. Mexico City 06720, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

4-Aminopyridine
Cognition
Neuropsychological evaluation

ABSTRACT

Background: A high percentage of patients with multiple sclerosis present cognitive alterations. Because 4-aminopyridine improves nerve conduction and efficient synaptic connection could improve cognitive dysfunction.

Objective: To evaluate the efficacy on cognitive performance and safety of 4-aminopyridine administered to patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Method: A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial was conducted in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis according to the McDonald criteria. At the beginning and at the end of the treatment different tests were used to assess cognitive performance. Subsequently, patients were randomized 1:1 to receive treatment or placebo. A bootstrap-t test was proposed to test the effectiveness of cognitive performance, considering a p-value < 0.05 as statistically significant.

Results: Twenty-four patients were recruited of which 21 completed the trial, 11 with 4-aminopyridine and 10 with placebo treatment. No significant differences between groups in the initial assessments were observed. In terms of efficacy, the experimental group achieved significantly higher scores in attention span, verbal fluency, planning and graphics and constructive motion.

Conclusion: 4-aminopyridine proved to be an effective treatment on cognitive aspects in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Drug doses were shown to be safe with mild to moderate adverse events (ClinicalTrials.gov number, NCT02280096).

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, autoimmune and chronic central nervous system disease which causes demyelination of axons and impairment of nerve impulse conduction (Compston and Coles, 2008). It affects multiple areas in the white matter by forming plaques, mainly at periventricular regions (Polman et al., 2011). MS is considered the leading cause of non-traumatic neurological disability in young adults (Wingerchuk et al., 2001; Jensen et al., 2014a; Lugaresi, 2015).

In MS patients, evidence has shown cognitive impairment in several domains (Engel et al., 2007). From the initial stages, between 40 and 70% of patients show alterations of executive functions (i.e., sustained attention, working memory, conceptual-abstract reasoning, speed of processing information, planning), (Rao et al., 1991; Brassington and Marsh, 1998; Bonelli and Cummings, 2007; Rocca et al., 2015) visuospatial perception (Chiaravalloti and DeLuca, 2008), and language (in the task of naming and understanding) (Rao et al., 1991; Bobholz and Rao, 2003). The relapsing-remitting (RR) clinical type is associated with less cognitive decline than the progressive forms of MS, probably

* Corresponding author.

E-mail address: igrijalva@yahoo.com (I. Grijalva).

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.026>

Received 7 June 2018; Received in revised form 10 September 2018; Accepted 18 December 2018

2211-0348/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

due to a less damage of the neural tissue (Barco et al., 2008). In RRMS patients, a pattern of affected cognitive processes related to age, gender, time of evolution, the degree of both physical disability or depression has not yet been described (Engel et al., 2007; Bobholz and Rao, 2003; Vanotti, 2008).

The standard treatment modifies and limits the progression of the disease. However, no effective treatment for cognitive impairment has been universally accepted (Frohman et al., 2006). MS patients have shown a better performance in cognitive rehabilitation, although the effects were neither lasting nor reflected in the activities of daily living. However, these results have not been able to be replicated (Das Nair et al., 2012; Benedict and Fuchs, 2012).

Clinical trials conducted with a variety of drugs, such as amantadine, pemoline, modafinil, methylphenidate, L-amphetamine, donepezil and rivastigmine, have shown modest results in cognition. Unfortunately, these results have also failed to be replicated (He et al., 2013). Das Nair et al. (2012), He et al. (2013), and Rosti-Otajärvi et al. (2014) agree that such discrepancies are due to the inadequate selection of the target population and the inconsistency of the examined variables (e.g., age, sex, educational level, type of MS, duration of disease, depression, fatigue, anxiety, concomitant medications among groups, time between assessments, drugs dosage, washout period), depending on the study design, including non-pharmacological studies (Das Nair et al., 2012; He et al., 2013; Rosti-Otajärvi et al., 2014). Another limitation is that the evaluation of cognitive processes has been secondary to the main objective of the trials. Consequently, inadequate and not sufficiently sensitive neuropsychological instruments have been used to detect cognitive impairment in this disease (Benedict and Fuchs, 2012).

4-Aminopyridine (4-AP) improves MS symptoms (i.e., impaired ambulation and fatigue), as it restores nerve impulse conduction, (Jensen et al., 2014a; Smits et al., 1994; Van Diemen et al., 1992; Tseng et al., 2016) blocks membrane potassium channels, facilitates and enhances synaptic transmission, retards the postsynaptic action potential repolarization, (Kasatkina, 2016) and increases the release of acetylcholine, which is the main reason why it improves motor alterations (Lugaresi, 2015). Clinical trials with 4-AP show that only 30–40% of patients have persistent neurological improvement (Jensen et al., 2014a; Lugaresi, 2015; Goodman and Stone, 2013). Using the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), one-fifth of the patients showed an improvement in attention and concentration in addition to small changes in other cognitive processes (Jensen et al., 2014a; Smits et al., 1994). However, Smits et al. (1994) attributed this mild improvement to the short time between evaluations and repeated testing. Jensen et al. (2014b), in turn, suggested that only patients with cognitive impairment should have been selected.

To the extent of our knowledge, an evaluation with the sensitivity to detect cognitive improvement in clinical trials has not been conducted (Hansen et al., 2016). Furthermore, to the present day, cognitive tests for these patients are continuously being modified due to the discrepancy of some of the outcomes (Hansen et al., 2016). Therefore, suitably sensitive tests were included in this study to identify changes in cognitive function (Jensen et al., 2014b). The efficacy of the treatment with 4-AP on cognitive performance (attention, verbal and visual memory, speed of processing and executive functions) was evaluated.

