

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTADO COGNITIVO
EVALUADO MEDIANTE EL TEST SDMT EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y DISCAPACIDAD LEVE.**

AUTOR: TRIBALDOS CASTILLO, ANIA.

TUTOR: PÉREZ SEMPERE, ÁNGEL.

COTUTOR: BARBADO MURILLO, DAVID.

DEPARTAMENTO Y ÁREA: Medicina Clínica y Ciencias del Deporte.

Curso académico: 2023-2024.

Convocatoria: Junio 2024.

ÍNDICE

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	3
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
HIPÓTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXO	37

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

1. Tablas.

Tabla 1. Principales características de los fármacos modificadores de la enfermedad utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Tabla 2. Características principales de los participantes del estudio.

Tabla 3. Resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas.

Tabla 4. Resultados cuestionario fatiga: subescala física, subescala cognitiva, subescala social y puntuación total.

Tabla 5. Coeficientes de correlación de Pearson y Spearman de las variables cuantitativas con la puntuación del test SDMT.

Tabla 6. Distribución de la prueba t de Student para las variables cuantitativas según la puntuación en el test SDMT.

Tabla 7. Factor de inflación de la varianza (VIF) para las variables independientes incluidas en la regresión lineal múltiple.

Tabla 8. Coeficientes de regresión, DE y p valores de las variables independientes de la regresión lineal múltiple.

2. Figuras.

Figura 1. Test de símbolos y dígitos (SDMT).

Figura 2. Distribución de los resultados del SDMT.

Figura 3. Consumo de tabaco y alcohol.

Figura 4. Tratamientos farmacológicos.

Figura 5. Distribución de la puntuación en test SDMT según el nivel de educación.

LISTADO DE ABREVIATURAS

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos.

DC: deterioro cognitivo.

DE: desviación estándar.

EA: efectos adversos.

EDSS: escala ampliada de estado de discapacidad.

EM: esclerosis múltiple.

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente.

EMSP: esclerosis múltiple progresiva secundaria.

EMPP: esclerosis múltiple progresiva primaria.

FAMEs: fármacos modificadores de la enfermedad.

HGUDB: Hospital General Universitario Doctor Balmis.

ICC: coeficiente de correlación intraclase.

IMR: imágenes por resonancia magnética.

IQR: rango intercuartílico.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MFIS: escala modificada del impacto de la fatiga.

NEDA: no evidencia de actividad de la enfermedad.

OIR: Oficina de Investigación Responsable.

SDMT: test de símbolos y dígitos.

SNC: sistema nervioso central.

TFG: trabajo de fin de grado.

TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

UBE: unidad de bebida estándar.

UMH: Universidad Miguel Hernández.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VIF: factor de inflación de la varianza.

RESUMEN

Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). El deterioro cognitivo (DC) es una manifestación frecuente de la EM, afectándose especialmente la velocidad de procesamiento cognitivo y la memoria. Algunos de los factores relacionados con el DC en pacientes con EM son la edad, la discapacidad, las formas progresivas y la reserva cognitiva.

Objetivo. Identificar posibles factores de riesgo/factores protectores de deterioro cognitivo en una cohorte clínica de pacientes con EM con discapacidad leve.

Métodos. Se realizó un estudio observacional transversal en pacientes con diagnóstico de EM y discapacidad leve, en seguimiento en el Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUDB). El estado cognitivo se evaluó mediante el test de símbolos y dígitos (SDMT). Se analizó la asociación de la puntuación en el test SDMT con las siguientes variables: edad, edad al diagnóstico, sexo, duración de la enfermedad, tipo de EM, grado de discapacidad, tratamiento actual, nivel educativo, lesiones en la RM cerebral, consumo de tabaco y alcohol, comorbilidades, depresión y fatiga.

Resultados. La serie incluyó 91 pacientes, con una edad media de 42 años, de los cuales el 65% eran mujeres. Se identificaron seis variables, en el análisis bivariante, asociadas a la puntuación en el test SDMT: edad, duración de la enfermedad, nivel educativo, tipo de EM, carga lesional en RM cerebral y grado de discapacidad. En el análisis multivariante, únicamente el tipo de EM, el nivel educativo y la carga lesional en RM cerebral se asociaron de manera significativa con el SDMT.

Conclusiones. La edad más avanzada, el grado de discapacidad, un bajo nivel educativo, la duración de la enfermedad, las formas progresivas de EM y una mayor carga lesional

en la RM cerebral en personas con EM se asocian a peor estado cognitivo evaluado mediante el test SDMT.

Palabras clave. Esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, estado cognitivo, SDMT, EDSS, factores

ABSTRACT

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Cognitive impairment (CI) is a common manifestation of MS, especially affecting cognitive processing speed and memory. Some of the factors most related to CD in patients with MS are age, increased disability, progressive forms and cognitive reserve.

Objective. To identify possible risk factors/protective factors for cognitive impairment in a clinical cohort of mildly disabled MS patients.

Methods. A transversal observational study was performed in patients with a diagnosis of MS and mild disability, under follow-up at the Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGADB). Cognitive status was assessed by means of the Symbols and Digits Test (SDMT). The association of the SDMT score with the following variables was analyzed: age, age at diagnosis, sex, disease duration, type of MS, degree of disability, current treatment, educational level, brain MRI lesions, tobacco and alcohol consumption, comorbidities, depression and fatigue.

Results. The series included 91 patients, with a mean age of 42 years, 65% of whom were female. Six variables were identified, in the bivariate analysis, associated with the SDMT score: age, disease duration, educational level, type of MS, brain MRI lesion load

and degree of disability. In the multivariate analysis, only type of MS, educational level and brain MRI lesion load were significantly associated with SDMT.

Conclusions. Older age, degree of disability, lower educational level, disease duration, progressive forms of MS and higher lesion load on brain MRI in persons with MS are associated with worse cognitive status as assessed by the SDMT test.

Keywords. Multiple sclerosis, cognitive impairment, cognitive status, SDMT, EDSS, factors.



INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inmunomediada que afecta al sistema nervioso central (SNC), caracterizada por inflamación, desmielinización y gliosis. Su etiología sigue siendo desconocida, aunque se cree que es multifactorial, producida por la interacción entre factores genéticos y ambientales.¹ Su prevalencia ha ido aumentando en los últimos años, especialmente en mujeres, siendo en España de 80-180/100.000 habitantes con una ratio de sexo de 3,5/, suponiendo actualmente la primera causa de discapacidad no traumática en jóvenes.²

Las manifestaciones clínicas son variadas, pudiéndose expresar como síntomas sensitivos, neuritis óptica, debilidad, espasticidad, visión borrosa, ataxia y vértigo, entre otras. Además, se puede clasificar en tres tipos según su evolución: esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), es la más frecuente (90 %), y se caracteriza por brotes con recuperación completa o incompleta; la esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), que es la forma evolutiva de la EMRR y se caracteriza por la progresión de la discapacidad con posibles brotes asociados, y la esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP), se presenta en un 10% y cursa con deterioro progresivo desde el inicio.¹

Para su diagnóstico disponemos de varias pruebas, entre ellas, las imágenes por resonancia magnética (IMR) considerándose la técnica más importante, ya que se detectarán lesiones características (placas desmielinizantes) en más del 95% de los pacientes con EM. Otras de las herramientas más utilizadas son, el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo el hallazgo típico la presencia de bandas oligoclonales, y los potenciales evocados, en el que se encontrarán anomalías en el 80-90%, sin

embargo, estas no son específicas de la enfermedad. El diagnóstico de la EM se basa en los criterios McDonald cuya última versión es del año 2017, los cuales requieren la evidencia de diseminación en tiempo y espacio.¹

Tras el diagnóstico, e incluso antes, a los pacientes con síndrome clínico aislado con riesgo de evolución a EM, se debe ofrecer el tratamiento modificador de la enfermedad (TME), cuyo objetivo actual es conseguir la no evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA). Para conseguir este objetivo, disponemos de diferentes fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores, que se diferencian en su eficacia, efectos adversos (EA) y forma de administración, entre otras (Tabla 1). Aunque clásicamente se ha optado por comenzar con TME de baja-moderada eficacia, los cuales tienen menos EA, ya existen estudios que demuestran la superioridad del inicio temprano de TME de alta eficacia para controlar la actividad y disminuir el riesgo de discapacidad y progresión a EMSP. Por otro lado, el tratamiento de los brotes se basa en el uso de glucocorticoides por vía oral o intravenosa, con dosis de metilprednisolona entre 500-1000 mg/día de tres a cinco días.

Tabla 1. Principales características de los fármacos modificadores de la enfermedad utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple, adaptado de¹.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS/VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFICACIA	EFFECTOS SECUNDARIOS
IFN β	Inmunomodulador.	IFN β 1b 250 mcg a días alternos Subcutáneo (SC)	Eficacia moderada	Cuadro pseudogripal, lesiones cutáneas, hepatotoxicidad
		IFN β -1. 30 mcg semanal Intramuscular (IM)		
		IFN β -1. 44 mcg 3 días/semana. SC		
		IFN β -1a pegilado 125 mcg cada 14 días. SC/IM		
Acetato de glatiramero	Inmunomodulador.	20 mg/24 horas. SC	Eficacia moderada	Reacciones cutáneas, reacción sistémica (palpitaciones, disnea...), lipoatrofia
		40 mg 3 días/semana . SC		
Fingolimod	Modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P): S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5.	0,5 mg/24 horas. Oral	Eficacia alta	Elevación enzimas hepáticas, linfopenia, infecciones, cefalea, alteraciones de la conducción cardiaca, edema macular.
Siponimod	Modulador de receptores de S1P: S1P1 y S1P5.	1-2 mg en función del genotipo CYP2C9. Oral	Eficacia alta	Elevación enzimas hepáticas, linfopenia, infecciones, cefalea, alteraciones de la conducción cardiaca, edema macular.
Ponesimod	Modulador del receptor de S1P: S1P1.	20 mg/24 horas. Oral	Eficacia alta	Elevación enzimas hepáticas, linfopenia, infecciones, cefalea, alteraciones de la conducción cardiaca, edema macular.
Ozanimod	Modulador del receptor de S1P: S1P1 y S1P5.	Oral	Eficacia alta	Elevación enzimas hepáticas, linfopenia, infecciones, cefalea.
Teriflunamida	Inhibidor de la enzima dihidroorotato dehidrogenasa.	14 mg/24 horas. Oral	Eficacia moderada	Síntomas gastrointestinales, alopecia, teratogenicidad
Dimetil-flumarato	Inhibe ubiquitinación y degradación del factor nuclear E2-relacionado con el factor 2.	240 mg/12 horas. Oral	Eficacia moderada	Síntomas gastrointestinales, linfopenia, neutropenia, elevación enzimas hepáticas.

Cladribina	Profármaco inmunosupresor, análogo nucleósido de la desoxiadenosina.	Dos cursos de 4 o 5 días de tratamiento anuales durante dos años. La dosis varía en función del peso.	Eficacia alta	Linfopenia, infecciones.
Natalizumab	Anticuerpo monoclonal frente alfa-4 integrina que impide la migración de los linfocitos activados a través de la BHE.	300mg cada 4 semanas. IV (intravascular)/SC	Eficacia muy alta	Reacciones de hipersensibilidad, LMP
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal frente antígeno CD52.	IV	Eficacia muy alta	Enfermedades autoinmunes (tiroiditis, anemia hemolítica...), infecciones, reacciones a la infusión
Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal frente CD20	600 mg cada 6 meses. IV	Eficacia muy alta Único aprobado para EMPP temprana	Reacciones a la infusión, infecciones
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal frente CD20.	Dosis iniciales de carga de 20 mg los días 1, 7 y 14. Después 20 mg cada mes. SC	Eficacia muy alta	Infecciones
Clorhidrato de mitoxantrona	Antracénodiona con acción antineoplásica.	12 mg/m ² cada 3 meses. IV Duración máxima 2-3 años.	Eficacia muy alta	Cardiotoxicidad, amenorrea, aumento del riesgo de leucemia aguda

Dentro del abanico de signos y síntomas de la EM está el deterioro cognitivo (DC), presente en el 34-65% de los pacientes adultos a lo largo del curso de su enfermedad. Los dominios cognitivos que se afectan con mayor frecuencia son la velocidad de procesamiento cognitivo y la memoria, seguido por la afectación de las funciones ejecutivas, fluidez verbal y análisis visoespacial.^{4,5} El DC tiene impacto en el desempeño de actividades diarias, afectando así a su calidad de vida.⁶ Por tanto, es importante identificar, y si es posible, prevenir y corregir los factores relacionados con el DC en los pacientes con EM.

Estos factores siguen siendo objeto de estudio, aunque parece ser que algunos están más establecidos, como la edad y la mayor discapacidad medida mediante la Escala ampliada de estado de discapacidad (EDSS), las formas progresivas y la reserva cognitiva.^{4,5} Por otro lado, en cuanto a los tóxicos, a pesar de que el tabaco se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, así como para la aparición de brotes, en algunos estudios no se ha podido relacionar con la aparición de deterioro cognitivo y en otros, a pesar de observarse, han existido limitaciones por el tamaño de la muestra.^{4,7}

Respecto a la valoración cognitiva, los neuropsicólogos clínicos han ido abandonando las baterías de pruebas largas y exhaustivas, en favor de pruebas más breves y sensibles, como el test de símbolos y dígitos (SDMT).⁵ La SDMT presenta una clave de emparejamiento de símbolos y dígitos en la parte superior de una página y una serie de símbolos debajo, cada uno con un espacio en blanco (Figura 1: Anexo 1). Durante 90 segundos, el examinado indica oralmente el número correspondiente asociado con una matriz aleatoria de símbolos, lo más rápidamente posible. Originalmente era administrada en un formato de respuesta escrita, seguido de una respuesta oral, se abandonó el formato escrito para evitar los posibles factores de confusión de debilidad en las extremidades superiores y ataxia. Desde entonces, la SDMT de respuesta oral se ha convertido en la prueba estándar para evaluar la cognición en pacientes con EM. La SDMT es sensible pero no específica, esta enfatiza la velocidad de procesamiento, pero el rendimiento del paciente también depende, de otras funciones, como la memoria de trabajo, el aprendizaje asociativo y la exploración visual.^{5,8}

El objetivo de este estudio es identificar posibles factores de riesgo/factores protectores de deterioro cognitivo en una cohorte clínica de pacientes con EM con discapacidad leve.

