



Universidad de Oviedo

**Trabajo Fin de Grado**

**Grado de Medicina**

**Atención y funciones ejecutivas en pacientes con  
esclerosis múltiple y su correlación con medidas de  
atrofia en la neuroimagen**

**Nombre de la Autora**

**Nombre del Tutor**

**Nombre de los Cotutores**

Carmen Sánchez Prieto

Manuel Menéndez González

Pedro Oliva Nacarino

Juan Álvarez Carriles

## Resumen.

**Contexto-** La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica del sistema nervioso central. A pesar de tener un carácter autoinmune existe un componente neurodegenerativo ya desde las primeras fases de la enfermedad. Una de las manifestaciones posibles secundarias a este proceso es el deterioro cognitivo-ejecutivo, presente hasta en un 40-60% de los casos. Existe una estrecha relación entre la presencia de atrofia cerebral y el deterioro cognitivo por lo que su medición en resonancia magnética (RM) aporta datos de interés para el seguimiento y monitorización del tratamiento de la EM. Para realizarla, el *gold standard* (la volumetría) es poco accesible. Otra opción válida, mucho más sencilla son las medidas lineales.

**Objetivo-** Explorar la posible asociación entre las medidas lineales de atrofia en RM y las funciones cognitivas, evaluadas mediante pruebas neuropsicológicas, en EM. **Material**

**y métodos-** Se realizó un estudio observacional retrospectivo sobre datos de la práctica clínica real de 29 pacientes del HUCA diagnosticados de EM (76% mujeres) de los que se recogieron las características clínicas y del estudio neuropsicológico. Las variables neuropsicológicas se agruparon mediante un análisis factorial en distintos factores cognitivos. En las imágenes de RM se realizaron medidas lineales de parámetros indicativos de atrofia y, finalmente, se analizaron correlaciones bivariadas y parciales entre éstos y los factores cognitivos. **Resultados-** La atrofia cerebral evaluada con medidas lineales presenta una buena correlación con los problemas atencionales y ejecutivos en la EM. Se observaron correlaciones significativas (independientes del tiempo de evolución de la EM, la edad o el estado clínico de los pacientes) entre el área del cuerpo calloso (ACC) y la velocidad de procesamiento, entre la circunferencia del cuerpo calloso (CCC) y la planificación no verbal y entre ancho cerebral máximo (ACM) con la velocidad de procesamiento y con la fluidez. **Conclusiones-** A diferencia de otros procedimientos más complejos para la evaluación de la atrofia cerebral, las medidas lineales pueden suponer una alternativa más compatible con la realidad de la práctica clínica.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, atrofia, medidas lineales, cuerpo calloso, funciones cognitivas, velocidad de procesamiento, ancho cerebral máximo.

## **Abstract.**

**Background-** Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system. Despite having an autoimmune nature, there is a neurodegenerative component from the early stages of the disease. One of the possible manifestations secondary to this process is cognitive-executive impairment, present in up to 40-60% of cases. There is a close relationship between the presence of brain atrophy and cognitive impairment, which is why its measurement in magnetic resonance imaging (MRI) is useful for patient follow up as well as for monitoring therapeutic response. Volumetry is the gold standard for atrophy evaluation, however, it is not accessible enough for clinical practice. Linear measures are also a valid and much simpler option. **Objective-** To explore the possible association between linear atrophy measures in MRI and cognitive functions, assessed by neuropsychological tests, in MS. **Materials and methods-** A retrospective observational study was carried out on data from real clinical practice of 29 HUCA patients diagnosed with MS (76% women) of whom clinical features and neuropsychological studies were collected. Neuropsychological variables were grouped into cognitive factors using factorial analysis. Several linear brain atrophy parameters were measured in MRI images and, lastly, Pearson's bivariate correlations between these parameters and cognitive factors were analyzed. **Results-** Brain atrophy evaluated with linear measures showed a good correlation with attentional and executive problems in MS. Significant correlations were observed between these variables, independently of age, clinical status or disease duration. Corpus callosum area (CCA) was associated with processing speed, and corpus callosum circumference (CCC) with non-verbal planification. Furthermore, maximum brain width (MBW) was related to processing speed and also with fluency. **Conclusions-** Clinicians may be able to use linear brain measures in their everyday practice, unlike other more complex procedures, to assess brain atrophy in MS patients.

**Key words:** Multiple Sclerosis, atrophy, linear measurements, corpus callosum, cognitive functions, processing speed, maximum brain width.



Universidad de Oviedo

MANUEL MENÉNDEZ GONZÁLEZ, Doctor en MEDICINA Y CIRUGÍA por la Universidad de OVIEDO, profesor del la Facultad de Medicina, departamento de Medicina y Facultativo Especialista de Área del S de Neurología del Hospital Universitario Central de Asturias.

JUAN ÁLVAREZ CARRILES, Doctor en PSICOLOGÍA por la Universidad de OVIEDO, PROFESOR DE LA FACULTAD DE PSICOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA y Neuropsicólogo en el S de SALUD MENTAL del Hospital Universitario Central de Asturias.

PEDRO OLIVA NACARINO, Doctor en MEDICINA Y CIRUGÍA por la Universidad de OVIEDO y Facultativo Especialista de Área del S de Neurología del Hospital Universitario Central de Asturias.

CERTIFICA/N:

Que el Trabajo Fin de Grado presentado por Dña. Carmen Sánchez Prieto, titulado "Atención y funciones ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple y su correlación con medidas de atrofia en la neuroimagen" realizado bajo la dirección de D. Manuel Menéndez González, Juan Álvarez Carriles y Pedro Oliva Nacarino, reúne a nuestro juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Grado de Medicina.

Y para que así conste dónde convenga, firman la presente certificación en Oviedo a 22 de mayo del 2021.

Fdo. TUTOR

Fdo. COTUTOR

Fdo. COTUTOR

Manuel Menéndez González

Juan Álvarez Carriles

Pedro Oliva Nacarino

# Contenido

<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>6</b>
1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	6
2. COGNICIÓN EN LA EM.....	7
3. FUNCIONES COGNITIVAS. ....	7
3.1. <i>Atención</i> .....	7
3.2. <i>Funciones ejecutivas</i> .....	8
4. MEDIDA DE ATROFIA EN LA EM.....	8
<b>ESTADO ACTUAL DEL TEMA.</b>	<b>10</b>
1. MEDIDAS CUANTITATIVAS DE ATROFIA CEREBRAL. ....	10
1.1. <i>Medidas lineales de RM</i> .....	10
1.2. <i>Volumetría</i> .....	10
2. COMPARACIÓN ENTRE HERRAMIENTAS DE MEDIDA: ¿QUÉ PUEDEN APORTAR LAS MEDIDAS LINEALES?. ....	11
3. RELACIÓN ENTRE LA ATROFIA Y EL DETERIORO COGNITIVO.....	12
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN.</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVO.</b>	<b>14</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.</b>	<b>15</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	15
PACIENTES.....	15
MÉTODOS Y VARIABLES. ....	16
• <i>Variables neuropsicológicas</i> .....	16
• <i>Medidas lineales de atrofia con RM</i> .....	17
• <i>Análisis</i> .....	20
• <i>Ética</i> .....	21
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
ANÁLISIS DE CORRELACIÓN GLOBAL.....	22
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
1. CUERPO CALLOSO.....	25
1.1. <i>Área del Cuerpo Calloso</i> .....	26
1.2. <i>Circunferencia del Cuerpo Calloso</i> .....	28
2. ANCHO CEREBRAL MÁXIMO.....	28
3. ANCHO DEL TERCER VENTRÍCULO E ÍNDICE BICAUDADO.....	28
<b>ASPECTOS POSITIVOS DESTACABLES DEL ESTUDIO.</b>	<b>29</b>

LIMITACIONES Y OBJETIVOS PARA EL FUTURO.....	29
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>31</b>
ANEXO 1. CRITERIOS DE McDONALD.....	31
ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	32
ANEXO 3. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	34
ANEXO 4. PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE LAS MEDIDAS OBJETO DEL ESTUDIO.....	35
ANEXO 5. RESULTADOS DE LAS MEDIDAS.....	37
ANEXO 6. INFORME DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS.....	38
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>

### Índice de tablas

Tabla 1. Correlación entre regiones específicas y test neuropsicológicos.....	13
Tabla 2. Descripción general de la muestra poblacional.....	15
Tabla 3. Escala EDSS resumida (26).....	16
Tabla 4. Variables Cognitivas (Factores) y sus Componentes (Test).....	17
Tabla 5. Resumen de las correlaciones más relevantes observadas entre las medidas y las variables cognitivas.....	22

### Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. RM de un cerebro sin atrofia, en corte axial (izquierda) y sagital (derecha).....	17
Ilustración 2. RM de un paciente con atrofia cerebral: corte axial (izquierda) y sagital (derecha).....	18
Ilustración 3. Herramientas básicas para tomar medidas lineales en RadiANT.....	18
Ilustración 4. Medidas lineales en el eje sagital (izquierda) y en el eje axial (derecha). .....	19
Ilustración 5 Medidas lineales en RM.....	20

### Índice de Figuras

Figura 1. Análisis descriptivo de la edad de los pacientes estudiados.....	32
Figura 2. Descripción del tiempo de evolución de la EM en los pacientes del estudio. .....	32
Figura 3. Diagrama descriptivo de la variable sexo (izquierda) y del tipo de EM (derecha).....	33
Figura 4. Estado clínico en el momento de la valoración, según la escala EDSS.....	33

## Glosario de siglas.

ACC: Área del Cuerpo Caloso

ACM: Ancho Cerebral Máximo

CCC: Circunferencia del Cuerpo Caloso

CIS: Síndrome Clínico Aislado (del inglés, *Clinically Isolated Syndrome*)

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad (del inglés, *Expanded Disability Status Scale*)

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IBC: Índice Bicaudado

IBF: Índice Bifrontal

ICC: Índice del Cuerpo Caloso

IE: Índice de Evans

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NEDA: No Evidencia de Actividad de Enfermedad (del inglés, *No Evidence of Disease Activity*)

PASAT: Prueba de adición serial auditiva con ritmo (del inglés, *Paced Auditory Serial Addition Test*)

RIS: Síndrome Radiológico Aislado (del inglés, *Radiologically Isolated Syndrome*)

RM: Resonancia Magnética

SDMT: Test de símbolos y dígitos (del inglés, *Symbol Digit Modalities Test*)

SNC: Sistema Nervioso Central

TME: Tratamientos Modificadores de la Enfermedad

## Introducción.

### 1. La Esclerosis Múltiple.

La esclerosis múltiple (EM) constituye la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente del sistema nervioso central (SNC), afectando a más de 2 millones de personas en el mundo, y se considera la causa más frecuente de discapacidad por enfermedad en personas jóvenes. Tiene una base autoinmune y, como ocurre con otras enfermedades de este tipo, es mucho más frecuente en mujeres (75%). La epidemiología sugiere que el riesgo de enfermar es multifactorial y dependiente de la interacción de factores genéticos (hay una concordancia entre gemelos monocigóticos de 30-50%) y ambientales (como el tabaco, la obesidad o el virus de Epstein Barr) (1).