1.1. Patients and methods

The present study followed the principles of the Declaration of Helsinki, (World Medical Association, 2013) and was conducted in accordance with the Mexican regulations in the matter of research in humans. This study was approved by the National Commission for Scientific Research, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), approval number 2012-785-091.

1.2. Patients

Patients from the Clinic of Demyelinating Diseases, at the Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico City, were recruited between October 2014 and June 2015.

1.2.1. Inclusion criteria

Patients with MS diagnosis according to the McDonald Criteria (Lugaresi, 2015) and a relapsing-remitting type (Klineova, 2018), right-handed, between 20 and 60 years of age, with a score of 3 to 7 on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), (Kurtzke, 1983) and a duration of the disease of more than 6 months before the initial assessment were included. In addition, patients should have been under first-line immunomodulatory therapy, stable of disease, no more than one relapse per year, and no history of epilepsy. For women of child-bearing potential, the use of contraception was required to participate in the study.

1.2.2. Exclusion criteria

Patients who had a history of the following disorders were excluded from the study: seizures or an EEG with epileptiform activity (i.e., presence of sharp waves, spikes or spike-wave complexes); unexplained syncope, uncontrolled cardiac arrhythmia or myocardial infarction in the last 2 years. Insulin-dependent diabetes; liver failure; renal failure with treatment of corticosteroids; allergy to pyridines; history of neoplasms in the last 5 years; psychiatric disorders, suicidal ideation or degenerative disorders which could worsen the capacity of the patient to complete the protocol. Patients not willing to participate or who refused to sign the informed consent, as well as pregnant or breast feeding women, and patients with a history of alcoholism or drug addiction were also excluded.

The candidates were informed of the available treatments and asked to sign a written consent before participating in any procedure. Only those who agreed to participate by signing the informed consent were included in the trial.

2. Study design

A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial was conducted. Patients were randomly assigned 1:1 to receive 4-AP or placebo for 20 weeks. The drug or placebo was administered orally in the form of capsules three times a day with 6 h between each dose (e.g., 8 am – 2 pm – 8 pm). 4-AP capsules contained 10 mg of the active ingredient mixed with microcrystalline cellulose as excipient. The placebo contained only the excipient. 4-AP and placebo capsules were indistinguishable. In the group treated with 4-AP, the initial dose of the drug was 10 mg a day, which was increased regularly: every six weeks for those who weighed 41–52 kg; every four weeks for those who weighed 53–67 kg; and an initial increase at two weeks followed by an increase every four weeks for those who weighed 68–86 kg. Finally, for those ≥ 87 kg, the first three increases were every two weeks, and subsequently every four weeks up to the maximum proposed dose of 0.7 mg/kg of weight per day. All patients were given the maximum dose for 5 ± 1 weeks.

2.1. Study procedures

Due to the frequent adverse events caused by the administration of this drug and maintain blinding of patients to the treatment, all the participants received six capsules of placebo: two after breakfast, two after lunch, and two after dinner for two weeks. Subsequently, all received six capsules a day of placebo or 4-AP according to their group.

For the 4-AP group, treatment initiated with two capsules of placebo after breakfast, two capsules (one of placebo and other with 10 mg of 4-AP) after lunch, and two more capsules of placebo at dinner. The

Table 1
Description of the neuropsychological tests used to evaluate efficacy of 4-aminopyridine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Test	Subtests	Evaluated processes
The Brief Repeatable Battery of Neuropsychology Tests-Multiple Sclerosis (BRBN-MS) Versions A and B	Selective Reminding Test (SRT) ^a	Verbal learning and differences between short- and long-term memories. It also examines the consistency of retrieval in the long-term memory
	7/24 Spatial Recall Test (SRT-7/24) ^b	Visual learning and recall at requesting the recreation of patterns (immediate and delayed memory)
	Paired Auditory Serial Addition Task (PASAT)- 3 and 2 seconds ^c	Working memory and processing speed of auditory information. Only correct answers in each mode were considered
	Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ^d	Attention and concentration through visual tracking, verbally associating symbols with numbers.
	Word List Generation (WLG) ^e	Verbal fluency is assessed by recalling the largest number of words that begin with a particular letter, determined according to the version
Tower of London (TOL)	Total moves	Planning: making higher-order cognitive operations to solve problems and adaptation
	Total correct	
	Total initiation time	The time needed to develop a proposed task
	Total execution time	
Integrated Program Neuropsychological Examination-Revised Barcelona Test (IPNE)	Total problem-solving time	
	Digit Span Forward (DSF)	Attention span and immediate memory
Color Trails Test (CTT)	Digit Span Backward (DSB) ^f	Working memory and mind control
	Memory of texts ^g	Short-term and deferred memory of texts
	Cubes ^h	Constructive praxis
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	1	Sustained attention
	2	Sequencing skills requiring divided attention
Five Digit Test (FDT)	Categories	Abstract thinking, cognitive flexibility, and perseverative responses
	Perseverative responses	
Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)	Reading	It allows to study the rate of cognitive processing in simple tasks such as read or count
	Copy	Visuospatial constructive skill and visual memory per unit of time
	time to copy	
	memory	
	time to memory	

^a SRT. The Selective Reminding Test-Long Term Storage (SRT-S); the Selective Reminding Test-Long Term Retrieval (SRT-R); and the Selective Reminding Test-Delayed Recall (SRT-D) scores were analyzed.