HIPÓTESIS

El estado cognitivo de los pacientes con EM depende de múltiples factores. Los principales son: la edad, la duración de la enfermedad, las formas progresivas de EM, el grado de discapacidad, el número de lesiones observadas en la RM cerebral, el grado de fatiga, el nivel educativo y el consumo de tóxicos.

OBJETIVOS

Evaluar el grado de asociación de las siguientes variables en el estado cognitivo de los pacientes con EM, evaluado mediante el test SDMT: edad, edad al diagnóstico, sexo, duración de la enfermedad, tipo de EM, grado de discapacidad (medido con EDSS), tratamiento actual, nivel educativo, lesiones en la RM cerebral, consumo de tabaco y alcohol, comorbilidades, depresión y fatiga.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio de carácter observacional transversal, unicéntrico, llevado a cabo en el Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUDB) basado en los datos del proyecto de investigación: "Evaluación biomecánica del equilibrio, la marcha y la debilidad muscular mediante sensores inerciales integrados en el smartphone y dinamometría portátil para la caracterización del deterioro físico en personas con

esclerosis múltiple en diferentes etapas de la enfermedad. Un estudio transversal” cuyo investigador principal es el profesor David Barbado Murillo.

Aspectos éticos y legales

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente, considerando la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de autonomía del paciente, en cuanto al tratamiento, comunicación y cesión de datos personales.

El proyecto de investigación inicial, del cual se obtuvieron los datos utilizados, ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del HGUDB (Referencia PI2023-055). Este estudio, objeto del presente TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR) de la Universidad Miguel Hernández.

Población estudiada

Los pacientes con EM del proyecto de investigación mencionado fueron reclutados de la consulta de neurología del HGUDB.

Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico de EM según los criterios McDonald de 2017, 2) edad entre 18 y 59 años, 3) ser capaces de caminar sin ayuda, EDSS<6, 4) régimen de TME estable durante al menos seis meses antes de la prueba, 5) estado NEDA (ausencia de progresión clínica y radiológica) en el momento del estudio.

Los criterios de exclusión fueron: 1) discapacidad causada por otras afecciones médicas, 2) claustrofobia, 3) implantes metálicos, 4) embarazo, 5) trastornos médicos o psiquiátricos graves que el neurólogo considere que afectan significativamente la función cognitiva, 6) abuso de alcohol/drogas, 7) haber sufrido un brote o haber recibido tratamiento con corticoides en los tres meses previos a la recogida de datos.

Variables estudiadas

Se estudiaron las siguientes variables:

- SDMT: puntuación del test SDMT.
- Edad.
- Edad al diagnóstico.
- Sexo.
- Tipo de EM: clasificado en 3 grupos, EMRR, EMSP y EMPP.
- Grado de discapacidad, evaluado mediante la escala EDSS, la cual puntúa el grado de discapacidad desde 0 (exploración normal) hasta 10 (muerte por EM).⁹ Se clasificaron en dos grupos: a) discapacidad mínima: EDSS < 2, b) discapacidad leve: EDSS entre 2 y 3.5.
- Tratamiento: clasificado en dos grupos, a) fármacos de moderada eficacia y b) fármacos de alta eficacia. Se consideraron fármacos de alta eficacia los anticuerpos monoclonales, cladribina y fingolimod; y fármacos de eficacia moderada el resto.
- Duración de la enfermedad: calculada desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del estudio.

- Nivel educativo, clasificado en 3 grupos: estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios.
- Consumo de tabaco: clasificado en 3 grupos, fumador activo, exfumador y no fumador.
- Consumo de alcohol: evaluado por el número de UBE (unidad de bebida estándar) consumidos semanalmente.¹⁰
- Depresión: clasificada como presente o ausente, según criterios DSM-V.
- Actividad laboral: clasificado en dos grupos, a) activo, b) en situación de paro laboral.
- Lesiones en RM cerebral: clasificado en dos grupos, a) carga lesional elevada si el número de lesiones desmielinizantes en secuencia T2 era igual o mayor a 9, b) carga lesional no elevada, si el número de lesiones desmielinizantes en secuencia T2 era menor de 9.
- Fatiga, evaluada mediante la escala modificada del impacto de la fatiga (MFIS). Esta escala está validada en español en pacientes con EM.¹¹
- Comorbilidades: evaluado mediante el índice de comorbilidades de Charlson.¹²

Búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica para este TFG utilizó dos métodos:

1. Tratado de medicina interna “Harrison. Principios de Medicina Interna, 21 ed”

Capítulo 444: Esclerosis múltiple. Disponible en el campus virtual de la Universidad

Miguel Hernández.¹

2. PubMed:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed en el apartado de búsqueda avanzada con la siguiente estrategia de búsqueda:

("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "SDMT"[All Fields] AND ("cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR ("cognitive"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "cognitive dysfunction"[All Fields] OR ("cognitive"[All Fields] AND "impairment"[All Fields]) OR "cognitive impairment"[All Fields]).

Se seleccionaron los más relevantes para el TFG.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa de análisis estadístico SPSS versión 29.0.2.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, comprobándose la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se describieron según la media y la desviación estándar (DE), y las que no, se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se describieron según su número y frecuencia, expresada en porcentaje.

Se consideró la puntuación en el test SDMT como variable dependiente. Para el análisis bivalente de las variables cuantitativas, se usaron los coeficientes de correlación de

Pearson para las que seguían una distribución normal, y de Spearman para las que no. En cuanto a las variables categóricas, se comparó la media de la puntuación en el test SDMT en cada uno de los subgrupos de las variables independientes. Previamente se comprobó que la distribución de la puntuación del test SDMT era normal dentro de cada grupo, por lo que se aplicaron test paramétricos, la prueba t de Student para las variables dicotómicas y ANOVA para las no dicotómicas.