La EM se caracteriza por inflamación focal o difusa, pérdida axonal, desmielinización y neurodegeneración (2). Las lesiones características de la EM son áreas focales de desmielinización en la sustancia blanca, acompañadas de inflamación y reacción glial.

La actividad de ésta se entiende como la aparición de brotes o lesiones nuevas o activas en la resonancia magnética (RM). Se considera que existe progresión si se evidencia deterioro neurológico no secundario a una recaída (3).

Los brotes son episodios, total o parcialmente reversibles, de disfunción neurológica, que suelen durar días o semanas. Algunos de los síndromes de presentación son la neuritis óptica, visión doble, debilidad de extremidades, déficits sensitivos o ataxia. La forma clínica que solo cursa con brotes se llama remitente-recurrente (EMRR). Con el transcurso de los años, los pacientes con la forma EMRR pueden cambiar de comportamiento clínico, evolucionando a una forma secundaria progresiva (EMSP), empeorando de sus síntomas neurológicos independientemente de la interurrencia de brotes. También hay una forma progresiva desde el inicio, la EM primaria progresiva (EMPP), que se da en un 15% de los casos (1).

Aunque actualmente la EM continúa siendo una enfermedad incurable, existen diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) cuyo objetivo es reducir la frecuencia de los brotes, la acumulación de lesiones focales y la progresión de la discapacidad. Sin embargo, ninguna terapia hasta la fecha ha conseguido el objetivo de revertir las secuelas secundarias a la enfermedad, que pueden afectar a múltiples niveles, siendo habituales en su evolución las dificultades en la marcha, alteraciones en el manejo de los esfínteres y síntomas cognitivos.

El diagnóstico de la EM es principalmente clínico, se basa en demostrar la diseminación espacial y temporal de la enfermedad, tras haber descartado razonablemente otros diagnósticos (4). Se habla de síndrome radiológico aislado (RIS) cuando incidentalmente se encuentran lesiones características en la RM de pacientes que no presentan síntomas indicativos de EM. Análogamente, el concepto de síndrome clínico aislado (CIS) permite describir un primer episodio clínico susceptible de evolucionar posteriormente a una EM.

## 2. Cognición en la EM.

El déficit cognitivo está presente en el 40-70% de pacientes de EM, siendo más frecuente en la forma progresiva. El deterioro cognitivo no correlaciona con la discapacidad física y puede estar presente en estadios tempranos de la enfermedad. Recientemente, se le está concediendo mayor importancia por ser un síntoma frecuente y discapacitante que puede interferir con las relaciones sociales, la capacidad para realizar tareas domésticas, y mantener un empleo. La velocidad de procesamiento de la información y la memoria son los procesos cognitivos más frecuentemente afectados. Otros síntomas cognitivos incluyen déficits en la atención, las funciones ejecutivas, la fluidez verbal, la percepción visuoespacial, y la cognición social. El deterioro cognitivo ocurre en todos los fenotipos de EM, incluidos el CIS y el RIS (6).

## 3. Funciones cognitivas.

### 3.1. Atención.

La atención es la capacidad de concentrar la experiencia perceptiva en una porción del estímulo. Involucra un sistema complejo de subprocesos, por lo que es difícil aislarla para estudiarla. Cabe resaltar las siguientes formas de atención:

- **Selectiva o dirigida:** “filtra” la información que consideramos relevante, al tiempo que ignora lo que no es importante.
- **Dividida:** es la capacidad para cambiar el foco de atención de manera flexible, es decir, para focalizar la atención en dos o más estímulos simultáneamente o para pasar de uno a otro alternativamente.

La **velocidad de procesamiento** es inversamente proporcional al tiempo que transcurre entre la aparición de un estímulo y la ejecución de una respuesta. Esta propiedad depende de la sustancia blanca, por eso se deteriora con la desmielinización.

Entre un 20 y un 50% de los pacientes tienen dificultades de la atención, especialmente en la atención sostenida, alternante y dividida, y la velocidad de procesamiento. En contraste, el nivel de alerta y la atención focalizada son componentes que se afectan con menor frecuencia (7).

### 3.2. Funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas son las habilidades necesarias para llevar a cabo comportamientos creativos, efectivos y socialmente aceptados. El sistema ejecutivo central se encarga de coordinar el procesamiento de la información en el cerebro. Algunos ejemplos de procesos ejecutivos son los siguientes:

- Actualización, monitorización y manipulación de la información, (relacionado con la memoria de trabajo).
- Fluidez verbal: acceso a la memoria a largo plazo y búsqueda de palabras.
- Inhibición o control de la interferencia: capacidad para suprimir de modo deliberado las respuestas dominantes en función de las demandas de la situación (relacionado con la Atención selectiva).
- Ejecución dual (relacionada con la Atención dividida).
- Alternancia: capacidad para cambiar de manera flexible las operaciones o sets mentales (relacionado con la flexibilidad cognitiva).

El principal sustrato anatómico es el córtex prefrontal. No existen, en principio, regiones especializadas en funciones particulares, sino que distintas áreas del córtex prefrontal responden ante nuevos retos. No existe una medida única de función ejecutiva (8,9).

Las funciones ejecutivas están alteradas en un 15 a 20% de pacientes con EM. Su afectación se manifiesta como dificultades en tareas que requieran razonamiento abstracto, solución de problemas o flexibilidad de pensamiento.

### 4. Medida de atrofia en la EM.

La neurodegeneración en la EM se refleja en la RM cuando se mide la atrofia del cerebro o la médula espinal, habitualmente como una fracción de parénquima anormalmente baja. La atrofia cerebral se puede apreciar desde los estadios iniciales de la enfermedad, incluso antes de la presentación clínica (1). La tasa de pérdida de volumen cerebral anual en individuos sanos es de 0,1%-0,3%. En cambio, en pacientes con EM dicha pérdida es sensiblemente superior, alcanzando valores de 0,5%-1,35% (10).

La inflamación parece contribuir de forma importante a la pérdida global de tejido en los estadios iniciales pero, a medida que progresa la enfermedad, aparecen otros mecanismos que son, al menos parcialmente, independientes de las lesiones de sustancia blanca, como la activación de la microglía, el estrés oxidativo y el daño axonal difuso (2).

La atrofia es un marcador de mal pronóstico y, de hecho, se considera un buen predictor de la futura discapacidad, tanto física como cognitiva (3). Por otra parte, la neurodegeneración en la EM no ocurre de forma aleatoria: la atrofia de sustancia gris es regionalmente selectiva, y estas regiones cerebrales están funcionalmente conectadas (11).

Por este motivo, la atrofia constituye un parámetro complementario a los biomarcadores basados en las lesiones y ha ido adquiriendo mayor relevancia a medida que ha ido avanzando el conocimiento sobre esta enfermedad. Tal es así, que la ausencia de atrofia se ha incluido como objetivo terapéutico, en la NEDA-4 (no evidencia de actividad de enfermedad) en EMRR (12). El anterior objetivo terapéutico, NEDA-3, se aplicaba a los pacientes que permanecían libres de brotes, sin cambios en la RM y sin progresión de la discapacidad. Hay que tener en cuenta el efecto de pseudoatrofia que inducen los TME, especialmente en los primeros meses de tratamiento, que afecta sobre todo a la sustancia blanca y se debe a la reducción de la inflamación (10).

La atrofia cerebral, especialmente la de sustancia gris, constituye un parámetro muy interesante para seguir en el tiempo de cara a evaluar la progresión de la neurodegeneración en la EM. Hay distintas maneras de abordar la medición de la atrofia cerebral sobre las imágenes de RM. De forma cualitativa, un observador entrenado puede hacer estimaciones basándose principalmente en el ensanchamiento ventricular, pero es más apropiado hacer medidas cuantitativas, al ser más exactas. Dentro de estas últimas, disponemos por un lado de las medidas manuales bidimensionales (medidas lineales, que estiman diámetros y áreas de estructuras), y por otro lado de medidas en tres dimensiones (volumetrías). Estas últimas se hacen de forma semi-automatizada o bien completamente automatizada, con lo que ello conlleva en cuanto al acortamiento del tiempo de análisis, en especial a la hora de manejar grandes volúmenes de datos (13). A continuación, profundizaremos un poco en ellas y discutiremos qué podrían aportar las medidas lineales frente a la volumetría.

## Estado actual del tema.

### 1. Medidas cuantitativas de atrofia cerebral.

#### 1.1. Medidas lineales de RM.

Las medidas lineales nos permiten valorar la atrofia cerebral de forma indirecta, por ejemplo, cuantificando el ensanchamiento del sistema ventricular secundario a la neurodegeneración. Un inconveniente que tienen es que pueden verse dificultadas si existen grandes diferencias anatómicas entre sujetos o si la calidad de las imágenes es baja, pero el hecho de que su realización sea rápida y sencilla las hace muy atractivas. Algunas de las medidas más conocidas, y que más adelante utilizaremos en este trabajo, son el ancho del tercer ventrículo (ATV), el índice bicaudado (IBC), el índice bifrontal (IBF), el índice de Evans (IE), el ancho cerebral máximo (ACM) el índice de cuerpo caloso (ICC), el área de cuerpo caloso (ACC) y la circunferencia del cuerpo caloso (CCC).

El ATV es una técnica establecida que refleja muy bien el volumen ventricular total, tiene buena reproducibilidad y correlaciona bien con la progresión a discapacidad a largo plazo en la EM (14). El IBC es una medida lineal de atrofia cerebral bastante independiente de las técnicas de adquisición de imagen, fiable y reproducible. Diferentes autores han demostrado que el IBC se correlaciona con el estado clínico, medido con el EDSS (del inglés *Expanded Disability Status Scale*), ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,0001$ ) y con la duración de la enfermedad ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,01$ ) (15); mientras que el IE y el IBF se asocian con el desarrollo de discapacidad y progresión más agresiva de la enfermedad. Además, el EDSS muestra correlación con las medidas lineales, sugiriendo que la evaluación seriada del IE y el IBF puede ser útil en la evaluación radiológica de los pacientes con EM (16).