^b SRT-7/24. Total recall, immediate and delayed memory scores were considered.

^c PASAT. For the analysis, the number of correct answers was considered in both modalities, 3 and 2 seconds.

^d SDMT. The analyzed score was calculated with the number of symbols evoked properly in 90 s.

^e WLG. The score was the sum of correct words evoked in a minute from three trials (F, A,S /P,R,M were the letters given for the verbal fluency test)

TOL. The analyzed scores were the total moves, the correct moves, and both initiation and execution times, as well as the total time to perform the exercises.

^f DSF and DSB. The analyzed score was the largest number of correctly evoked digits.

^g Memory of texts. The scores of immediate evocation, as well as deferred evocation were analyzed with questions.

^h Cubes. The analyzed scores were the correct exercises and time of execution.

CTT 1 and 2. The time (in seconds) taken by the patient to complete the task.

WCST. For this study, the number of completed categories and the number of perseverative responses during the execution were considered.

FDT. The time taken by the patient during reading and counting activities was scored.

ROCF. The analyzed results were the scores obtained in the 3-minute memory and the time of copy and memory execution.

following 10 mg increase of 4-AP was initiated two, four or six weeks later, depending on the weight of the patient (i.e., both at breakfast and lunch, two capsules—one of placebo and one with 10 mg of 4-AP—were administered, and at dinner two placebo capsules were administered). After two, four or six more weeks, depending on the weight, came the third increase. This time, a 10 mg 4-AP capsule was given after dinner (i.e., a placebo and a 4-AP capsule were administered after every meal). This routine of increase was followed until the maximum dose proposed was reached. Patients underwent a monthly clinical follow-up and blood tests for monitoring medical safety and detection of adverse events (AE). The adherence to the treatment was evaluated by quantifying the total capsules ingested every two weeks.

2.2. Efficacy measures

A blinded to treatment neuropsychologist conducted the tests twice for each patient: the first time, two to six weeks before the treatment; the next time, during weeks 21 and 22 of the study. Table 1 shows the tests applied to patients to evaluate the efficacy of 4-AP, which included seven neuropsychological tests: The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for MS (BRBN-MS), Tower of London test (TOL),

Integrated Program of Neuropsychological Examination-Revised Barcelona test (IPNE), Color Trails Test (CTT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Five Digit Test (FDT) and Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) Test. The instruments explore six cognitive processes covering 34 items that were scored (i.e., attention and executive functions, learning words, verbal memory, visual memory, and visuospatial skills).

2.3. Safety and adverse events

Safety assessment included the assessment of vital signs, weight, a physical examination, EEG and laboratory tests (blood and enzyme tests: creatine phosphokinase, lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine transaminase, and direct, indirect and total bilirubin), as well as the detection of AE. Whenever the drug was delivered, patients were interviewed about any adverse events presented during the period that the drug was taken.