En cuanto al análisis multivariante, primero se evaluó la colinealidad de las variables independientes utilizando el factor de inflación de la varianza (VIF) para determinar dicha colinealidad. Posteriormente, todos los factores que mostraron asociaciones bivariadas significativas con la puntuación en el test SDMT se introdujeron en una regresión lineal multivariante, utilizando el método de mínimos cuadrados por pasos con eliminación hacia atrás. La capacidad predictiva de los factores identificados se determinó con coeficientes de regresión no estandarizados (β), mientras que el poder predictivo del modelo final vino dado por el cálculo del porcentaje de varianza explicada (R^2).

RESULTADOS

1. Descripción de la serie.

El estudio incluyó 91 pacientes cuyas características principales se resumen en la tabla

2. Los resultados del SDMT se muestran en la figura 2. Considerando un punto de corte 1,5 DE debajo de la media normativa ajustada por edad y nivel educativo de un estudio con población española para el DC,¹³ únicamente dos pacientes (2,2%) tenían una puntuación por debajo. Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencias

absolutas y relativas (porcentaje). Respecto a las variables cuantitativas, se realizó en primer lugar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar si seguían una distribución normal, (tabla 3). Las variables: edad actual; edad al diagnóstico; SDMT y duración de la EM no presentaron desviaciones significativas de una distribución normal ($p > 0,05$), por lo que estas las presentaremos en forma de media y desviación estándar (DE). Las otras variables: unidades de bebida estándar; EDSS y los resultados del cuestionario de fatiga, MFIS, muestran desviaciones significativas de una distribución normal ($p < 0,05$), por lo que las presentaremos en forma de mediana y rango intercuartílico.

Tabla 2. Características principales de los participantes del estudio.	
VARIABLE	N=91
Sexo: Mujeres	59 (64,8%)
Edad, media (DE)	42,37 (10,2)
Tipo EM	
• EMRR	84 (92,3%)
• EMPP	4 (4,4%)
• EMSP	3 (3,3%)
EDSS, mediana (IQR)	1 (IQR: 0-2)
Duración de la enfermedad, media (DE)	115,08 (81,6)
Índice de comorbilidad de Charlson	
• 0	61 (67%)
• 1	26 (28,6%)
• 2	4 (4,4%)
Nivel educativo	
• Estudios primarios	13 (14,3%)
• Estudios secundarios	43 (47,3 %)
• Estudios universitarios	35 (38,5 %)
SDMT, media (DE)	50.24 (11,1)
Edad al diagnóstico, media (DE)	32.92 (9,2)
Depresión	7 (7,7 %)
RM cerebral: >= 9 lesiones	51 (56,7 %)
Situación laboral	
• Activo	77 (84,6 %)
• Amo de casa	7 (7,7 %)
• Parado	6 (6,6 %)
• Invalidez	1 (1,1 %)

Tabla 3: Resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas.	
Edad actual	Estadístico: 0,101, p = 0,293
Duración EM	Estadístico: 0,108, p = 0,222
SDMT	Estadístico: 0,069, p = 0,750
Edad al diagnóstico	Estadístico: 0,121, p = 0,126
Unidades de bebida estándar (alcohol)	Estadístico: 0,304, p<0,01
MFIS_FIS (Subescala Física de MFIS)	Estadístico: 0,171, p = 0,008
MFIS_COG (Subescala Cognitiva de MFIS)	Estadístico: 0,171, p = 0,008
MFIS_SOC (Subescala Social de MFIS)	Estadístico: 0,288, p<0,01
MFIS_TOTAL (Puntuación Total de MFIS)	Estadístico: 0,159, p = 0,018
EDSS	Estadístico: 0,258, p<0,01

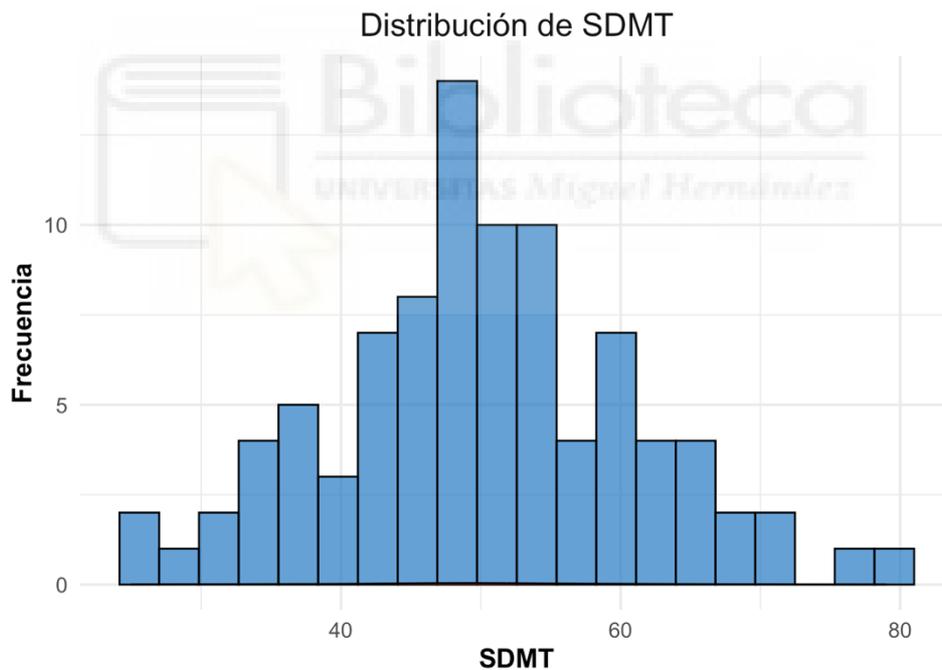


Figura 2. Distribución de los resultados del SDMT

En cuanto a los hábitos tóxicos, 70,3% de los pacientes no fumaban y más de la mitad (56%) no consumían alcohol; mediana: 0 UBE con un rango intercuartílico de 0-3, (figura 3).

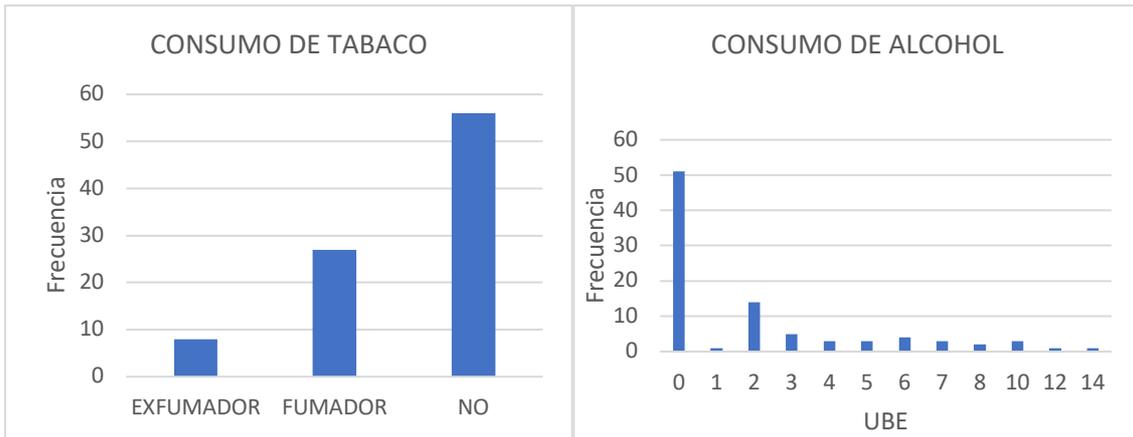


Figura 3. Consumo de tabaco y alcohol.