#### 1.2. Volumetría.

Las medidas de volumetría constituyen el *gold standard* para evaluar la atrofia cerebral porque tienen gran sensibilidad y reproducibilidad. Para efectuar estas medidas, se emplea una técnica de post-procesamiento de las imágenes de RM conocida como segmentación. Segmentar una imagen digital consiste en dividirla en grupos de píxeles, asignando una etiqueta a cada píxel, de modo que aquellos que comparten la misma etiqueta tendrán características visuales similares. Esto nos permite separar el contenido intracraneal en tejidos parenquimatosos y no parenquimatosos; en volumen

de sustancia blanca, de sustancia gris y compartimento de líquido cefalorraquídeo (LCR); y determinar la ubicación y el volumen de las diferentes estructuras.

La segmentación manual sigue siendo más fiable que la automática, pero es muy observador-dependiente y consume mucho tiempo, lo que lleva al mayor empleo de métodos automatizados. Algunas de las herramientas más utilizadas son FreeSurfer, y SIENA. Parece no existir ningún software de segmentación que se adapte de forma completa a la práctica clínica, por lo que suelen emplearse exclusivamente en el campo de la investigación (17). Cabe destacar la importancia de la detección de errores que puedan cometerse a causa de la segmentación cerebral, debido a las diferencias en la anatomía cerebral o en la adquisición de las imágenes, y, en consecuencia, la necesidad de que una persona entrenada realice una validación externa, que provoca una mayor tardanza en la obtención de resultados (18).

Pese al valor que ya se ha demostrado, actualmente, la atrofia cerebral no se mide de forma rutinaria en la práctica clínica para hacer un seguimiento longitudinal de la progresión y monitorizar la respuesta al tratamiento. Para poder introducir estas medidas en la práctica clínica habitual, se necesitan protocolos homogéneos y técnicas validadas para la realización de los estudios de RM, así como una definición exacta de los rangos de normalidad (17,19,20).

## 2. Comparación entre herramientas de medida: ¿Qué pueden aportar las medidas lineales?

De lo expuesto anteriormente, se deduce que las técnicas totalmente automatizadas no son viables en la práctica para el manejo de los pacientes con EM. Siendo menos elaboradas que el *gold standard*, la principal ventaja que tienen las medidas lineales frente a la volumetría es que sí sería factible aplicarlas a la práctica habitual, por el menor consumo de tiempo, la sencillez y no requerir un entrenamiento específico. El inconveniente más importante son las dudas existentes acerca de la reproducibilidad de las medidas lineales. Para dilucidar esta posible limitación, en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), durante el trabajo de tesis doctoral del Dr. Pérez Álvarez, se basaron, entre otras, en la siguiente hipótesis: “Las medidas lineales bidimensionales en RM pueden constituir una alternativa fiable a los análisis volumétricos tridimensionales para estimar la atrofia cerebral en pacientes con EM”. Los resultados mostraron una elevada reproducibilidad para todas las medidas

lineales (17). En otro estudio con 113 pacientes con enfermedad desmielinizante (principalmente EMRR) y 101 controles sanos con RM normal, analizaron la concordancia para las medidas lineales y también se concluyó que tenían muy buena reproducibilidad, tanto intraobservador como interobservador (19).

Teniendo en cuenta estos resultados, parece interesante el empleo de las medidas lineales bidimensionales a las que nos hemos referido en este trabajo para la valoración de la atrofia cerebral y la guía de decisiones terapéuticas.

En un reciente estudio incluyendo 30 pacientes con CIS, se llevó a cabo un seguimiento, mediante la puntuación en el EDSS y medidas lineales de atrofia, en el que se concluyó que la atrofia regional, en especial el ATV, en los primeros 5 años tras la aparición de un CIS, predice la progresión, discapacidad (neurológica y cognitiva) o fallecimiento por esta enfermedad en los 25 años siguientes. En este estudio no encontraron diferencias significativas en la atrofia cerebral entre los que permanecieron clasificados como CIS y los que desarrollaron EMRR. Esto sugiere que, para algunos pacientes con EM de curso clínicamente menos agresivo, la atrofia clínicamente significativa es evitable (21).

### 3. Relación entre la atrofia y el deterioro cognitivo.

En 2015, Rocca MA *et al* demostraron en un relevante estudio que la atrofia, especialmente de la sustancia gris, juega un papel importante en el deterioro cognitivo en la EM (22). Posteriormente, Llufriu S *et al* destacaron la relevancia de la integridad de las redes cortico-subcorticales para mantener las habilidades cognitivas óptimas: en concreto, observaron que la pérdida de integridad de redes frontoparietales, núcleos de sustancia gris profunda y la ínsula correlacionó con peor desempeño en las pruebas de atención y de funcionamiento ejecutivo (8). De forma análoga, otros autores habían demostrado en un estudio multicéntrico con 61 pacientes con EM, que aquellos con disfunción cognitiva mostraban atrofia significativa de las áreas de sustancia gris seleccionadas (tálamo izquierdo, hipocampo derecho y regiones parietales), comparados con los pacientes de cognición preservada, lo que contribuyó a explicar déficits de atención, memoria visual, fluidez y funciones ejecutivas. Por otra parte, la atrofia regional de la sustancia blanca se asoció con déficits de atención y memoria visual (23).

Tanto la atrofia de sustancia gris central como cortical son predictores de deterioro cognitivo en EM y, aunque aún no se ha demostrado una localización clara de dominios

cognitivos en regiones cerebrales específicas, sí que hay muchos estudios apuntando en esta dirección, al ser un tema que suscita gran interés. Messina *S et al* evaluaron la atrofia neocortical en pacientes con EMRR, demostrando su asociación con mayor disfunción de la memoria verbal, y menor fluidez verbal y atención. Varias regiones frontales se correlacionaron con la planificación y otras funciones ejecutivas superiores, además, la presencia de adelgazamiento frontotemporal en algunos pacientes con cognición preservada apuntó a que, probablemente, la patología de la sustancia gris comienza en estas regiones. Por otra parte, en cuanto a la atrofia subcortical, el tálamo (cuya atrofia se ve bien reflejada por el ancho del tercer ventrículo) ha mostrado en diferentes estudios la correlación más fuerte con el deterioro cognitivo, principalmente con los test que evaluaban la memoria (24). Otras estructuras de la sustancia gris profunda, como el núcleo caudado, también se correlacionaron con la atención y las funciones ejecutivas, mientras que regiones como el cíngulo posterior y el precúneo se asociaron mejor a tareas atencionales (25).

En la Tabla 1, se presentan algunas asociaciones entre regiones específicas y pruebas neuropsicológicas.

Test neuropsicológico	Funciones cognitivas	Áreas cerebrales
Corsi block-tapping test	Memoria de trabajo espacial	Ínsula derecha
Trail Making Test	Atención	Núcleo caudado
	Flexibilidad cognitiva	Tálamo
	Habilidad visuoespacial	Regiones corticales (cíngulo posterior y giro frontal inferior)
Symbol Digit Modalities Test	Velocidad de procesamiento de la información	Núcleo caudado
		Tálamo
		Cíngulo posterior
		Regiones frontales
		Ínsula
Stroop Color and Word Test		Cerebelo
		Núcleo caudado
Free and Cued Selective Reminding Test	Visuoespaciales, atención, planificación y funciones ejecutivas.	Putamen
Rey-Osterrieth Complex Figure		Tálamo
		Giro parahipocampal
Boston Naming Test		Precúneo
		Núcleo caudado
		Tálamo
Semantic verbal fluency		Hipocampo
Phonological verbal fluency		Tálamo
Tower of London test		Núcleo caudado
		Lóbulo frontal
		Cíngulo posterior

Tabla 1. Correlación entre regiones específicas y test neuropsicológicos.

## **Hipótesis de trabajo y justificación.**

Se postula que la atrofia cerebral medida con técnicas lineales (RM) se correlaciona con el deterioro de las funciones cognitivas, en concreto la atención y las funciones ejecutivas.

Justificación: La medida de la atrofia cerebral aporta datos de interés para establecer el pronóstico de la enfermedad, para su seguimiento y la monitorización del tratamiento. La volumetría correlaciona muy bien con las funciones cognitivas, pero no es viable incluirla en la práctica clínica habitual, por eso sería muy interesante si se pudieran usar las medidas lineales sobre la RM convencional, al ser mucho más accesibles y sencillas.

## **Objetivo.**

Estudiar la posible asociación entre las medidas lineales de atrofia sobre imágenes de RM y las funciones cognitivas, evaluadas mediante pruebas neuropsicológicas, en pacientes con EM.

## Materiales y métodos.

### Diseño del estudio.

Se plantea un estudio exploratorio retrospectivo sobre datos de la práctica clínica real de pacientes diagnosticados de EM.

### Pacientes.

Se incluyeron 29 pacientes adultos con EM, la mayoría estaban diagnosticados de EMRR, a excepción de dos pacientes diagnosticados con EMSP, todos contaban con estudios neuropsicológicos y pruebas de imagen (RM) recientes. Estas pruebas complementarias se habían solicitado desde la consulta de enfermedades desmielinizantes, pues formaban parte del seguimiento rutinario de su enfermedad. En la Tabla 2, se encuentran resumidas las características demográficas y clínicas de la muestra poblacional estudiada. Un análisis más detallado de las características de la muestra se puede consultar en el Anexo 2.

Sexo	Mujer	Hombre
n	22	7
	$\bar{x}$	$\pm\sigma$
Edad	43,59	8,45
Años Evolución	8,93	6,78
EDSS	2,95	1,48

*Tabla 2. Descripción general de la muestra poblacional.*

Los criterios de selección de los pacientes, todos ellos procedentes del HUCA, fueron que tuvieran un diagnóstico de EM y un estudio de RM realizada en un periodo inferior a 1 año desde la evaluación neuropsicológica. Los datos de los pacientes fueron codificados de tal modo que se mantuvieron anonimizados para el tratamiento de los resultados por parte de la autora del presente trabajo de fin de grado.

Para la evaluación del estado clínico de los pacientes se utilizó la escala EDSS, cuya puntuación va aumentando según progresa la discapacidad. Como se puede observar en la Tabla 3, la puntuación adopta valores entre 0 y 10, con incrementos de 0,5.