2.4. Statistical analysis

Descriptive statistics were performed for clinical and

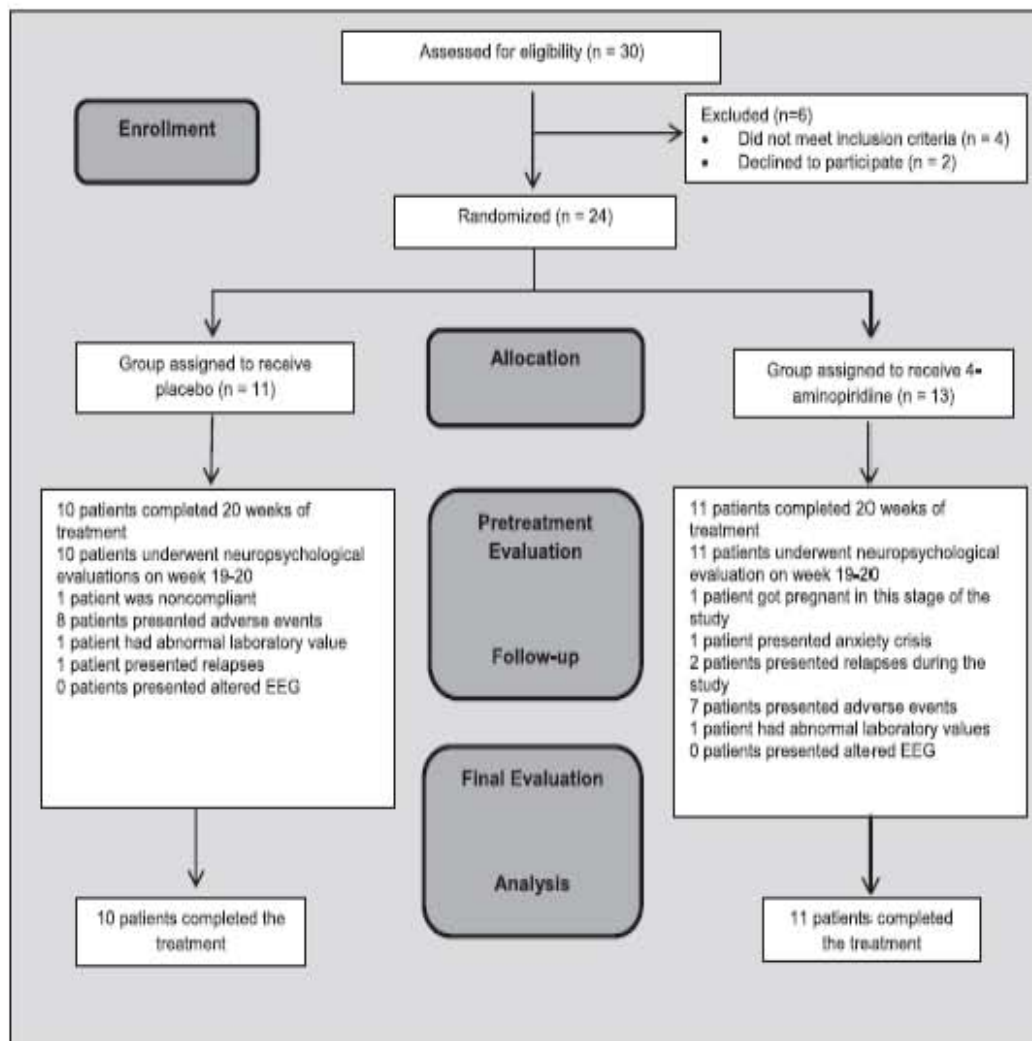


Fig. 1. Shows all steps of the clinical trial, from patient enrollment to analysis. For statistical analysis, patients included were those who completed the treatment.

sociodemographic variables and AE analyses. For each subscale of the cognitive tests, a series of Student's-t test were calculated to compare between both groups (4-AP and placebo). Given that the age range of the participants was large and a small sample size, a Student's-t test with resampling (t-bootstrap) stratified by age was performed. Cohen's d was estimated for the effect size. A p -value < 0.05 was considered as statistically significant. Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 21 software (IBM Corporation, NY, USA).

3. Results

3.1. Patients

Twenty-four patients with MS were randomized into two groups. From the group treated with 4-AP, two participants were excluded due to pregnancy and an anxiety crisis. From the placebo group, only one patient was excluded due to the lack of adherence (Fig. 1). Therefore, 21 patients completed the treatment. Eleven patients were in the 4-AP group: seven were female, with a mean age of 39.5 ± 8 years (range 25–51), a mean duration of disease of 8.55 ± 5.9 years (range 2–20).

The mean years of schooling was 15.9 ± 3.2 (range 9–19) and the mean score on the Minimal State Examination (MMSE) was 27.1 ± 1.4 points. Patients from this group received a mean of

0.63 ± 0.05 mg/kg/weight of 4-AP and did not manifest any relapse four months prior to the pre-treatment assessment. Ten patients were in the placebo group: six were female, with a mean of age 39.3 ± 9.8 years (range 21–49), a mean duration of disease of 9.4 ± 6.9 years (range 2–23). The mean years of schooling was 16.9 ± 4.4 (range 10–24) and the mean score on the MMSE was 27 ± 1.6 points. Sociodemographic data, clinical features and treatment before the study showed a similar statistical distribution in both groups (Table 2).

3.2. Neuropsychological tests

Several patients of both groups obtained the highest scores in ten subtests: Digit Span Backward (DSB-IPNE); Categories (WCST); Delayed Recall (SRT-BRBN); Immediate Questions (IPNE); Delayed Questions (IPNE); 7/24 Total Recall, 7/24 Immediate Recall, and 7/24 Delayed Recall (SRT-BRBN); Copy (ROCF); and Cubes (IPNE).

Patients who received 4-AP treatment showed significant improvement in attention (DSF-IPNE); executive functions such as fluency (SRT-WLG); planning (Total moves and Total correct-TOL) and processing speed (Total execution time and Total problem-solving time-TOL); graphic praxias and visuospatial ability (Execution times, Copy and Memory-ROCF). The effect size in these scores was considered small to medium (range from 0.20 to 0.70), as shown in Table 3.

Table 2
Baseline clinical and socio-demographic characteristics of patients included in the relapsing-remitting multiple sclerosis and 4-aminopyridine clinical trial.

Characteristic ^a	4-AP	Placebo
Age (years)		
Mean \pm SD	39.5 \pm 8	39.3 \pm 9.8
Range (min-max)	25–51	21–49
Sex, n (%)		
Female	7 (63.6)	6 (50)
Male	4 (36.3)	4 (40)
Weight, mean \pm SD (kg) ^b	66.1 \pm 18.3	76.1 \pm 18.1
Duration of the disease (years) ^c		
Mean \pm SD	8.55 \pm 5.9	9.4 \pm 6.9
Range (min-max)	2–20	2–23
EDSS score ^d		
Mean \pm SD	4.7 \pm 1.4	4.3 \pm 1.2
Range	3–7	3–7
Education ^e		
Mean \pm SD (years of school)	15.9 \pm 3.2	16.9 \pm 4.4
Range	9–19	10–24
MMSI ^f		
Mean \pm SD	27.1 \pm 1.4	27 \pm 1.6
Beck score ^g		
Mean \pm SD	18.6 \pm 7	18.70 \pm 11.8
Therapy modifying drug, n (%) ^h		
Interferon beta 1a	1 (9)	2 (20)
Interferon beta 1b	6 (54.5)	4 (40)
Interferon beta 1a subcutaneous	3 (27.2)	2 (20)
Glatiramer acetate	1 (9)	2 (20)

SD, standard deviation; 4-AP, 4-aminopyridine; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MMSI, Mini-Mental

State Examination.

^a Percentages may not sum a 100 due to rounding.

^b $p = 0.16$ for the comparison of both groups.

^c $p = 0.8$ for the comparison of both groups.

^d $p = 0.5$ for comparison in the range of the EDSS scores from 0 to 10 (the highest scores indicate a greater degree of disability).

^e $p = 0.9$ for the comparison in the MMSI scores (maximum score is 30).

^f $p = 0.9$ for the comparison of both groups.