Por otro lado, en cuanto al tratamiento, los dos más utilizados fueron Ocrelizumab 30 (33%) e Interferón 14 (15,4%), (figura 4).

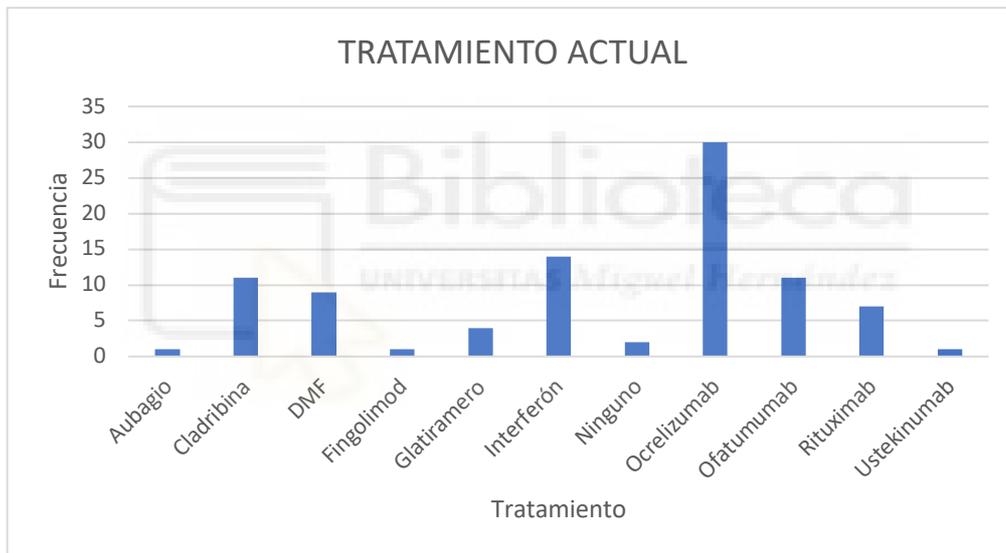


Figura 4. Tratamientos farmacológicos.

En cuanto a los resultados del cuestionario de fatiga, la puntuación total mostró una mediana de 16 y un rango intercuartílico de 1-37, los resultados de las subescalas se detallan en la tabla 4.

MFIS_FIS (Subescala Física de MFIS)	Mediana: 8 (IQR): 0-20
MFIS_COG (Subescala Cognitiva de MFIS)	Mediana: 4 (IQR): 0-16
MFIS_SOC (Subescala Social de MFIS)	Mediana: 0 (IQR): 0-3
MFIS_TOTAL (Puntuación Total de MFIS)	Mediana: 16 (IQR): 1-37

2. Análisis estadístico bivariante.

2.1 Variables cuantitativas.

Utilizando los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman, el análisis reveló que variables como la edad actual, la edad al diagnóstico, el consumo de alcohol y las escalas de fatiga están negativamente correlacionadas con el SDMT, (tabla 5). De estas, la edad actual mostró una correlación significativa ($r=-0,210$) con un valor de $p=0,045$, así como la duración de la EM ($r=-0,269$), con un valor de $p=0,010$. No se encontraron correlaciones significativas entre el SDMT y el resto de variables.

VARIABLE	ICC	p-valor
EDAD ACTUAL	-0,210	0,045*
EDAD AL DIAGNÓSTICO	-0,039	0,715
DURACIÓN EM	-0,269	0,010*
CONSUMO DE ALCOHOL (UBE)	-0,151	0,152
MFIS_FIS	-0,130	0,218
MFIS_COG	-0,063	0,554
MFIS_SOC	-0,133	0,209
MFIS_TOTAL	-0,115	0,278

2.2 Variables categóricas

En el análisis de las variables categóricas, se examinaron diferencias en la puntuación en el test SDMT entre los grupos definidos por sexo, grado de discapacidad medido por la escala EDSS, tipo de EM, número de lesiones en la RM cerebral, tratamiento, presencia de depresión, consumo de tabaco e índice de comorbilidad de Charlson, (tabla 6). Se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con discapacidad mínima (media = 51,73; DE = 10,34) y discapacidad leve (media = 45,29; DE = 12,03) en la escala EDSS, con un valor de $p=0,009$, al igual que entre los tipos de EM: EMRR (media = 51,00; DE = 10,88) y EMSP y EMPP (media = 41,14; DE = 9,08) con un valor de $p=0,011$. También se encontraron diferencias significativas en los grupos según el número de lesiones en RM cerebral, con más de 9 lesiones (media = 46,55; DE = 11,02) y menos de 9 lesiones (media = 54,95; DE = 9,18) con un valor de $p<0,001$. Finalmente, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) que reveló diferencias estadísticamente significativas entre los tres niveles educativos ($p<0,001$), (figura 5). Para explorar estas diferencias más a fondo, se agruparon los niveles de educación secundaria y universitaria en un solo grupo y se compararon con el grupo de educación primaria mediante una prueba t de Student. Este análisis confirmó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), observando mayores puntuaciones en el grupo que tenía estudios de secundaria o superiores en comparación con el grupo de educación primaria. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de las variables analizadas.

Tabla 6. Distribución de t-student para las variables cuantitativas según la puntuación en el test SDMT.

VARIABLE	MEDIA (DE)	DIFERENCIA DE MEDIAS (IC)	p-valor
SEXO			
Mujer	50,97 (11,5)	2,06 (-2,76 – 6,88)	0,199
Hombre	48,91 (10,13)		
EDSS			
Discapacidad mínima (<2)	51,73 (10,34)	6,44 (11,75 – 1,13)	0,009*
Discapacidad leve (2-3.5)	45,29 (12,03)		
TIPO EM			
EMRR	51,00 (10,88)	9,86 (1,44 – 18,27)	0,011*
EMSP y EMPP	41,14 (9,08)		
TRATAMIENTO			
Alta eficacia	50,38 (11,21)	1,17 (-3,76 – 6,10)	0,319
Moderada eficacia	49,21 (9,98)		
DEPRESIÓN			
Sí	45,86 (11,75)	4,75 (- 3,86–13,36)	0,138
No	50 (10,96)		
CONSUMO DE TABACO			
Fumador	48,11 (12,12)	3,03	0,117
No fumador y exfumador	51,14 (10,5)		
RM CEREBRAL			
> 9 lesiones	46,55 (11,02)	8,4 (-4,1 – 12,70)	<0,001*
< 9 lesiones	54,95 (9,18)		
ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON			
0	51,28 (11,28)	3,06 (-1,77 – 7,89)	0,106
1 y 2	48,23 (10,39)		