0,0	Exploración neurológica normal
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (SF) <sup>a</sup>
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF
2,0	Discapacidad mínima en un SF
2,5	Discapacidad mínima en dos SF
3,0	Discapacidad moderada en un SF o leve en 3 o 4
3,5	Discapacidad moderada en un SF y leve en 1 o 2 SF
4,0	Discapacidad grave en un SF o moderada en varios SF
4,5	Ciertas limitaciones para realizar actividad plena o necesitar ayuda mínima. Anda unos 300 m sin ayuda
5,0	Discapacidad que afecta la actividad diaria habitual. Puede andar unos 200 m sin ayuda
5,5	Discapacidad que impide la actividad diaria habitual. Puede andar unos 100 m sin ayuda
6,0	Necesita ayuda unilateral (bastón, muleta) para andar unos 100 m
6,5	Necesita ayuda bilateral constante
7,0	Limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas unas 12 h; puede desplazarse sólo en la silla de ruedas
7,5	Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse sólo con ella aunque no todo el día
8,0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o ser traslado en silla de ruedas. Utiliza las manos eficazmente
8,5	Limitado a estar en cama gran parte del día, utiliza las manos parcialmente, necesita ayuda para aseo personal
9,0	Encamado y no válido, puede comunicarse y comer
9,5	Encamado y no válido total, incapaz de comunicarse y de comer eficazmente
10	Muerte por la enfermedad

<sup>a</sup>Sistemas funcionales neurológicos evaluados para obtener puntuación en el EDSS: funciones piramidal (valora de 0 a 6), cerebelosa (0-5), tronco cerebral (0-5), sensitiva (0-6), vesical e intestinal (0-6), visual (0-6), mental (0-5) y otras (0-3).

*Tabla 3. Escala EDSS resumida (26).*

## Métodos y variables.

- **Variables neuropsicológicas.**

Las variables neuropsicológicas sobre las que se ha centrado el análisis fueron los procesos atencionales y las funciones ejecutivas. Dado que dichos procesos/funciones no son constructos unitarios, sino multicomponentes, se incluyó para su evaluación múltiples pruebas neuropsicológicas. Éstas se encuentran explicadas en el Anexo 3.

Partiendo de dichas pruebas, junto con sus índices y sus subíndices correspondientes, se procedió, mediante un Análisis Factorial dirigido, a la obtención de las Variables Neuropsicológicas que finalmente constituirán la base del análisis. Este procedimiento de generación de Factores permite que, más allá de considerar medidas cognitivas basadas en test específicos, se obtengan Constructos Cognitivos (Atencionales y de Funciones Ejecutivas) más consistentes desde un punto de vista teórico.

Dichas Variables Neuropsicológicas, tal y como se puede observar en la Tabla 4, son: Velocidad de Procesamiento, Memoria de Trabajo (Bucle Fonológico y Ejecutivo Central), Inhibición, Fluidez Verbal y No-Verbal y Planificación.

Variable Cognitiva (Factor)	Test (Índice o Subíndice)	Peso Factorial
Velocidad de Procesamiento	Test de Símbolos y Dígitos	-0,881
	Parte A - Test del Trazado (Tiempo)	0,910
	Parte B – Test del Trazado (Tiempo)	0,918
	Parte I – Test de Stroop (Palabras)	-0,818
Memoria de Trabajo (Bucle Fonológico)	Dígitos Directos (PIEN)	0,846
	Dígitos Inversos (PIEN)	0,853
	Parte B-A – Test del Trazado (Tiempo)	-0,599
Memoria de Trabajo/Ejecución Dual (Ejecutivo Central)	Índice de Doble Tarea	0,928
Inhibición	Índice de Interferencia – Test de Stroop	0,622
	Autocorrecciones - Go/NoGo	0,765
	Correctas – Test de los 5 Puntos	0,639
Fluidez Verbal y No-Verbal	Fluidez Verbal – Palabras “P”	0,826
	Fluidez No-Verbal – Test de los 5 Puntos	0,523
Planificación	Número Categorías – Test Wisconsin	-0,840
	% Error – Test de Wisconsin	0,944
	% Resp. Persev. – Test de Wisconsin	0,966
	% Errores Persev. – Test de Wisconsin	0,944

Tabla 4. Variables Cognitivas (Factores) y sus Componentes (Test).

- Medidas lineales de atrofia con RM.

En las siguientes imágenes se presentan un ejemplo de cómo se vería un cerebro sin atrofia en la RM, tanto en corte axial como en corte sagital (Ilustración 1).

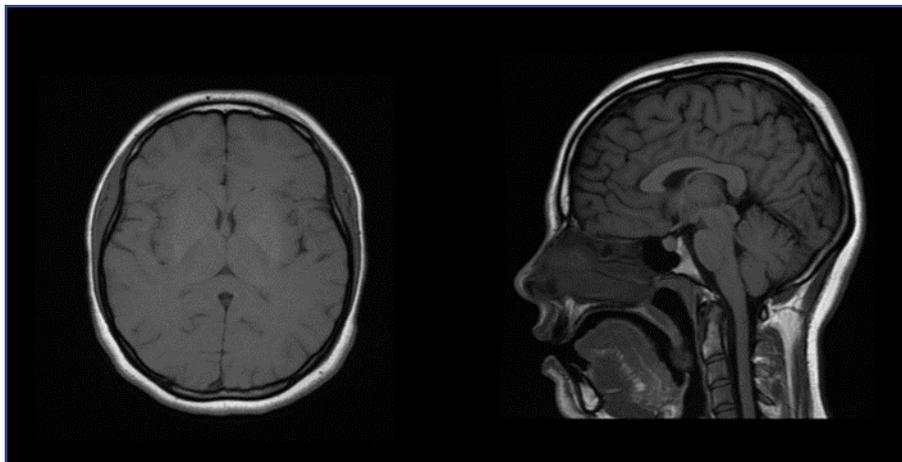
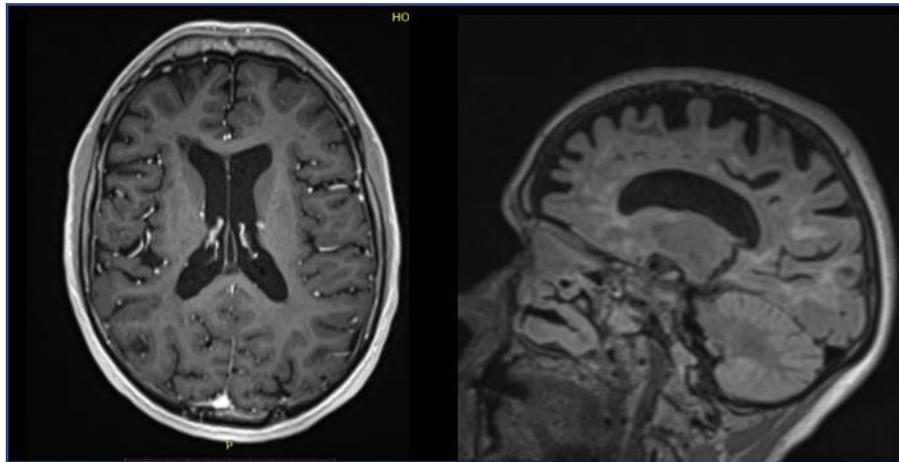


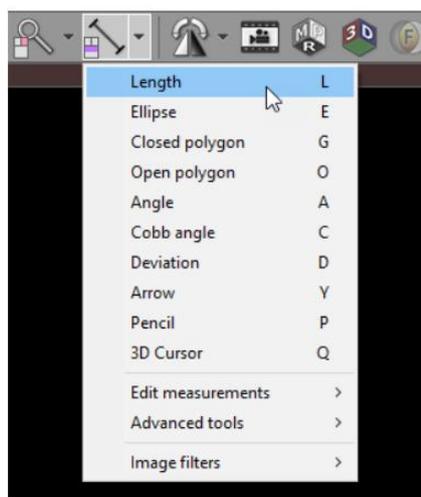
Ilustración 1. RM de un cerebro sin atrofia, en corte axial (izquierda) y sagital (derecha).

A su vez, en las siguientes imágenes se presenta el aspecto de una RM cerebral con marcada atrofia (Ilustración 2).



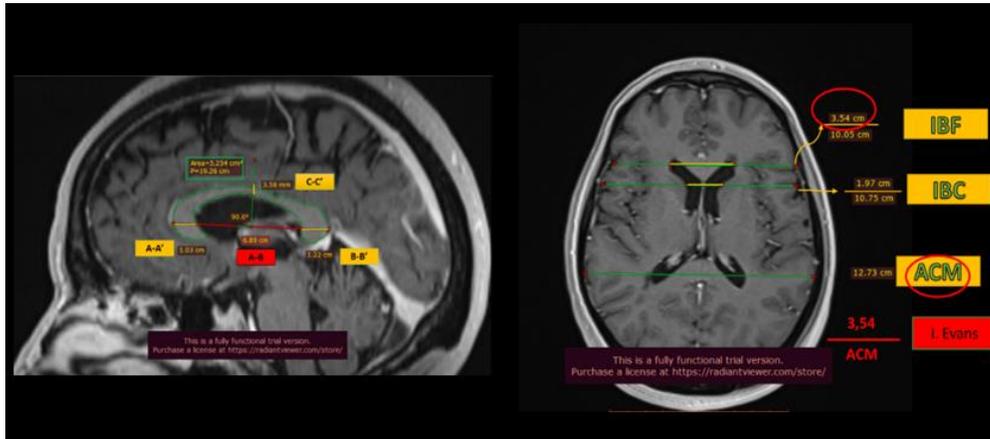
*Ilustración 2. RM de un paciente con atrofia cerebral: corte axial (izquierda) y sagital (derecha).*

Para la evaluación de las RM, se utilizó el Software RadiAnt, un visor DICOM para imágenes radiológicas (Ilustración 3). Se midieron los siguientes parámetros: índice del cuerpo calloso (ICC), área del cuerpo calloso (ACC), circunferencia del cuerpo calloso (CCC), ancho del tercer ventrículo (ATV), índice bicaudado (IBC), índice bifrontal (IBF) e índice de Evans (IE) y ancho cerebral máximo (ACM). Las medidas se realizaron sin conocer el estado clínico de los pacientes.