^g All patients received first-generation disease-modifying therapy.

In addition, significant differences were observed in the placebo group in four tests: attention (SRT-SMDT), immediate and short-term memory [7/24 Immediate Recall (SRT) and 3-minute Delayed Recall (ROCF)] and speed of processing (Cubes). Interestingly, these tests were different from those improved in the 4-AP group.

3.3. Adverse events

The 4-AP group showed AE more frequently: insomnia and headache (63.6%), vertigo and nausea (54.5%), tremor of the hands and head paresthesia (36.3%), as shown in Table 4. Interestingly, patients in the placebo group also showed AE similar to those reported in the 4-AP group: insomnia (80%), headache (60%), nausea (30%), vertigo (30%), and irritability (40%). All the AE were considered mild to moderate: neither required patients to stop taking the drug nor a specific treatment. Also, the daily living activities were not affected.

4. Discussion

To the present day, MS treatment is mainly focused on attenuating the progression of the disease and secondly to improving clinical symptoms (Frohman et al., 2006). Consequently, to assess the possible positive effects of 4-AP on cognition in MS, the following statements were considered: a) currently, no universally accepted treatment for cognitive changes in MS exists; b) as 4-AP is a lipid-soluble compound, it can cross the blood-brain barrier, (Jensen et al., 2014b; Rosini et al., 2001) where it blocks voltage-gated potassium channels (VGRC) that are key to control membrane excitability (Fili et al., 2015); c) 4-AP

regulates axon growth; and d) 4-AP stimulates the release of neurotransmitters, such as gamma-aminobutyric acid (GABA) and acetylcholine, due to the sustained membrane depolarization and Ca^{2+} influx (Jensen et al., 2014a; Kasatkina, 2016).

Some studies of patients with MS suggest that both 4-AP dosage and treatment period are fundamental factors to obtain the expected effects in cognitive improvement (Jensen et al., 2014a; Smits et al., 1994; Rosini et al., 2001; Romani et al., 2004; Pavsic et al., 2015; Ruck et al., 2014). An immediate- or extended-release dosage is another factor to consider. The present results demonstrate that with 4-AP immediate-release doses (42.7 \pm 11 mg per day, equivalent to 0.63 \pm 0.05 mg/kg of weight/day), MS patients showed positive changes in the processes of attention, verbal fluency, speed of processing and planning, graphic praxis and visuospatial skills, which are commonly altered functions in these patients (Rao et al., 1991; Braxington and Marsh, 1998; Bonelli and Cummings, 2007; Rocca et al., 2015; Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Bobholz and Rao, 2003). These findings are consistent with another study, where 40 mg/day immediate release-doses were given to patients (Smits et al., 1994). However, this study reported improvement only in the SDMT. In contrast, no cognitive improvement was reported with an extended-release dose of 30–32 mg/day (Rosini et al., 2001; Romani et al., 2004). Considering a long period of administration (9–12 months) and even an extended-release low dose (20 mg per day), (Ruck et al., 2014) a beneficial effect on both processing speed and working memory has been observed (Pavsic et al., 2015; Ruck et al., 2014).

Similarly, the beneficial effect observed in patients who responded positively was shown during the first fourteen days of treatment. These patients were called "good responders" by Pavsic et al. (2015) and Ruck et al. (2014).

The clinical characterization of patients with RRMS by imaging studies has shown that they present lesions in several cerebral regions, resulting in a large number of alterations in many cognitive domains (Klineova, 2018). Therefore, more tests than those commonly explored in this population were included in this study, considering that it is difficult to specify a pattern of cognitive alterations in this type of patients. In most clinical trials, mainly the BRBN-MS (Jensen et al., 2014a; Smits et al., 1994) has been used. In some trials, the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) testing has been used, in which the cognitive part is evaluated by the PASAT. However, the PASAT only evaluates working memory, speed of processing and arithmetic skills, for which it is necessary to include more tests to cover other affected cognitive domains (Pavsic et al., 2015). For example, in this study, only a positive effect was observed on the WLJ subtest (BRBN-MS), while maximum scores were obtained in four of the ten analyzed subscales of this test before the treatment. In contrast, tests such as the DSF (IPNE), the ROCF and the TOL, which have not been employed in previous clinical trials, proved to be useful in the evaluation of the positive effect of the treatment. However, it should be noted that several patients in both groups obtained the highest scores in ten subtests. This ceiling effect observed in some tasks may obscure the beneficial effect of the medication as well as the differences between groups.

The positive changes observed in the placebo group in SDMT and 7/24 immediate recall (BRB-MS), in the delayed recall (ROCF) and execution time cubes may be due to objective and subjective results of the placebo effect, which can be present in 30–40% of patients, (Kienle and Kiene, 1997) because such results represent scores isolated from different cognitive processes (i.e., in the Cubes subtests, although the time of execution decreased, an improvement in the integration of the figures was not observed).

Headache, paresthesia, and nausea were found to be the most common AE caused by 4-AP, as mentioned by other authors (Jensen et al., 2014a; Goodman and Stone, 2013). However, in these patients, paresthesias were specified in the head (face, tongue and mouth). Interestingly, insomnia, which was also a frequent AE, has only been mentioned in another study (Goodman and Stone, 2013).

Table 3
Results of neuropsychological evaluations of 4-aminopyridine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis clinical trial.