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

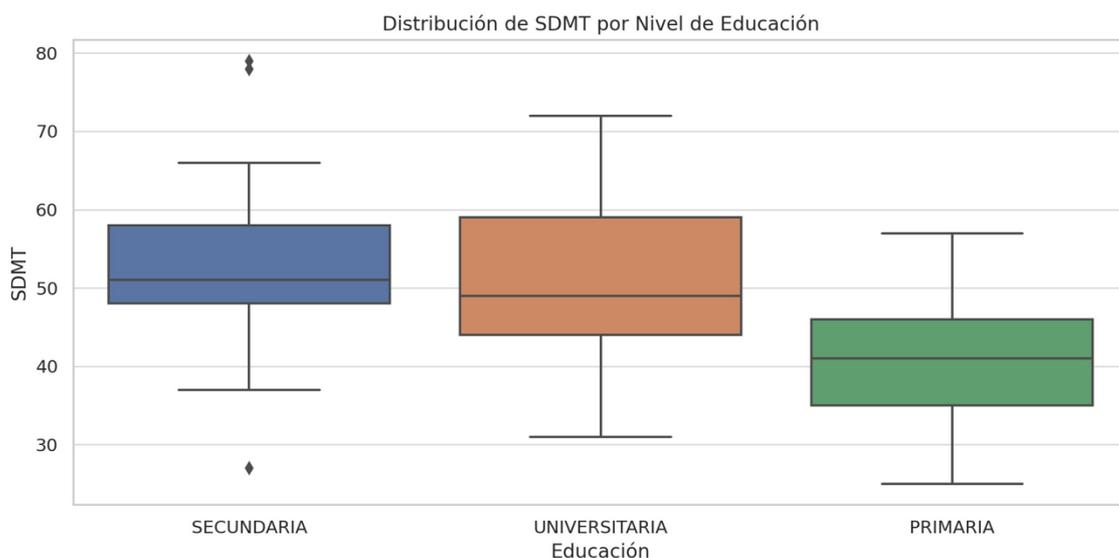


Figura 5. Distribución de la puntuación en el test SDMT según el nivel de educación.

3. Análisis estadístico multivariante.

Se analizó la correlación entre la variable independiente, puntuación en SDMT, y las variables predictoras independientes: edad actual; duración de la EM; número de lesiones en RM cerebral y el nivel de educación.

En primer lugar, se determinó la colinealidad de las variables independientes mediante la determinación del VIF, resultando menor de 10 para todas ellas (tabla 7), por lo que el nivel de colinealidad no es alto.

VARIABLES	VIF
TIPO EM	1,588
NIVEL DE EDUCACION	1,076
LESIONES RM CEREBRAL	1,335
EDAD ACTUAL	1,543
DURACIÓN EM	1,717
EDSS	1,299

Por tanto, se realizó una regresión lineal por mínimos cuadrados multivariante. Se excluyeron del modelo final las variables que no fueron significativas en el modelo inicial: la edad, con un coeficiente de regresión no estandarizados (β) de 0,118 (DE=0,123) y un valor de $p=0,340$, así como la discapacidad evaluada mediante EDSS con un coeficiente de regresión de -0,536 (DE=2,115) y un valor de $p=0,801$. En el modelo final se obtuvo un coeficiente de determinación (R^2) de 0,31. Los coeficientes de regresión (tabla 8) fueron estadísticamente significativos para el nivel de educación (10,702, DE 2,825) con un valor de $p<0,001$; para el número de lesiones observadas en la RM cerebral (-4,759, DE 2,291) con un valor de $p=0,041$ y para el tipo de EM (-8,404, DE 3,921) con un valor de $p=0,035$. No fueron significativos para la duración de la EM.

Tabla 8. Coeficientes de regresión, DE y p valores de las variables independientes en el análisis de regresión lineal múltiple.

VARIABLE	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	p-valor
TIPO EM	-8,404	3,921	0,035*
DURACIÓN EM	-0,026	0,014	0,060
NIVEL DE EDUCACIÓN	10,702	2,825	<0,001*
LESIONES RM CEREBRAL	-4,759	2,291	0,041*

DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos el estado cognitivo, mediante el test SDMT, y los factores que pueden influir en él, en una serie de pacientes con EM. Es importante considerar que se trata de una serie de pacientes seleccionada, ya que en el estudio en el que participaban, existían unos criterios de selección entre los que se incluían: edad menor de 59 años y puntuación en EDSS<6. De hecho, los pacientes eran relativamente jóvenes comparados con otros estudios, con una edad media de 42 años, el grado de discapacidad era bajo, con una mediana de 1 en la escala EDSS, y el porcentaje de pacientes con formas progresivas era inferior al encontrado en la población global de pacientes con EM. Únicamente el 2,2 % de los pacientes tuvieron una puntuación en el test SDMT debajo del punto de corte normativo (1,5 SD por debajo de la media ajustada por edad y nivel educativo). El modelo explicó el 31% de la varianza de la puntuación en el test SDMT.

1. Nivel educativo.

Los pacientes con estudios secundarios y universitarios presentaron mejores puntuaciones en el test SDMT que los que tenían estudios primarios, con diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis bivalente como en el multivariante.

Estos resultados concuerdan con la literatura publicada hasta el momento.¹⁴⁻¹⁶

Esta relación podría explicarse mediante la hipótesis de la reserva cognitiva, la cual intenta explicar la capacidad que adquiere una persona para tolerar mejor los efectos de un daño neurológico antes de su manifestación clínica. Gracias a la plasticidad neuronal, mediante la reorganización de circuitos de procesamiento, se conseguiría compensar los déficits. Una mayor reserva cognitiva está relacionada principalmente con el nivel de estudios, así como con la inteligencia premórbida; estilo de vida y actividades de ocio; nivel social y ejercicio físico.¹⁷

2. Influencia de la carga lesional cerebral en el rendimiento cognitivo.

Los pacientes con mayor carga lesional cerebral (>9 lesiones) presentaron peores puntuaciones en el test SDMT frente a los que presentaban menor número de lesiones (<9 lesiones) siendo estadísticamente significativa tanto en el análisis bivalente como en el multivalente. Estos resultados concuerdan con literatura publicada hasta el momento¹⁸, en *Al-Iedani et al., 2024* se evaluó una cohorte de 43 personas con EM al inicio del estudio y a los 5 años, concluyendo que las mediciones de MRI podrían predecir el DC en pacientes con EM a largo plazo.¹⁹

Por tanto, estos resultados pueden ser útiles para identificar a los individuos con mayor predisposición a sufrir DC y así establecer un programa de rehabilitación cognitiva precoz, el cual ha demostrado ser eficaz para mejorar la función cognitiva y aumentar el índice de reserva cognitiva en pacientes con EM.²⁰

3. Rendimiento cognitivo en las formas progresivas.

Los pacientes incluidos en el estudio con formas progresivas de EM (EMPP y EMSP) presentaron peores puntuaciones en la evaluación cognitiva mediante el test SDMT, con diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis bivariante como en el multivariante.