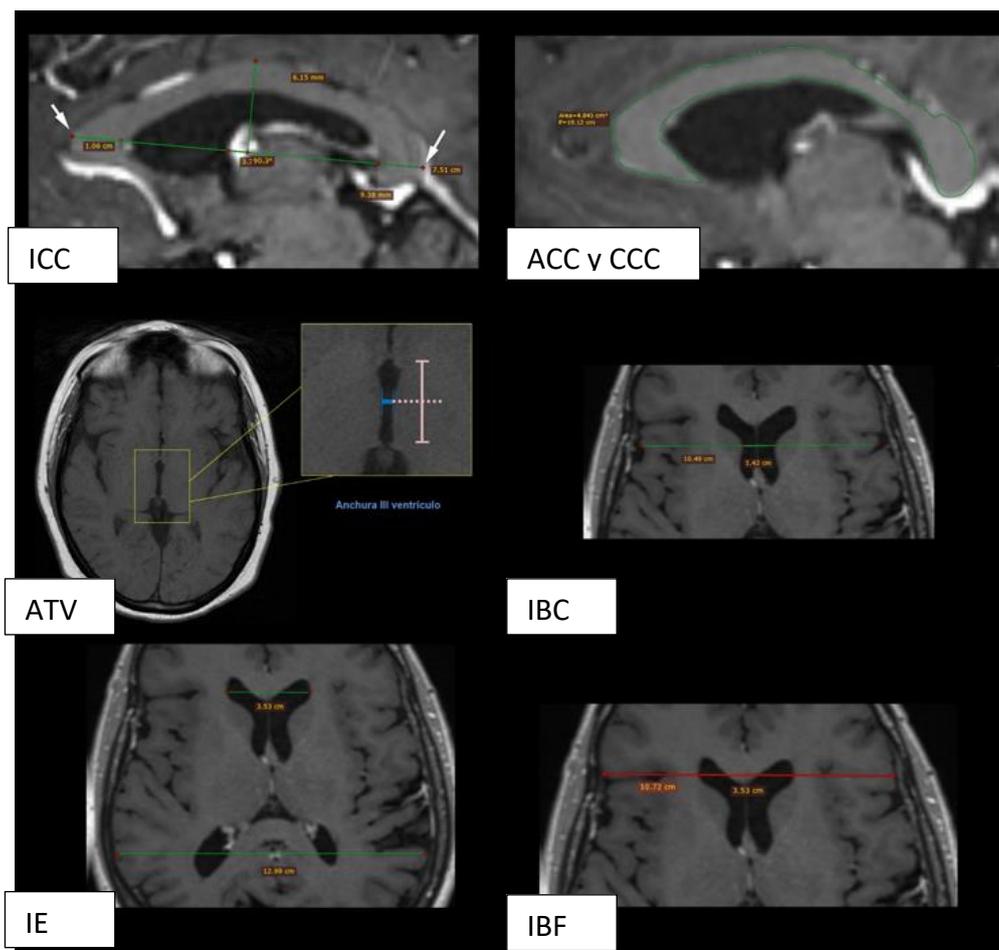
*Ilustración 3. Herramientas básicas para tomar medidas lineales en RadiANT.*

La siguiente imagen (Ilustración 4) esquematiza en qué corte se realizan las diferentes mediciones.



*Ilustración 4. Medidas lineales en el eje sagital (izquierda) y en el eje axial (derecha).*

En la Ilustración 5, se muestra cómo han sido efectuadas las diferentes medidas lineales para este trabajo: ICC-Índice del cuerpo caloso, ACC-área del cuerpo caloso, CCC- circunferencia del cuerpo caloso, ATV-Ancho del tercer ventrículo, IBC- Índice bicaudado, IE-Índice de Evans, IBF-Índice bifrontal. En el Anexo 4 se encuentra disponible una descripción más detallada acerca del método de medición.



*Ilustración 5 Medidas lineales en RM.*

- **Análisis.**

Se realizaron correlaciones bivariadas entre los factores cognitivos y las medidas lineales y después correlaciones parciales con las mismas variables controladas por edad, por EDSS y por ambas a la vez.

En el análisis de correlación, se consideraron significativas asociaciones con  $p < 0.05$ .

De cara a la interpretación en dicho análisis de correlación, se consideraron tres niveles de asociación, en función del valor del coeficiente de correlación observado:

- inferior a 0,3: leve.
- entre 0,3 y 0,7: moderada.
- superior a 0,7: fuerte.

- Ética.

Se solicitó exención del consentimiento informado, así como la pertinente autorización, al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Principado de Asturias (CEImPA) para la realización del presente trabajo de Fin de Grado (Anexo 6).

## Resultados.

### Análisis de correlación global.

Partiendo de las correlaciones entre los factores cognitivos y las medidas lineales, se encontraron las asociaciones significativas representadas en la tabla 5.

Correlaciones observadas		Sin control	Control por edad	Control por EDSS	Control por años de evolución	Control por años de evolución, edad y EDSS
ACC	Velocidad	NS	$r = -0,690$ ; $p < 0,05$	$r = -0,760$ ; $p < 0,05$	$r = -0,679$ ; $p < 0,05$	$r = -0,769$ ; $p < 0,05$
	Bucle fonol.	NS	NS	NS	NS	$r = 0,511$ ; $p = 0,052$
	Fluidez	NS	NS	NS	NS	$r = 0,479$ ; $p = 0,071$
CCC	Velocidad	NS	NS	NS	$r = -0,486$ ; $p < 0,05$	$r = -0,488$ ; $p = 0,065$
	Planificación	$r = -0,569$ ; $p < 0,05$	$r = -0,595$ ; $p < 0,05$	$r = -0,578$ ; $p < 0,05$	NS	NS
	Inhibición	NS	NS	NS	NS	$r = -0,557$ ; $p < 0,05$
	Fluidez	NS	NS	NS	$r = 0,482$ ; $p = 0,051$	NS
ACM	Velocidad	$r = -0,406$ ; $p < 0,05$	$r = -0,687$ ; $p < 0,05$	$r = -0,720$ ; $p < 0,05$	$r = -0,728$ ; $p < 0,05$	$r = -0,760$ ; $p < 0,05$
	Bucle fonol.	$r = 0,425$ ; $p < 0,05$	NS	$r = 0,480$ ; $p = 0,051$	NS	$r = 0,494$ ; $p = 0,061$
	Ejecutivo	NS	NS	NS	$r = 0,479$ ; $p = 0,052$	NS
	Fluidez	NS	NS	$r = 0,532$ ; $p < 0,05$	$r = 0,481$ ; $p < 0,05$	$r = 0,588$ ; $p < 0,05$

*Tabla 5. Resumen de las correlaciones más relevantes observadas entre las medidas y las variables cognitivas.*

En primer lugar, se van a valorar las correlaciones globales. Sin controlar por ninguna variable, se observa en la tabla que el ACM muestra una asociación negativa con la velocidad de procesamiento, indicando que, cuanto mayor es el ancho cerebral, mayor es la puntuación tanto en el test de símbolos y dígitos (SDMT) como en el Stroop y, sobre todo, menor es el tiempo empleado en realizar las distintas partes del test del trazado. También se observa una correlación positiva entre el ACM y el bucle fonológico, es decir, que un mayor rendimiento en este proceso, indicativo de una mejor memoria de trabajo, se asocia a un mayor ancho cerebral. Por otro lado, otro de los hallazgos significativos es la correlación negativa entre el CCC y la planificación, que se traduce en que, cuanto mayor es la CCC, menos perseveraciones se producen, menos rígido es el pensamiento y mayor es la capacidad de planificación.

A continuación, se describen los cambios más importantes que se producen al introducirse las distintas variables de control en estos análisis de asociación.

Al controlar el análisis de correlaciones por edad, deja de ser significativa la correlación del ACM con el bucle fonológico. De hecho, en la tabla se aprecia que este resultado solo se observa en el análisis global y, aunque en otros de los análisis controlados se acerca a la significación estadística, no supera el umbral en ninguno de ellos. Las variables de confusión estudiadas parecen estar condicionando una aparente asociación entre el ACM y la memoria de trabajo (representada por el factor de bucle fonológico). En contraposición, en el mismo control por edad, aparece una asociación negativa entre el ACC y la velocidad de procesamiento, que no estaba presente en el análisis global, y se traduce en que la disminución del ACC, reflejo de la atrofia en esa región, va de la mano con cierto grado de enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información.

En cuanto se introduce el EDSS como variable de control, se hace significativa la correlación positiva del ACM con la fluidez, es decir, aparecen peores puntuaciones en las pruebas de fluidez verbal y no verbal en los individuos con un menor ancho cerebral máximo, reflejando mayor atrofia. Además, al igual que sucede en el control por edad, se observa una correlación entre el ACC y la velocidad de procesamiento que, en este caso, es ligeramente más fuerte.

Por otro lado, al analizar las correlaciones controladas por los años de evolución de la enfermedad, se aprecian tres nuevas correlaciones moderadas. Dos de ellas involucran al CCC: un mayor tamaño del cuerpo caloso parece ir de la mano de una mayor velocidad de procesamiento y también de una mayor fluidez. La tercera correlación nueva involucra al ACM con el ejecutivo central, si hay mayor atrofia global el ancho cerebral será en principio menor, y mayores las dificultades en el funcionamiento ejecutivo, que se pueden manifestar como una menor memoria de trabajo (con peor desempeño en el test de la doble tarea). Así mismo, la correlación entre el ACM y la fluidez que había aparecido también al controlar por EDSS, se mantiene significativa.

Con respecto al último de los análisis, en el cual se controlaron a la vez las tres variables anteriores, es importante destacar aquellas correlaciones que continúan siendo significativas, porque esto es indicativo de que no están influidas por la edad, los años de evolución o el EDSS. Además, todas ellas resultan ser moderadas o fuertes. Por una parte, esto ocurre con la correlación entre el ACM y la fluidez, como se expuso antes, significa que, cuanto mayor es el ancho cerebral máximo, mayor es la fluidez, tanto

verbal como no verbal. Lo mismo sucede con las relaciones tanto del ACC como del ACM con la velocidad de procesamiento, en resumen, la velocidad de procesamiento es mayor cuanto mayor es el área del cuerpo calloso o el ancho cerebral.

Al mismo tiempo, el hecho de que una asociación solo se haga significativa cuando es controlada simultáneamente por estas tres posibles variables de confusión, revela que su influencia podía estar ocultando una relación verdadera. Esto sucede con la correlación negativa existente entre el CCC y el factor de inhibición, entendida como la aparición de una mayor interferencia en el test de Stroop y mayor cantidad de errores en el Go- No Go (ambas reflejo de una menor capacidad de inhibición) cuanto mayor es la atrofia global del cuerpo calloso (menor CCC).

Finalmente, es conveniente recalcar acerca de la correlación del CCC con la planificación no verbal observada en el primero de los análisis (que, recordemos, implicaba que, a mayor circunferencia del cuerpo calloso, menor cantidad de perseveraciones, menor rigidez de pensamiento) el hecho de que esta asociación parece estar influenciada en gran medida por los años de evolución de la enfermedad, pudiendo esta variable actuar como un factor de confusión a la hora de interpretar este resultado. En efecto, en los dos análisis que controlan este aspecto, no alcanza la significación estadística.

En lo que se refiere a los resultados no significativos, algunas de las correlaciones estudiadas no han sido incluidas en la tabla, concretamente, las medidas lineales que no se asociaron con ninguno de los factores cognitivos de forma significativa, es decir, el IBC, IBF e IE.

## Discusión.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la asociación entre la atrofia, cuantificada con medidas lineales en RM, y el rendimiento cognitivo en la atención y funciones ejecutivas. Para ello, se seleccionaron 29 pacientes diagnosticados de EM y se realizaron análisis de correlaciones bivariadas mediante los cuales se encontró que, efectivamente, algunas medidas lineales de RM correlacionan bien con las funciones ejecutivas.