Neurocognitive area ^a	Score (subtest)	4-AP pretreatment	4-AP	Placebo pretreatment	Placebo	p-value ^b	95% CI	
Attention and executive functions	DSF-AS	5.5 ± 0.65	6.1 ± 1.5	5.6 ± 0.8	5.5 ± 0.8	0.001 ^c	0.43 – 0.92	
	DSB-WM ^d	4.1 ± 1.5	4.1 ± 1.5	4.1 ± 0.83	4.1 ± 0.9	0.10	-1.2 – 1.1	
	SDMT-Concentration ^e	37.9 ± 11.1	41.3 ± 13.9	41.9 ± 10	47.4 ± 11.4	0.001 ^f	-9.4 – -2.9	
	CTT-1 Speed of attention	77.1 ± 49.1	68.91 ± 40.7	75 ± 38.1	67.3 ± 37.4	0.92	-34.2 – 37.4	
	FDT Alternation	69.4 ± 23.5	60.3 ± 25.7	64.4 ± 15.4	58.8 ± 17.7	0.9	-18.9 – 21.8	
	CTT-2 Divided	137.5 ± 58	129.1 ± 53.4	160.4 ± 80.3	129.3 ± 57	0.10	-50.6 – 50.2	
	PASAT-3 WM	33.7 ± 11.4	35 ± 14.3	34.2 ± 7.3	38 ± 9.8	0.60	-14.3 – 8.3	
	PASAT-2 WM	27.2 ± 8.5	29 ± 11.6	28.4 ± 8.2	31.7 ± 9.8	0.60	-12.3 – 7.3	
	Categories completed ^d	4.1 ± 2.6	4.3 ± 2.8	4.3 ± 2.05	4.7 ± 2.1	0.24	-2.6 – 1.97	
	Perseverative errors	43.5 ± 45	19.8 ± 35.6	33.6 ± 34.2	22.8 ± 32.2	0.83	-34.2 – 28.1	
	FDT Reading	26.8 ± 7.7	28 ± 9	27.3 ± 4	29.6 ± 4.2	0.64	-8.5 – 5.3	
	FDT Count	30.5 ± 9.3	30.5 ± 9.2	30.2 ± 3.2	34.2 ± 12	0.43	-13.4 – 6	
	WLG (three trials/60s)	34.1 ± 11.8	42.09 ± 14.5	30 ± 8.2	35.5 ± 6.6	0.028 ^g	1.16 – 12.7	
	Total moves	62.5 ± 33.2	42.7 ± 19.7	60.3 ± 15.2	50.8 ± 23.9	0.017 ^h	-15.2 – -2.2	
	Total correct	3.2 ± 2.5	4 ± 2.7	2.3 ± 1.3	3 ± 1.9	0.010 ⁱ	0.306 – 1.64	
	Word Learning (SRT)	T1-Storage	44.36 ± 12.7	37.8 ± 14.4	39.4 ± 6.9	40.5 ± 14.4	0.67	-15.9 – 10.5
		T1-Reminding	43.1 ± 14	37 ± 15	37.7 ± 10	39 ± 16.1	0.77	-16.2 – 12.2
Verbal short-term memory (Word memory)	Delayed Recall ^f	8.6 ± 2.3	9 ± 2.8	7.8 ± 2.3	8.5 ± 2.8	0.74	-2.1 – 3	
	Immediate Recall	13.4 ± 3	14 ± 4	13 ± 4.1	13.8 ± 4.2	0.9	-4.1 – 3.5	
Visual memory	Immediate Questions ^d	17 ± 3.2	17.27 ± 3.7	16.5 ± 4	17.9 ± 3.1	0.7	-3.8 – 2.5	
	Delayed Recall	14.7 ± 3.3	15.0 ± 3.7	15.3 ± 4.3	15.5 ± 4.3	0.8	-4.1 – 3.1	
	Delayed Questions ^d	19 ± 2.6	19 ± 3.2	18.8 ± 3	19.3 ± 3.5	0.8	-3.5 – 2.8	
	7/24 Total Recall ^e	27.3 ± 6.7	28.3 ± 7.4	25.1 ± 6.5	29.1 ± 6.4	0.74	-7.1 – 5.6	
Praxis and visuospatial ability	7/24 Immediate Recall ^{e, d}	5.5 ± 1.0	4.8 ± 2.5	4.5 ± 2.1	5.6 ± 1.3	0.001 ⁱ	-1.2 – -0.30	
	7/24 Delayed Recall ^f	5.27 ± 1.9	4.73 ± 2.5	4.4 ± 1.9	5.20 ± 2.2	0.66	-2.7 – 1.7	
	3-minute Delayed Recall ^d	13.6 ± 6.5	13.7 ± 6.9	11.35 ± 4.5	16.7 ± 7.6	0.002 ^j	-4.7 – -1.2	
Motor function	Graph (Copy) ^d	31.1 ± 5	30.1 ± 6.3	29.5 ± 5.7	30.2 ± 9.0	0.97	-7.1 – 7	
	Constructive (Cubes) ^d	4.6 ± 1.3	4.7 ± 1.3	4.4 ± 1.7	4.9 ± 1.3	0.77	-1.4 – 1	
	Execution times (Memory)	239.1 ± 132.8	208.6 ± 121.2	270.5 ± 117.4	231.20 ± 114.8	0.016 ^k	-40.9 – -7.0	
	Execution times (Delayed Memory)	139.5 ± 78.5	130.73 ± 48.8	161.4 ± 71.5	169 ± 53.3	0.032 ^l	-72.2 – -6.9	
	Execution times (Cubes) ^d	11.2 ± 4.3	10.8 ± 4.2	11 ± 4.4	12.3 ± 4.6	0.027 ^m	-2.7 – -0.173	
	Total initiation time	63.3 ± 36.5	61.8 ± 51.5	52.1 ± 22.7	55.2 ± 23.8	0.20	-4.6 – 15.2	
	Total execution time	390.3 ± 104.2	296.2 ± 109.3	425 ± 235.7	367.9 ± 265.4	0.001 ⁿ	-103.7 – -48.8	
Total problem-solving time	458 ± 152.9	363.3 ± 130	482.2 ± 244.8	426.8 ± 278.9	0.001 ^o	-97.6 – -37.2		