Esta relación ha sido estudiada en diversas ocasiones, concluyendo que las formas progresivas se asocian con puntuaciones más bajas en la evaluación cognitiva, concordando con los resultados obtenidos.^{21,22}

Además, como han referido algunos estudios, la diferencia en el estado cognitivo podría estar relacionada con la progresión de las lesiones cerebrales independientemente del fenotipo de EM.²³ Un dato a tener en cuenta es que todos los pacientes con formas progresivas presentaron más de 9 lesiones en la RM, mientras que la media de todos los pacientes, era del 56,7%. En otros estudios plantean la posibilidad de que la relación entre el DC y el fenotipo de EM esté en realidad más asociado a la edad y el grado de discapacidad.²⁴

4. Rendimiento cognitivo en base al grado de discapacidad evaluado mediante la escala EDSS.

Los pacientes incluidos en el estudio con mayor grado de discapacidad evaluado mediante EDSS presentaron peores puntuaciones en la evaluación cognitiva mediante la escala SDMT. Sin embargo, en el análisis multivariante los resultados no fueron

significativos. El grado de discapacidad física y el deterioro cognitivo están asociados^{24,25} aunque no son necesariamente proporcionales.²⁶

Cabe destacar que en este estudio la discapacidad de los pacientes era leve (IQR 1), con una puntuación máxima en EDSS de 3,5 puntos, lo cual podría explicar los resultados no significativos.

5. Rendimiento cognitivo según la duración de la enfermedad y la edad de los pacientes.

Dentro del análisis bivariante ambas variables se relacionaron negativamente con la puntuación en SDMT de manera significativa. Por el contrario, en el análisis multivariante no fueron estadísticamente significativas. Los resultados acerca de la relación entre la duración de la enfermedad son dispares, algunos aportan evidencia sobre el empeoramiento del estado cognitivo conforme la enfermedad avanza en el tiempo^{22,23}, y otros no encuentran esa relación.²⁵ En cuanto a la edad como factor independiente, a pesar de que parece algo obvio que se relacione con el estado cognitivo, tanto en población sana como en paciente con EM^{24,27}, se ha contradicho en algunos estudios.²⁶ En nuestro estudio, los pacientes eran relativamente jóvenes, con una media de edad de 42 años, y por tanto, con una duración de la enfermedad menor que en otros estudios.

6. Rendimiento cognitivo según otras variables.

El resto de variables estudiadas no se relacionaron significativamente con el estado cognitivo. La influencia del sexo en el rendimiento cognitivo es controvertido.^{13,27} En

cuanto a los tóxicos, a pesar de que el tabaco se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, no se ha podido relacionar con el estado cognitivo.^{4,7} En cuanto al consumo de alcohol, no se asoció a un peor estado cognitivo, así como en otros estudios realizados.^{4,7} Estos resultados pueden deberse a que en la muestra estudiada el consumo de alcohol era moderada y más de la mitad de los pacientes eran abstemios, ya que la relación entre el consumo de alcohol excesivo y prolongado sí se ha asociado con el deterioro cognitivo.²⁸ Aunque la comorbilidad se ha asociado al deterioro cognitivo, en nuestra serie, el 95,6% tenían una puntuación de 0 y 1 en el índice de comorbilidad de Charlson. No se observó relación entre la depresión y el estado cognitivo, pero hay que considerar que la depresión grave era un criterio de exclusión.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. En primer lugar, el diseño transversal limita la capacidad de establecer relaciones causales entre los factores estudiados y el estado cognitivo evaluado mediante el SDMT. En segundo lugar, el carácter unicéntrico del estudio puede limitar la generalización de los resultados a la población general de pacientes con EM. Las características específicas del entorno hospitalario, incluyendo el régimen de tratamiento y el perfil demográfico, pueden no ser extrapolables a otros contextos. En tercer lugar, la valoración cognitiva se limitó al test SDMT. Además, los criterios de inclusión y exclusión podrían haber introducido un sesgo de selección. Al requerir que los participantes fueran capaces de caminar sin ayuda y presentaran un estado NEDA en el momento del estudio, se excluyó a pacientes con formas más avanzadas de la

enfermedad y aquellos con actividad reciente de la misma. Esto podría resultar en una población estudiada menos representativa de todos los estadios de EM, limitando así la aplicabilidad de los hallazgos a toda la comunidad de pacientes con esta condición.

Otra limitación es que ciertas variables como el consumo de alcohol y tabaco dependían de la información proporcionada por los pacientes, que puede estar sujeta a un sesgo de deseabilidad social.

Estas limitaciones sugieren la realización de estudios futuros con diseños longitudinales, multicéntricos y con una muestra más diversa para confirmar y ampliar los resultados de esta investigación.

CONCLUSIONES

- Se han identificado diferentes variables asociadas al rendimiento cognitivo evaluado mediante el test SDMT en pacientes con esclerosis múltiple (EM).
- Un mayor nivel educativo se asocia con mejores puntuaciones en la evaluación cognitiva mediante el test SDMT en personas con EM.
- Las formas progresivas de EM (EMPP y EMSP) se asocian a peores puntuaciones en la evaluación cognitiva mediante el test SDMT en personas con EM.
- El mayor número de lesiones en la RM cerebral se asocia a peores puntuaciones en la evaluación cognitiva mediante el test SDMT en personas con EM.
- La mayor edad, la mayor duración de la enfermedad y el mayor grado de discapacidad medido con EDSS se asociaron con peores puntuaciones en la evaluación cognitiva

mediante el test SDMT en el análisis bivalente, pero sin alcanzar la significación estadística en el análisis multivariante.

- La edad al diagnóstico, el sexo, el tipo de tratamiento, la presencia de depresión, el grado de fatiga, el índice de comorbilidades y el consumo de tabaco y alcohol no se asociaron significativamente con la puntuación de la evaluación cognitiva mediante el test SDMT.