En pacientes con EM es típico que se produzca un daño generalizado en la sustancia gris y éste puede desencadenar alteraciones en la cognición. Como se ha descrito en diferentes ocasiones, con el apoyo de estudios clínicos y de imagen, aquellos pacientes con mayor grado de atrofia muestran un peor rendimiento cognitivo. Sin embargo, hay que tener presente que, aunque las medidas de imagen de la sustancia gris son necesarias a la hora de caracterizar esta disfunción cognitiva, no son suficientes para explicarla por completo (22).

Desde una perspectiva más detallada, se podría afirmar que los resultados obtenidos también apoyan la noción de que diferentes regiones anatómicas pueden contribuir, no solo al rendimiento cognitivo global, sino también a las variaciones en distintos dominios cognitivos específicos. Cabe destacar de entre los hallazgos las siguientes asociaciones, consideradas más interesantes, que se discutirán a continuación: las correlaciones del ACC con la velocidad de procesamiento, del CCC con la planificación no verbal y, por último, del ACM, tanto con la velocidad de procesamiento, como con la fluidez.

### 1. Cuerpo calloso.

Procede recordar la importancia de la integridad del cuerpo calloso para llevar a cabo las funciones ejecutivas. El cuerpo calloso es la estructura más importante de tractos de sustancia blanca (compuesta por más de 200 millones de axones mielinizados) que interconecta los dos hemisferios cerebrales. Resulta lógica su correlación con diferentes funciones y procesos neuropsicológicos, porque el flujo de información entre ambos hemisferios es fundamental para un buen procesamiento de la información, que se traduce en un mayor rendimiento neuropsicológico.

A pesar de ser relativamente resistente a los cambios inducidos por el envejecimiento normal, el cuerpo calloso suele sufrir una afectación importante en el contexto de una enfermedad desmielinizante (tanto por lesiones focales como por degeneración

walleriana), su atrofia se puede apreciar desde los estadios más iniciales de la EM, convirtiéndolo en un buen biomarcador de deterioro cognitivo (27,28). En las enfermedades neurodegenerativas, el ACC se ve reducida de forma importante, indicando una marcada pérdida axonal y, en consecuencia, una desconexión entre las cortezas cerebrales de ambos lados. Es comprensible que la atrofia global del ACC se asocie a peores puntuaciones en los test que evalúan la velocidad del procesamiento mental, y también que se vean afectadas las funciones ejecutivas pues éstas, debido a su mayor complejidad, demandan una cooperación interhemisférica más eficiente que la requerida para desempeñar tareas más simples.

La parte anterior del cuerpo calloso (rostrum y rodilla) conecta las cortezas orbitofrontales, y frontales; mientras que la parte posterior (cuerpo y esplenio) conecta las regiones parietales, temporales y occipitales homotópicas. Esto apunta a que la atrofia de la porción anterior del cuerpo calloso se podría asociar con peor desempeño en los test neuropsicológicos que evalúan las funciones cognitivas mediadas por el lóbulo frontal (como la atención y las funciones ejecutivas) y que, por otra parte, la atrofia de la región posterior afectaría más bien a la transferencia de información más básica, o de carácter sensorial (29).

### 1.1. Área del Cuerpo Calloso.

Como se ha descrito al comienzo de la discusión, el cuerpo calloso facilita la conectividad interhemisférica que mantiene la alerta (o activación) cerebral bilateral, la cual es de una importancia crucial para la atención. Por este motivo, es razonable que una reducción del ACC esté asociada a un nivel más bajo de atención, lo que podría enlentecer el procesamiento de la información. En un estudio de Bergendal G *et al* en 22 pacientes con EM el ACC (basal y tras 9 años) fue más pequeño en individuos con capacidad de atención y velocidad de procesamiento disminuidas (28).

En el presente trabajo, se halla una correlación significativa entre el ACC y la velocidad de procesamiento y, en cambio, esa correlación no llega a alcanzar la significación estadística cuando la medida es el ICC. Estos resultados son consistentes con los publicados previamente por Granberg T *et al*, que compararon el ACC y el ICC como marcadores de discapacidad física (EDSS) y cognitiva (SDMT) en EM, concluyendo que ambas medidas, obtenidas en segundos, tuvieron una gran concordancia tanto intra

como inter observador y, además, superaron a las medidas volumétricas. El ACC mostró correlaciones más fuertes que el ICC, tanto con la EDSS como con la velocidad de procesamiento (medida con el SDMT). Una explicación posible es que el ACC es una medida que tiene en cuenta la atrofia global del cuerpo calloso, en contraposición al ICC, que solo proporciona información de la atrofia de los 3 puntos de medida (en la rodilla, el cuerpo y el esplenio) pudiendo fallar a la hora de detectar cambios focales en las áreas que se encuentran entre los segmentos medidos (27). Esto en absoluto significa que el ICC sea una medida de poca utilidad, sino que, en las circunstancias en que se realizó el presente trabajo, no muestra relevancia. A modo de ejemplo relacionado con el ICC, se puede citar un estudio de Yaldizli Ö *et al* donde se concluyó que, cuanto mayor es la atrofia global del cuerpo calloso, estimada mediante el ICC, peor es el desempeño de las funciones ejecutivas, medido mediante SDMT y PASAT (del inglés Paced Auditory Serial Addition Test) y mayor la fatiga en la EM (32).

Posteriormente, otros autores compararon el ACC en 30 pacientes con EMSP y 30 controles sanos, observando que existía una estrecha relación entre la pérdida de sustancia blanca en esta región y la disminución, no solo de la velocidad de procesamiento, sino también de la memoria de trabajo (bucle fonológico) (30). Estos hallazgos son similares a los resultados del presente trabajo (Tabla 5) donde, cuando se controla simultáneamente las 3 variables de confusión, la relación entre el ACC y el bucle fonológico está próxima a la significación estadística ( $p=0,052$ ), además de la asociación antes explicada (a menor ACC, menor velocidad de procesamiento).

En otro estudio, realizado en 18 mujeres con EMRR, se observó que la atrofia ACC, en concreto de la porción anterior, afectaba fuertemente a la puntuación en las tareas de fluidez verbal (31). Esto es coherente con el hallazgo de correlación entre el ACC y la fluidez verbal del presente trabajo, con el matiz de que, en este caso, no se ha estudiado la atrofia anterior por separado.

Existen antecedentes con resultados en la misma línea que los discutidos hasta aquí, en los que el ACC también se asoció a una menor velocidad de procesamiento y una menor fluidez verbal, pero que no son específicos de EM, por ejemplo, el trabajo desarrollado por Jokinen H *et al* que se llevó a cabo en pacientes con hiperintensidades de sustancia blanca asociadas a la edad (29). En este trabajo de fin de grado, los resultados han sido

controlados por edad, de hecho, correlaciones como la del ACC con la velocidad de procesamiento se hicieron significativas precisamente al corregir esta variable, que podría estar actuando como un factor de confusión.

### 1.2. Circunferencia del Cuerpo Calloso.

A pesar de no haberse encontrado estudios que se centren específicamente en la posible relación entre el CCC y el factor de inhibición, la cual resulta ser significativa en esta memoria, se podría decir, de una manera muy general, que ésta coincide con lo descrito en la literatura, en tanto que en ambos casos se describe que la atrofia global del cuerpo calloso se asocia a un empeoramiento de las funciones cognitivas.

### 2. Ancho Cerebral Máximo.

En los análisis de correlación, destaca un hallazgo relativamente novedoso de este trabajo: el ACM, una variable que habitualmente no se describe de forma aislada, parece asociarse de forma relevante por lo menos con dos de los factores cognitivos estudiados (velocidad de procesamiento y fluidez). A priori, según los resultados, esta medida podría reflejar que, un mayor ancho cerebral es consecuencia de un menor grado de atrofia y por ello, cuanto mayor el ACM, mejor desempeño en tareas que involucran velocidad de procesamiento o fluidez, entre otras. Sin embargo, estas afirmaciones solo tienen un valor preliminar, y conviene tener precaución antes de llegar a conclusiones. Al tratarse el ACM de una medida grosera que podría estar influenciada por el tamaño total del cerebro, habría que controlar dicha variable de confusión (junto a otras que pudieran influir) en futuros estudios.

### 3. Ancho del Tercer Ventrículo e Índice Bicaudado.

Tradicionalmente, los estudios sobre correlación entre atrofia cerebral y peores puntuaciones en la evaluación neuropsicológica, destacan sobre todo el ATV como estimador de la atrofia del tálamo (fundamental para explicar los distintos déficits cognitivos) (33). Esta medida está descrita como un buen marcador de neurodegeneración y deterioro cognitivo en general (34,35). Junto a la atrofia del caudado, que se refleja en el IBC, ambas se asocian a alteración de la velocidad de procesamiento (PASAT, SDMT) (36,37). Efectivamente, como se describe en estos estudios, existe evidencia de que, tanto el ATV como el IBC, constituyen buenos biomarcadores para atrofia a la vez que, para deterioro cognitivo en EM, así se ha

expuesto en el apartado *Estado actual del tema*. Sin embargo, para la muestra del presente trabajo (posiblemente debido a una distribución diferente de la atrofia en estos pacientes), no se observaron correlaciones significativas entre el ATV o el IBC con los factores cognitivos estudiados, en nuestro grupo de pacientes, estas estructuras no parecen ser determinantes.

### Aspectos positivos destacables del estudio.

Una ventaja de este trabajo es que involucra el estudio de muchas de las medidas lineales a la vez.

Los resultados descritos podrían contribuir a demostrar que medidas muy sencillas, fáciles de aplicar y posibles de realizar prácticamente en cualquier lugar (con tan solo disponer de las imágenes de RM) se correlacionan bien con el estado cognitivo. Es decir, que pueden servir como una herramienta útil para monitorizar de forma sistemática el seguimiento cognitivo y de la atrofia de los pacientes con EM. Además, posiblemente no sean difíciles de automatizar en un futuro cercano para facilitar su uso general en las consultas de enfermedades desmielinizantes.

### Limitaciones y objetivos para el futuro.

La muestra poblacional seleccionada para este trabajo solo contaba con 7 pacientes hombres. Sería interesante incluir más hombres en próximos estudios para poder controlar los resultados por sexo y observar posibles diferencias entre ambos.

Otra variable que no ha sido incluida en este análisis pero podría tener influencia en los resultados es el nivel de estudios de los diferentes pacientes, para controlar dicha influencia, habría que estudiar las correlaciones por separado para tres grupos: estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios.

Otro objetivo de interés sería analizar las correlaciones test a test, es decir, teniendo en cuenta todas las variables neuropsicológicas por separado, en lugar de agrupadas en los factores cognitivos. O también hacer una distinción entre las regiones anterior y posterior del cuerpo caloso, tanto a la hora de realizar las medidas como a la hora de analizar las correlaciones.

## Conclusiones.

- La atrofia cerebral evaluada con medidas lineales presenta una buena correlación con los problemas atencionales y ejecutivos en la EM.
- Se han observado correlaciones negativas moderadas-fuertes entre la velocidad de procesamiento con el ACC y con el ACM, que parecen no estar influidas por la edad, los años de evolución o el EDSS. De la misma manera parece existir una asociación moderada entre el ACM y la fluidez.
- Es recomendable realizar más estudios para concretar mejor cuáles son estas correlaciones, controlando los posibles factores de confusión, para comprobar qué pueden aportar las medidas lineales de atrofia en la práctica clínica.
- La incorporación de la valoración de la atrofia y del estado cognitivo en EM para realizar un doble seguimiento (funcional y estructural) y guiar las decisiones terapéuticas es de interés para mejorar el manejo de estos pacientes. A diferencia de otros procedimientos más complejos para la evaluación del volumen cerebral, las medidas lineales pueden suponer una alternativa, de cara a la medición de la atrofia cerebral, más compatible con la realidad de la práctica clínica.

## Anexos.

### Anexo 1. Criterios de McDonald.

Los criterios de McDonald de 2010 se utilizan para la valoración de la diseminación, en tiempo y en espacio, mediante el hallazgo clínico objetivo de:

- 1) Diseminación en espacio.
  - a) 1 lesión captante de gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2.
  - b) 1 lesión infratentorial.
  - c) 1 lesión yuxtacortical.
  - d) 3 lesiones periventriculares.
  
- 2) Diseminación en tiempo.
  - a) Nueva lesión captante de gadolinio, una vez hayan transcurrido al menos 3 meses desde el primer brote.
  - b) Nueva lesión en T2, transcurrido al menos un mes desde la primera RM (38).

En la Revisión de 2017 de los criterios de McDonald, se recogieron las siguientes actualizaciones.

- Si los pacientes con CIS típico presentaran evidencia de diseminación en el espacio y bandas oligoclonales en el LCR, se podría hacer el diagnóstico definitivo de EM sin necesidad de demostrar la diseminación en el tiempo mediante RM o un segundo nuevo brote.
- Las lesiones espinales sintomáticas pasaron a considerarse evidencia de diseminación en el tiempo o el espacio.
- Las lesiones corticales pasaron a incluirse como criterio de diseminación en el espacio, junto con las yuxtacorticales, periventriculares e infratentoriales (39).

## Anexo 2. Descripción de la muestra.

La edad de los pacientes en el momento de la valoración se encontraba entre 30 y 60 años, siendo el grupo más numeroso el de 30 a 40 años. La media de edad de la muestra poblacional fue de 43 años y la mediana 45 años (Figura 1).

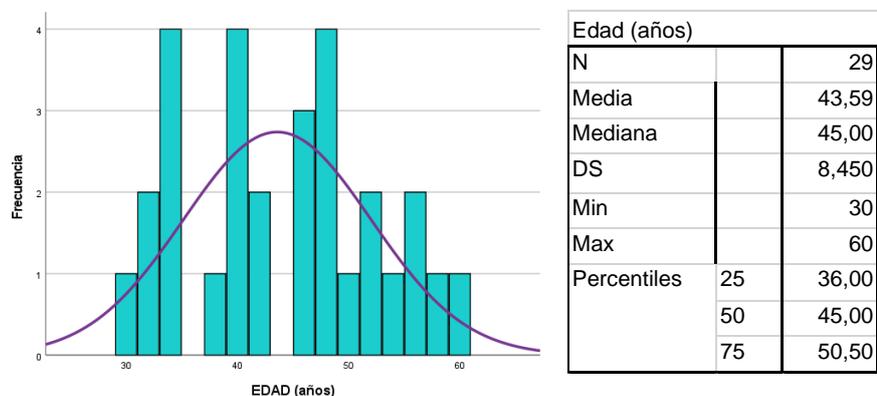


Figura 1. Análisis descriptivo de la edad de los pacientes estudiados.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la valoración, la mediana fue de 7 años de evolución. En la Figura 2, se observa que, en nueve de los casos, el tiempo de evolución fue de 15 años o más.

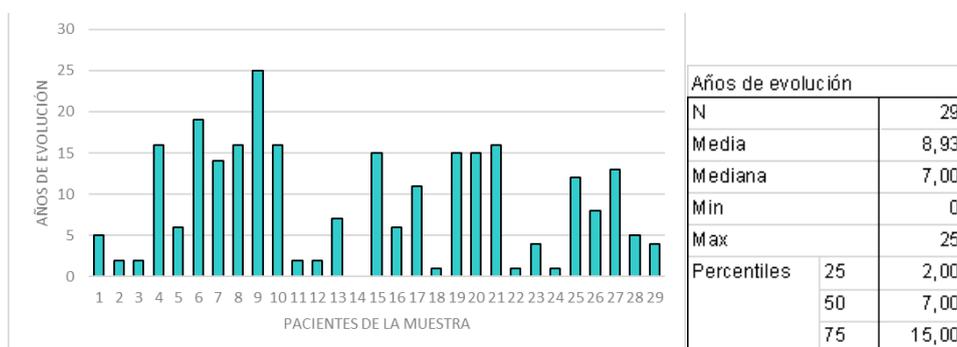


Figura 2. Descripción del tiempo de evolución de la EM en los pacientes del estudio.

Más del 75% de los pacientes fueron mujeres y solo dos presentaron EMSP (Figura 3).



Figura 3. Diagrama descriptivo de la variable sexo (izquierda) y del tipo de EM (derecha).

El estado clínico de los pacientes, según la escala EDSS, en el momento del diagnóstico presentó valores entre 1 y 6 puntos, siendo 2 la puntuación más frecuente (Figura 4). La mediana fue de 3 puntos con un intervalo intercuartílico de 2 a 4 puntos.

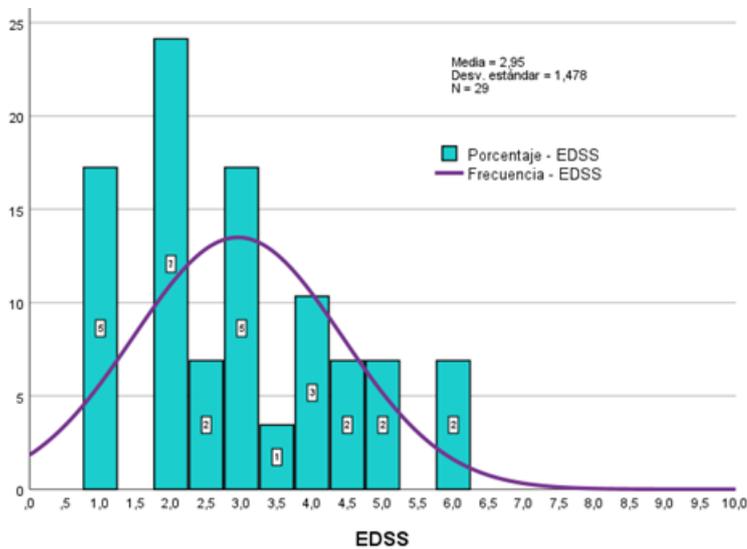


Figura 4. Estado clínico en el momento de la valoración, según la escala EDSS.

Anexo 3. Protocolo de Evaluación Neuropsicológica.

Prueba	Descripción
<b>Test de Dígitos y Símbolos (SDMT)</b>	Basándose en una metodología similar a la utilizada en el subtest de Claves de la Escala de Inteligencia para Adultos de Weschsler (WAIS), trata de evaluar la velocidad de procesamiento de la información, atención y velocidad psicomotora.
<b>Subpruebas de Dígitos Directos, Dígitos Inversos y Fluidez Verbal del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN-Test Barcelona) (subpruebas seleccionadas)</b>	Repetición en Orden Directo e Inverso de Dígitos en orden creciente. Producción de palabras que comiencen por “P” en 3 minutos.
<b>Índice de Doble Tarea</b>	Prueba desarrollada en el ámbito de la psicología experimental/básica destinada a evaluar la atención dividida y el componente de ejecutivo central de la Memoria de Trabajo.
<b>Test de los Cinco Puntos (TCP) (<i>Five Point Test</i>)</b>	Prueba encargada de evaluar la fluidez no-verbal.
<b>Test de Palabras y Colores (<i>Test de Stroop</i>)</b>	Prueba destinada a medir la capacidad de un sujeto para inhibir una respuesta automática, la habilidad de atención alternante y la resistencia a la interferencia.
<b>Test de Programas Alternantes (<i>Go-NoGo Task</i>)</b>	Prueba encargada de evaluar el control inhibitorio y la interferencia atencional. La tarea específica utilizada en este caso consiste en el establecimiento de una secuencia alternante de acuerdo a la siguiente regla: el sujeto evaluado debe de levantar la mano derecha cuando el evaluador levante un dedo y levantar la mano izquierda cuando el evaluador levante dos dedos. Tras establecer una secuencia estable de alternancia (1-2-1-2-1-2), dicha secuencia es interrumpida, de tal manera que el paciente debe adaptar sus respuestas al nuevo orden establecido (1-1-1-2-1-1-2-2). Se registran los errores y las autocorrecciones.
<b>Test del Trazado (<i>Trail Making Test</i>)</b>	Prueba que consta de dos partes (A yB) y que ofrece una medida de la atención visuo-espacial selectiva/sostenida, atención alternante (secuenciación), flexibilidad mental, así como de la velocidad de procesamiento de la información y psicomotora.
<b>Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)</b>	Prueba dirigida entre otras funciones a la evaluación de las Funciones Ejecutivas (planificación, razonamiento lógico, capacidad para cambiar de estrategia en función de las contingencias ambientales y conducta dirigida a metas).

#### Anexo 4. Procedimiento para la realización de las medidas objeto del estudio.

##### *.1. Índice del cuerpo calloso (ICC).*

El cuerpo calloso se estudia en un corte sagital, en una secuencia en que se identifique mejor el acueducto de Silvio, se amplía la imagen para que el cuerpo calloso ocupe toda la pantalla.

Para el cálculo del índice de cuerpo calloso se determina el punto más prominente de la rodilla del cuerpo calloso (A), así como el punto más prominente a nivel posterior del esplenio (B). Dichos puntos se unen a través de una recta, que es el eje anteroposterior del cuerpo calloso (AB). Este eje corta la rodilla por su porción interior (A'), definiendo de este modo el segmento AA'. El mismo eje corta el esplenio por su parte interior (B'), definiendo el segmento BB'. En el punto más central del eje anteroposterior se traza un eje perpendicular que corta el cuerpo de la estructura en dos puntos, interior y exterior, denominados respectivamente C y C', formando el segmento C o CC'. El índice de cuerpo calloso viene determinado por el cociente entre la suma de los segmentos A, B, C y la longitud total del segmento AB' (Ecuación 1).

$$ICC = \frac{aa'+bb'+cc'}{ab'}$$

*Ecuación 1. Fórmula para el cálculo del ICC.*

##### *.2. Área del cuerpo calloso (ACC) y Circunferencia del cuerpo calloso (CCC).*

Se puede estimar tanto el ACC como la CCC empleando la herramienta de lápiz y la de hacer polígonos cerrados a mano. Para ello, en el segundo caso, se bordea punto por punto y, una vez delimitado su contorno, cada punto se puede modificar para hacer un ajuste más fino.

##### *.3. Ancho del tercer ventrículo (ATV).*

Se recomienda ampliar la imagen del tercer ventrículo, después, se traza una recta anteroposterior desde el extremo más anterior hasta el extremo más posterior de la estructura y, en su punto medio, se traza una perpendicular que corte al tercer ventrículo, obteniendo de este modo su ancho.

*.4. Índice bicaudado (IBC).*

En un corte axial, se determina la distancia mínima entre las cabezas de ambos núcleos caudados, y se divide entre el ancho cerebral a ese mismo nivel.

*.5. Índice bifrontal (IBF).*

En un corte axial se determina la distancia entre las porciones más externas de las astas frontales de los ventrículos laterales, y se divide entre el ancho cerebral a ese mismo nivel.

*.6. Ancho cerebral Máximo (ACM).*

Se calcula en el mismo corte axial empleado para la medición de los índices bicaudado y bifrontal; trazando una línea horizontal a la altura a la que tome un valor más elevado.

*.7. Índice Evans (IE).*

El índice de Evans se obtiene al dividir el numerador del índice bifrontal entre el ancho cerebral máximo (17).

## Anexo 5. Resultados de las medidas.

En la siguiente tabla se presentan las medidas lineales de RM realizadas con RadiANT sobre RM de los 29 pacientes en estudio.

	CUERPO CALLOSO			VENTRICULOS				
Código	Indice (ICC)	Area (ACC), cm <sup>2</sup>	Circunferencia (CCC), cm	Ancho Tercer Ventrículo, mm	Indice bicaudado	Indice bifrontal	Ancho cerebral máximo	Indice de Evans
1001	0,22090	5,17700	20,64000	5,74000	0,17000	0,31138	12,77000	0,25920
1003	0,40679	5,14200	21,23000	6,42000	0,20550	0,40560	12,72000	0,30739
1004	0,23700	4,89900	19,07000	5,46000	0,11000	0,30000	13,18000	0,25300
1008	0,26500	2,82000	20,42000	7,36000	0,13270	0,25830	13,02000	0,23000
1010	0,22490	3,34600	19,61000	7,81000	0,17030	0,33480	13,27000	0,27650
1012	0,27000	3,61300	21,00000	7,28000	0,19410	0,37690	12,43000	0,32900
1013	0,31350	4,52300	20,06000	4,74000	0,14890	0,31900	13,53000	0,27100
1016	0,24590	4,52900	24,32000	6,15000	0,15430	0,32070	13,49000	0,24600
1017	0,26770	3,18800	19,81000	4,60000	0,10700	0,25800	12,03000	0,21280
1018	0,21816	3,05700	21,68000	7,08000	0,14677	0,37930	13,26000	0,25490
1022	0,28770	4,42500	21,20000	6,22000	cortada	cortada	cortada	cortada
1024	0,30970	21,19000	21,19000	6,74000	0,14240	0,34750	12,86000	0,28500
1025	0,26700	4,67800	24,00000	9,20000	0,16700	0,31400	13,39000	0,25900
1027	0,33700	4,01000	19,60000	4,57000	0,17500	0,30000	11,72000	0,24800
1028	0,22650	3,38000	21,76000	5,97000	0,14900	0,27500	12,12000	0,22680
1029	0,28680	3,99000	20,72000	6,48000	0,17100	0,31500	12,04000	0,27200
1031	0,29390	3,65900	18,38000	7,30000	0,15200	0,31300	10,98000	0,29780
1032	0,36370	4,91100	20,34000	4,95000	0,13060	0,29800	13,47000	0,25980
1033	0,16380	2,40300	22,20000	7,09000	0,20880	0,30000	11,66000	0,26580
1034	0,38480	5,65100	21,41000	4,78000	0,12700	0,38700	12,72000	0,27270
1036	0,23900	2,68600	20,16000	6,70000	0,16000	0,40180	11,85000	0,28860
1039	0,30280	4,99800	21,70000	5,80000	0,13460	0,31590	13,50000	0,24660
1040	0,27700	3,35900	18,83000	3,27000	0,10960	0,34350	11,77000	0,28540
1042	0,37970	5,46100	21,14000	4,99000	0,13936	0,31750	12,90000	0,24880
1043	0,38200	6,82100	21,28000	2,58000	0,13600	0,32500	13,32000	0,26570
1044	0,33390	6,72200	23,33000	3,85000	0,14400	0,33300	13,17000	0,26900
1045	0,22160	3,12100	20,16000	7,60000	0,16380	0,31300	11,42000	0,27300
1046	0,41700	4,96700	18,30000	3,55000	0,10080	0,30550	12,50000	0,25760
1047	0,33700	4,23000	19,02000	3,57000	0,08180	0,26700	12,51000	0,23260

Anexo 6. Informe de aprobación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Principado de Asturias.

<b>GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</b>	<b>Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias</b>
<hr/>	Hospital Universitario Central de Asturias
<b>CONSEJERÍA DE SALUD</b>	N-1, S3.19
<hr/>	Avda. de Roma, s/n
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	33011 Oviedo
	Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028), ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 26 de mayo de 2021

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. –Cod CEImPA 2021.309, titulado “Atención y funciones ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple y su correlación con medidas de atrofia en la neuroimagen.”. Investigador Principal CARMEN SANCHEZ PRIETO, Hospital Universitario Central de Asturias.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

## Bibliografía.

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
2. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Z, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmun Highlights*. 2019;10(1):7.
3. Porta-Etessam J. Monografía Neurología Clínica. Esclerosis múltiple, volumen I. Inspira Network, C.B.; 2019. 153 p.
4. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):S1-9.
5. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: Implications on cognition and brain atrophy. *Mult Scler*. 2016;22(1):64-72.
6. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-80.
7. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:581.
8. Llufríu S, Martínez-Heras E, Solana E, Sola-Valls N, Sepulveda M, Blanco Y, et al. Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017;13:288-96.
9. Tirapu Ustárroz J, Cordero Andrés P, Luna Lario P, Hernáez Goñi P. Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales. *Rev Neurol*. 2017;64(2):75-84.
10. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O’Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(2):147-56.
11. Chiang FL, Wang Q, Yu FF, Romero RS, Huang SY, Fox PM, et al. Localised grey matter atrophy in multiple sclerosis is network-based: a coordinate-based meta-analysis. *Clin Radiol*. 2019;74(10):816.e19-816.e28.

12. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of «no evidence of disease activity» (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(10):1297-305.
13. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr K-M, Nyland H, Lode K, Bergsland N, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(10):1109-15.
14. Reinard K, Basheer A, Phillips S, Snyder A, Agarwal A, Jafari-Khouzani K, et al. Simple and reproducible linear measurements to determine ventricular enlargement in adults. *Surg Neurol Int.* 2015;6:59.
15. Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol.* 2004;61(2):226-30.
16. Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, et al. One-dimensional-ratio measures of atrophy progression in multiple sclerosis as evaluated by longitudinal magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2009;50(8):924-32.
17. Pérez-Álvarez AI. Medidas lineales mediante resonancia magnética como marcadores de atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple [Tesis doctoral]. Universidad de Oviedo; 2018.
18. Perez-Alvarez AI, Garcia-Rua A, Suarez-Santos P, Castanon-Apilanez M, Ameijide-Sanluis E, Saiz-Ayala A, et al. [Appraisal of cerebral atrophy in multiple sclerosis by means of the corpus callosum index]. *Rev Neurol.* 2018;67(11):417-24.
19. Pérez-Álvarez AI, Suárez-Santos P, González-Delgado M, Oliva-Nacarino P. Quantification of brain atrophy in multiple sclerosis using two-dimensional measurements. *Neurologia.* 2020;35(6):433-5.
20. Marciniewicz E, Podgórski P, Szaśiadek M, Bładowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(7):989-99.
21. Haider L, Chung K, Birch G, Eshaghi A, Mangesius S, Prados F, et al. Linear brain atrophy measures in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a 30-year

- follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Mar 30;jnnp-2020-325421. doi: 10.1136/jnnp-2020-325421. Epub ahead of print. PMID: 33785581.
22. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-17.
  23. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, et al. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(4):1627-44.
  24. Messina S, Patti F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int*. 2014;2014:609694.
  25. Matías-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Montero P, Pytel V, Moreno-Ramos T, Jorquera M, et al. Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry. *Front Neurol*. 2018;9:920.
  26. Moraleda Borlado A, González F, Encabo Solanas T, Navarro Gutiérrez S. Escalas clínicas en pacientes con esclerosis múltiple en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32(10):604-5.
  27. Granberg T, Bergendal G, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, et al. MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index. *J Neuroimaging*. 2015;25(6):996-1001.
  28. Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, Almkvist O. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(4):281-9.
  29. Jokinen H, Ryberg C, Kalska H, Ylikoski R, Rostrup E, Stegmann MB, et al. Corpus callosum atrophy is associated with mental slowing and executive deficits in subjects with age-related white matter hyperintensities: the LADIS Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):491-6.
  30. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Papathanasopoulos P. Corpus callosum atrophy as a marker of clinically meaningful cognitive decline in secondary progressive multiple sclerosis. Impact on employment status. *J Clin Neurosci*. 2017;43:170-5.

31. Pozzilli C, Bastianello S, Padovani A, Passafiume D, Millefiorini E, Bozzao L, et al. Anterior corpus callosum atrophy and verbal fluency in multiple sclerosis. *Cortex*. 1991;27(3):441-5.
32. Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2014;20(3):356-64.
33. Sánchez MP, Nieto A, Barroso J, Martín V, Hernández MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008;15(10):1091-9.
34. Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(12):1213-23.
35. Tekok-Kilic A, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Carone D, Srinivasaraghavan B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2007;36(4):1294-300.
36. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(1):139-46.
37. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2002;59(2):275-80.
38. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
39. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1392-8.