DSF, Digit Span Forward; AS, Attention Span; DSB, Digit Span Backward; WM, Working Memory; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; CTT, Color Trails Test; FDT, Five Digit Test; PASAT-3 and -2, Paced Auditory Serial Addition Task 3 and 2 s; WLG, Word List Generation (correct responses); SRT, Selective Reminding test; T1, Total learning; TOL, Tower of London test; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure test 4-AP, 4-aminopyridine; 95% CI, 95% confidence interval.

^a Mean ± standard deviation.

^b p-values were calculated using a t bootstrap (based on 1000 resampling stratified by age).

^c Subtests with the highest scores.

^d Scores in which the statistical difference was significant in the placebo group.

^e An effect size (ES) of 0.5 indicates that the mean of the treated group is at the 69th percentile of the placebo group. The ES of 0.5 obtained for DSF was considered as medium.

^f An ES of 0.5 indicates that the mean of the placebo group is at the 69th percentile of the treated group. The ES of 0.5 obtained for SDMT was considered as medium.

^g An ES of 0.6 indicates that the mean of the treated group is at the 73th percentile of the placebo group. In the case of WLG, the ES of 0.6 was considered as medium-to-large.

^h An ES of 0.4 indicates that the mean of the treated group is at the 66th percentile of the placebo group. The ES of 0.4 obtained for Total moves and Total correct scores (TOL) was considered as small.

ⁱ An ES of 0.4 indicates that the mean of the placebo group is at the 66th percentile of the treated group. The ES of 0.4 obtained for 7/24 immediate recall and 3 minute Delayed Recall (ROCF) was considered as small.

^j An ES of 0.2 indicates that the mean of the treated group is at the 58th percentile of the placebo group. In the case of motor function in the complex figure (ROCF), the memory execution time ES of 0.2 was considered as small.

^k An ES of 0.7 indicates that the mean of the treated group is at the 76th percentile of the placebo group. The ES of 0.7 obtained for deferred memory (ROCF) was considered as medium.

^l An ES of 0.3 indicates that the mean of the placebo group is at the 62th percentile of the treated group. The ES of 0.3 obtained for motor function (execution time cubes) was considered as small, with a permanent percentile of 73 and a non-overlap of 38.2% in both distributions.

^m An ES of 0.3 indicates that the mean of the treated group is at the 62th percentile of the placebo group. The ES of 0.3 obtained for the motor function of the Tower of London test scores on Total execution time and Total problem-solving time was considered as small.

The limited efficiency of 4-AP can be attributed to a variety of factors, including MS heterogeneity, the size and distribution of the lesions, VGRC individual polymorphisms that produce more or less susceptible channels specific to the medication, as well as the degree of axonal damage by demyelination. These factors may explain the

presence of 30–40% of good or bad respondents (Jensen et al., 2014a; Lugaresi, 2015; Goodman and Stone, 2013). For future studies, the sample size should be increased to achieve more robust results. Given that the parameter of improvement are the neuropsychological results, it is also proposed to select those neuropsychological subtests which

Table 4
Adverse events found in the clinical trial of 4-aminopyridine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Event	4-AP (n = 11)	Placebo (n = 10)
Insomnia	7 (63.6)	8 (80)
Headache	7 (63.6)	6 (60)
Nausea	6 (54.5)	3 (30)
Vertigo	6 (54.5)	3 (30)
Hand tremor	4 (36.3)	1 (10)
Head paraesthesia (face, tongue, mouth)	4 (36.3)	2 (20)
Hands and feet paraesthesia	3 (27.2)	0 (0)
Gastritis and heartburn	3 (27.2)	1 (10)
Blurring of vision	2 (18.1)	0 (0)
Muscular spasms and twitching	2 (18.1)	0 (0)
Irritability	2 (18.1)	4 (40)
Pain in the eye	2 (18.1)	1 (10)
Foot tingling	1 (9.1)	2 (20)
Hand paraesthesia	1 (9.1)	2 (20)
Calf cramps	1 (9.1)	0 (0)
Bitter taste	0 (0)	1 (10)
Ataxia	0 (0)	1 (10)
Somnolence	1 (9.1)	2 (20)

Symptoms most frequently referred by the patients after ingesting the drug. Most of them disappeared between few minutes to four hours later.

assess patients according to their cognitive domain alterations (to avoid the ceiling effect). Furthermore, it is important to determine serum levels of the medication, carry out a magnetic resonance imaging spectroscopy and apply an evaluation of quality of life. In addition, it would be appropriate to compare similar doses of the drug in immediate- versus extended-release formulation for the same time of administration to examine if the benefit of the drug is persistent. The evaluation of other symptoms, such as sphincters control, sexual activity and rapid recovery after an outbreak, which apparently indicated some degree of improvement, could be useful as well.

5. Conclusions

4-AP treatment improved the performance in some cognitive processes, mainly attention and executive functions (verbal fluency, planning), with the given doses and during the period of administration in RRMS patients. In addition, the 4-AP proved to be a safe drug with mild to moderate adverse events, which did not merit its discontinuation. Finally, WLQ, DFS, ROCF and TOL tests proved to be useful in the evaluation of cognitive function in this clinical trial.

Acknowledgements

We thank to Dr. Julia Segura-Urbe for her important help in several steps of protocol and manuscript English translation.

Funding

This work was supported by the Fondo de Investigación en Salud of IMSS grant 2005-1/179. Arreola-Mora C, was CONACYT and IMSS scholarship.

Declaration of conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Compston, A., Coles, A., 2008. Multiple sclerosis. *Lancet* 372 (9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7).

Polman, CH, Reingold, SC, Banwell, B, et al., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69 (2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.

Wingerchuk, DM, Lucchinetti, CF, Noseworthy, JH, 2001. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest.* 81 (3), 263–261. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780235>.

Jensen, HR, Ravnborg, M, Dalgaard, U, et al., 2014a. 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 7 (2), 97–113. <https://doi.org/10.1177/1756285613512712>.

Lugaresi, A., 2015. Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 11 (2), 295–306. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.993315>.

Engel, C, Grimm, B, Zentl, UK, 2007. Diagnosis of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 254 (Suppl 2), I130–I134. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2009-2>.

Rao, SM, Lee, GJ, Bernardin, L, et al., 1991. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, pattern, and prediction. *Neurology* 41 (5), 685–691. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.685>.

Brackington, JC, Marsh, NV, 1998. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol. Rev.* 8 (2), 43–77. <https://doi.org/10.1023/A:102562700003>.

Bonelli, RM, Cummings, JL, 2007. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin. Neurosci.* 9 (2), 141–151. <https://doi.org/10.1001/archneur.1393.00540080076020>.

Roca, MA, Amato, MP, De Stefano, N, et al., 2015. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 14 (3), 302–317. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9).

Chiaravalloti, ND, DeLuca, J, 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7 (12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X).

Bobholz, JA, Rao, SM, 2003. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr. Opin. Neurol.* 16 (3), 283–288. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>.

Barco, VA, Sánchez López, MP, Barron, RJ, et al., 2008. Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema* 20 (4), 583–588.

Vanotti, S, 2008. Evaluación neuropsicológica en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev. Argentina Neuropsicol.* 12, 13–21.

Prineas, EM, Rucke, MK, Raisz, GS, 2006. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 354 (9), 942–955. <https://doi.org/10.1056/NEJMa052130>.

Dae Nair, R, Ferguson, H, Stark, DI, et al., 2012. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3), CD008754. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008754.pub2>.

Benedict, RHR, Fuchs, K, 2012. Introduction: cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Int. J. MS Care* 14 (2), 55–57. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14-2-55>.

He, D, Zhang, Y, Dong, S, et al., 2013. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (12), CD008876. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008876.pub3>.

Ratti-Ouajavi, E, Bauriaton, J, Huhtala, H, et al., 2014. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 3 (4), 463–472. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.01.003>.

Smith, RC, Emsen, HH, Bertelsmann, FW, et al., 1994. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology* 44 (9), 1701–1705.

Van Driemen, HA, Polman, CH, Van Dongen, TM, et al., 1992. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Ann. Neurol.* 32 (2), 123–130. <https://doi.org/10.1002/ana.410320203>.

Tang, KC, Li, H, Clark, A, et al., 2016. 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO Mol. Med.* 8 (12), 1409–1420. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506035>.

Kawakita, IA, 2016. 4-Aminopyridine sequesters intracellular Ca²⁺ which triggers apoptosis in excitable and non-excitable cells. *Sci. Rep.* 6, 34749. <https://doi.org/10.1038/srep34749>.

Goodman, AD, Stone, RT, 2013. Enhancing neural transmission in multiple sclerosis (4-aminopyridine therapy). *Neurotherapeutics* 10 (1), 106–110. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0156-3>.

Jensen, H, Ravnborg, M, Malmoe, S, et al., 2014b. Changes in cognition, arm function and lower body function after slow-release fampiridine treatment. *Mult. Scler.* 20 (14), 1873–1880. <https://doi.org/10.1177/1352458514533844>.

Hansen, S, Mueselinger, J, Kronhofmann, S, Lautenschlager, S, Oeschmann, P, Keune, PM, 2016. Cognitive screening in multiple sclerosis: the five-point test as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *Clin. Neuropsychol.* <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1241894>.

World Medical Association, 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310 (20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.

Kilanova, S, Lublin, FD, 2018 Jan 22. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>.

Kurtzke, JF, 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (11), 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>.

Fil, IJ, Sud, P, Santler, S, 2015. A massive overdose of dalfampridine. *West J. Emerg. Med.* 16 (7), 1177–1179. <https://doi.org/10.5811/westjem.2015.8.26127>.

Rusini, PM, Pasqualelli, P, Pozzilli, C, et al., 2001. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult. Scler.* 7 (5), 354–358. <https://doi.org/10.1177/135245850100700602>.

Romaní, A, Bergasauchi, R, Candelero, E, et al., 2004. Fatigue in multiple sclerosis: a multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult. Scler.* 10

- (4), 462–468. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1051oa>.
- Pavić, K., Poloni, K., Ladisek, AH, et al., 2015. Short-term impact of Fasapridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 139, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.08.023>.
- Ruck, T., Bitner, S, Simon, OJ, et al., 2014. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 337 (1–2), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.011>.
- Kimble, GS, Klein, H, 1997. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J. Clin. Epidemiol.* 50 (12), 1311–1318.