- El modelo explicó un pequeño porcentaje de la varianza de la evaluación cognitiva mediante el test SDMT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cree BC, Hauser SL. Esclerosis múltiple. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e.* McGraw-Hill Education; 2022. Consulta: 26 de febrero, 2024. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118§ionid=267807982>
2. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. *Rev Neurol.* 2019;69(1):32-38. doi:10.33588/rn.6901.2018477
3. Meca-Lallana JE, Martínez Yélamos S, Eichau S et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple y manejo holístico del paciente 2023. *Neurología.* 2024;39:196-208. doi:10.1016/j.nrl.2023.06.001
4. Amato MP, Prestipino E, Bellinva A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors

- [published correction appears in PLoS One. 2019 Nov 14;14(11):e0225494]. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222929. Published 2019 Oct 21. doi:10.1371/journal.pone.0222929
5. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860-871. doi:10.1016/S1474-4422(20)30277-5
 6. Fenu G, Fronza M, Lorefice L, et al. Performance in daily activities, cognitive impairment and perception in multiple sclerosis patients and their caregivers. *BMC Neurol*. 2018;18(1):212. Published 2018 Dec 19. doi:10.1186/s12883-018-1224-z
 7. Ozcan ME, Ince B, Bingöl A, et al. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1715-1719. Published 2014 Sep 10. doi:10.2147/NDT.S68389
 8. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):721-733. doi:10.1177/1352458517690821
 9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
 10. Ministerio de Sanidad. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del Riesgo Relacionado con los Niveles de Consumo de Alcohol, el Patrón de Consumo y el Tipo de Bebida. 2020. Consulta: 1 de abril de 2024. Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/alcohol/documentosTecnicos/docs/Limites_Consumo_Bajo_Riesgo_Alcohol_Actualizacion.pdf

11. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler*. 2005;11(1):76-80. doi:10.1191/1352458505ms1117oa
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
13. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler*. 2006;12(2):187-195. doi:10.1191/1352458506ms1258oa
14. Estrada-López M, García-Martín S, Cantón-Mayo I. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Educational Level as a Protective Factor. *Neurol Int*. 2021;13(3):335-342. Published 2021 Jul 22. doi:10.3390/neurolint13030034
15. Strober LB, Bruce JM, Arnett PA, et al. A new look at an old test: Normative data of the symbol digit modalities test -Oral version [published correction appears in *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102301]. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102154. doi:10.1016/j.msard.2020.102154
16. Rimkus CM, Avolio IMB, Miotto EC, et al. The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:41-48. doi:10.1016/j.msard.2018.03.001
17. Calderón-Rubio E, Uréndez-Serrano P, Martínez-Nicolás A, Tirapu-Ustárrroz J. Reserva cognitiva. Propuesta de una nueva hipótesis conceptual [Cognitive

- reserve. A proposal for a new conceptual hypothesis]. *Rev Neurol*. 2022;75(6):137-142. doi:10.33588/rn.7506.2022204
18. Nabizadeh F, Pirahesh K, Azami M, Moradkhani A, Sardaripour A, Ramezannezhad E. T1 and T2 weighted lesions and cognition in multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2024;119:1-7. doi:10.1016/j.jocn.2023.11.014
19. Al-Iedani O, Lea S, Alshehri A, et al. Multi-modal neuroimaging signatures predict cognitive decline in multiple sclerosis: A 5-year longitudinal study. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;81:105379. doi:10.1016/j.msard.2023.105379
20. Jiménez-Morales RM, Broche-Pérez Y, Macías-Delgado Y, et al. Cognitive rehabilitation program in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Neurologia (Engl Ed)*. 2024;39(2):135-146. doi:10.1016/j.nrleng.2024.01.001
21. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):282-289. doi:10.1111/ene.12715
22. Renner A, Baetge SJ, Filser M, Ullrich S, Lassek C, Penner IK. Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *J Neuropsychol*. 2020;14(3):347-369. doi:10.1111/jnp.12202

23. Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol.* 2019;10:261. Published 2019 Mar 20. doi:10.3389/fneur.2019.00261
24. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23(9):1258-1267. doi:10.1177/1352458516674367
25. Sabanagic-Hajric S, Memic-Serdarevic A, Sulejmanpasic G, et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Relation to Disability, Duration and Type of Disease. *Mater Sociomed.* 2023;35(1):23-27. doi:10.5455/msm.2023.35.23-27
26. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, et al. Functional Components of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Investigation. *Front Neurol.* 2017;8:643. Published 2017 Nov 28. doi:10.3389/fneur.2017.00643
27. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010;16(12):1474-1482. doi:10.1177/1352458510380089
28. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):1. Published 2019 Jan 5. doi:10.1186/s13195-018-0453-0

ANEXO

Anexo 1. Figura 1: Test de símbolos y dígitos (SDMT).

CLAVE

(÷	┌	Γ	┐	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

Anexo 2. Informe del Comité de Ética para la investigación con medicamentos del HGUDB.



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2023-055 - Ref. ISABIAL: 2022-0409

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 26 de abril de 2023 (Acta 2023-04), y una vez estudiada la documentación presentada por **D. Francisco David Barbado Murillo** de la Universidad Miguel Hernández, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Evaluación biomecánica del equilibrio, la marcha y la debilidad muscular mediante sensores inerciales integrados en el smartphone y dinamometría portátil para la caracterización del deterioro físico en personas con esclerosis múltiple en diferentes etapas de la enfermedad. Un estudio transversal”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante.

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

ANEXO I:

Compromisos contraídos por el investigador con respecto al CEIm:

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el CEIm:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - I. Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
 - II. la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
 - III. la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto;
 - IV. el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede.

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

En lo referente al tratamiento de datos con fines de investigación y docencia, el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) informa y, por la presente, hace constar que:

1.- Como norma general, en cumplimiento de la legislación vigente y a efectos de proteger la intimidad y anonimato del paciente, los investigadores y alumnos tendrán prohibido el acceso al historial clínico de este salvo darse alguna de las siguientes salvedades:

- a) Que medie consentimiento expreso del paciente a acceder a su historial clínico aun no estando disociados o anonimizados sus datos.
- b) Que los datos obrantes en el historial clínico se encuentren disociados o anonimizados por profesional sanitario sujeto al secreto profesional u otra persona sujeta a una obligación equivalente de secreto.

2.- Tanto los investigadores como los alumnos y sus responsables docentes manifiestan estar informados, ser conocedores y comprometerse a cumplir con el resto de obligaciones fijadas por la *Orden SSI/81/2017*, de 19 de enero, reguladora de las pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud, por la *Ley 41/2002*, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y por el *Reglamento (UE) 2016/679* del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como por el resto de disposiciones legales aplicables, si las hubiere, en la referida materia. Siendo, en consecuencia, responsables directos de los eventuales incumplimientos en los que se concurriera y eximiendo al Comité de estos.

El Comité y las partes tienen por hechas las anteriores manifestaciones a los efectos legales oportunos.

Anexo 3. Informe de evaluación de investigación responsable de la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 5/02/2024

Nombre del tutor/a	ÁNGEL CONSTANTINO PÉREZ SEMPERE
Nombre del alumno/a	ANIA TRIBALDOS CASTILLO
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Factores relacionados con el estado cognitivo evaluado mediante el test SDMT en pacientes con esclerosis múltiple y discapacidad leve: un análisis multivariado.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240117135638
Código de autorización COIR	TFG.GME.ACPS.ATC.240117
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Factores relacionados con el estado cognitivo evaluado mediante el test SDMT en pacientes con esclerosis múltiple y discapacidad leve: un análisis multivariado.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Página 1 de 2



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández