

EMPLEO DE LA TECNOLOGÍA DEL CHIP GENÉTICO EN EL ESTUDIO DE LA ÓXIDO NÍTRICO SINTASA

Resumen. Introducción. El final de nuestro siglo se ha caracterizado por un rápido crecimiento científico y tecnológico. Entre otros, el cerebro, el proyecto genoma humano y la informática, son algunos de los numerosos campos que caracterizan esta revolución. Objetivos. En el siguiente trabajo, se pondrá de manifiesto como estas tres facetas del conocimiento han convergido en una nueva área de la ciencia denominada tecnología del 'chip genético' o 'ADN-microarrays'. Si bien esta metodología permitiría el estudio simultáneo de miles de genes en un mismo chip, en el siguiente trabajo nos centraremos en su potencial aplicación para el estudio de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual es responsable de la producción del óxido nítrico (NO). La base técnica de este sistema es poder sintetizar cadenas de ADN en un chip, las cuales serán hibridadas con la muestra de interés, que a su vez suelen estar marcadas con nucleótidos fluorescentes. Los resultados son analizados mediante un sofisticado sistema de análisis de imágenes. La estimación relativa de la cantidad de mensajero existente en cada muestra vendrá determinada por la intensidad de la fluorescencia, y por su comparación con controles internos. El descubrimiento de al menos tres genes que se codifican para la NOS, así como el de numerosas variaciones alélicas, permitirá un estudio más exhaustivo de esta molécula, la cual ha sido reconocida por su importancia vital. Conclusión. En este artículo pondremos en perspectiva la utilidad de esta tecnología en el estudio genético de la enzima NOS, y su utilidad para el entendimiento de la fisiopatología de algunas enfermedades neurológicas. [REV NEUROL 2001; 33: 555-60]

Palabras clave. Cerebro. GeneChip®. Microarray. Micromatriz. Óxido nítrico. Óxido nítrico sintasa.

UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA DO CHIP GENÉTICO NO ESTUDO DO ÓXIDO NÍTRICO SINTETASE

Resumo. Introdução. O final do nosso século foi caracterizado por um rápido crescimento científico e tecnológico. Entre outros, o cérebro, o projecto do genoma humano e a informática, são alguns dos numerosos campos que caracterizam esta revolução. Objectivos. No presente trabalho, expor-se-á de que forma estas três faces do conhecimento convergiram numa nova área da ciência denominada tecnologia do 'Chip genético', ou 'ADN-microarrays'. Embora esta metodologia permitiria o estudo simultâneo de milhares de genes num mesmo chip, no presente trabalho centrar-nos-emos na sua potencial aplicação para o estudo da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), a qual é responsável pela produção de óxido nítrico (NO). A base técnica deste sistema é poder sintetizar cadeias de ADN num chip, as quais serão cruzadas com a amostra de interesse, que por sua vez, habitualmente, está marcada com nucleotidos fluorescentes. Os resultados são analisados por um sofisticado sistema de análise de imagens. A estimação relativa da quantidade de mensajero existente em cada amostra será determinada pela intensidade da fluorescência, e pela sua comparação com controlos internos. A descoberta de pelo menos três genes que codificam a NOS, assim como o de numerosas variações alélicas permitirá um estudo mais exhaustivo desta molécula, a qual tem sido reconhecida pela sua importância vital. Conclusão. Neste artigo apresentaremos a utilidade desta tecnologia no estudo genético da enzima NOS e a sua utilidade para o entendimento da fisiopatologia de algumas doenças neurológicas. [REV NEUROL 2001; 33: 555-60]

Palavras chave. Cérebro. Óxido nítrico. Óxido nítrico sintetase. NOS. GeneChip®. Micro matriz.

Trastornos neuropsiquiátricos en la esclerosis múltiple

J.M. García-Moreno, P. Duque, G. Izquierdo

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Summary. Objective. Neuropsychological investigations over the past 20 years have shown the high prevalence of cognitive dysfunction in multiple sclerosis, although there are still large gaps. In this article we review current concepts regarding the different types of neuropsychiatric disorders, their physiopathology, diagnosis and treatment. Development. We present a classification of the most important types of cognitive and psychiatric alterations in multiple sclerosis, and their physiopathology. We review the methods used in diagnosis, follow-up and assessment of these patients. Finally, we analyze the current treatment available for each of these disorders. Conclusions. Although considerable advances have been made in understanding the neuropsychological disorders occurring in multiple sclerosis, there are still many questions to be answered. There is a need for a unified, agreed, validated battery of neuropsychological tests for the study of specific cognitive deficits in multiple sclerosis so that results may be compared. There is also a lack of biological markers which would help in diagnosis and prognosis. Finally the design and carrying out of clinical trials in the search for specific, effective drugs for the treatment of neuroconductive disorders of multiple sclerosis is necessary. [REV NEUROL 2001; 33: 560-7]

Key words. Cognitive disorders. Multiple sclerosis. Neuropsychiatric disorders. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Charcot ya observó que los pacientes con esclerosis múltiple (EM) podían presentar '...un marcado debilitamiento de la memoria, un entecimiento en la formación de conceptos y un embotamiento de las facultades emocionales' [1]. A pesar de ello, han tenido que pasar más de 100 años para que se empiece a prestar atención a esta

clase de alteraciones y a su relación con las lesiones cerebrales. También fue Charcot el primero en hacer notar que la depresión es parte del cuadro clínico de la EM. Los trastornos emocionales, frecuentemente ignorados, podrían también presentarse inicialmente, aunque no de forma tan frecuente como los trastornos cognitivos; si bien, sobre este tema existe algo de controversia [2,3].

Recibido: 25.04.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 05.05.01. Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. José Manuel García-Moreno. Servicio de Neurolo-

gía (Policlínico, 1.ª planta). Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, s/n. E-41009 Sevilla. Fax: +34 95500 8021. E-mail: sinue@arrakis.es

© 2001, REVISTA DENEUROLOGÍA

Las investigaciones neuropsicológicas de los últimos 20 años han puesto de manifiesto que un 46-65% de los pacientes con EM presentan un cierto grado de disfunción cognitiva, de los cuales un 30% podrían mostrar una demencia grave [4-6]. A pesar de estos hechos, hemos de reconocer que en este campo nos enfrentamos con importantes lagunas. De un lado, la falta de baterías neuropsicológicas de cribado para su diagnóstico, que además requieren administrarse e interpretarse por neuropsicólogos. De otro, la ausencia absoluta, hoy por hoy, de marcadores paraclínicos (bioquímicos, radiológicos o electrofisiológicos), que puedan ayudar a un diagnóstico certero y preciso de los mismos. Finalmente, la falta de ensayos clínicos destinados a la búsqueda de fármacos eficaces y específicos para los trastornos neuroconductuales de la EM. Todo ello hace que este aspecto de la enfermedad siga siendo un terreno abonado para la frustración del neurólogo clínico.

TIPOS DE TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Para una exposición sistematizada de estos trastornos, parece conveniente dividir los mismos en trastornos de la esfera puramente cognitiva y trastornos de la esfera afectiva o psiquiátrica.

Trastornos cognitivos

En general, las alteraciones cognitivas en la EM son menos graves que las producidas en otros procesos demenciales. La prevalencia de los trastornos cognitivos es aproximadamente del 40 al 45% en la población general de pacientes con EM y del 50 al 65% en pacientes tratados en centros de EM [7]. Muchos pacientes no tendrán déficit cognitivos o serán mínimos, un pequeño porcentaje—menos del 10%—presentarán una demencia importante que afectará a múltiples áreas cognitivas, mientras que otros pacientes presentarán déficit aislados en algunas áreas cognitivas [6,8,9].

Siguiendo a Hodges, las funciones cognitivas pueden dividirse en dispersas y localizadas [10]. Las funciones cognitivas dispersas son aquellas que no están estrictamente localizadas en una región cerebral única. Por ello, sus alteraciones no se observan en los casos de lesiones cerebrales focales, sino cuando la lesión es muy amplia y generalmente bilateral. Las funciones localizadas se presentan en un único hemisferio y muchas veces en una parte del mismo. A su vez, las funciones localizadas pueden dividirse en las asociadas al hemisferio dominante, generalmente el izquierdo, y las asociadas al hemisferio no dominante (Tabla). Así, en la EM, debido a la dispersión de las lesiones por la sustancia blanca, es lógico que se afecten particularmente aquellas funciones cognitivas que no están estrictamente localizadas en un área cerebral única. Es más, la mayoría de los trabajos muestran un ‘patrón casi específico’ de deterioro cognitivo en la EM, que se caracteriza por déficit atencionales, enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, alteraciones en la memoria, trastornos en la función ejecutiva y el pensamiento abstracto. Por el contrario, el lenguaje, el cálculo, la praxis y la gnosis se hallan, en general, preservados. Este patrón, diferente al de la enfermedad de Alzheimer, se parece mucho al de las llamadas demencias subcorticales, como la corea de Huntington o la enfermedad de Parkinson [9].

Atención y velocidad de procesamiento de la información

La atención es la capacidad para mantener la concentración hasta completar una tarea dada. Para describir los aspectos más positivos de la atención se utilizan términos como ‘vigilancia’, ‘concentración’ y ‘persistencia’. En caso de alteración de los mecanis-

Tabla. Clasificación de las funciones cognitivas según Hodges [10].

Funciones cognitivas dispersas
Atención/concentración
Memoria
Funciones cognitivas de orden superior
Funciones ejecutivas frontales de orden superior
Conducta adaptativa o función ejecutiva
Capacidad de concepción abstracta
Flexibilidad mental
Capacidad de resolución de problemas
Planificación
Iniciación
Secuencias de comportamiento
Juicios de orden temporal
Personalidad, especialmente estímulo, motivación e inhibición
Conducta social
Funciones cognitivas localizadas
Hemisferio dominante
Lenguaje
Lenguaje hablado (fonología, semántica y sintaxis): disfasias
Lenguaje escrito: disgrafias
Lenguaje leído: dislexias
Cálculo: discalculia
Praxis o control motor de orden superior: apraxias
Hemisferio no dominante
Atención dirigida espacialmente
Capacidades visuoperceptivas complejas: agnosias
Habilidad constructiva: apraxia constructiva
Componentes prosódicos del lenguaje (tono, melodía, entonación)
Atención/concentración y vigilancia

mos encargados de la atención aparece falta de persistencia, facilidad de distracción, gran vulnerabilidad a la interferencia y dificultad para inhibir respuestas inmediatas inapropiadas. En casos más avanzados aparece desorientación, primero temporal y posteriormente espacial [10]. Los trastornos atencionales y el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información son muy marcados en la EM y no parecen relacionarse con la discapacidad motora ni con los trastornos de la memoria, existiendo una incapacidad manifiesta para mejorarlo mediante la práctica [11,12]. Estos trastornos pueden ser subclínicos y presentarse desde las etapas más iniciales de la enfermedad; de hecho, pueden detectarse trastornos atencionales en enfermos que sólo han experimentado neuritis óptica, en dos tercios de los cuales existen ya lesiones cerebrales en la RM [13].

Memoria

La memoria es la función cognitiva mejor y más estudiada en pacientes con EM [14]. Estudios neuropsicológicos realizados en seres humanos y primates con lesiones cerebrales focales han demostrado que la memoria no puede localizarse en una única estructura cerebral, sino que es una función de diferentes sistemas que puede afectarse en diferente grado. Existe una gran controversia entre los neuropsicólogos sobre cómo clasificar los diferentes tipos de memoria existentes, sugiriéndose numerosos términos para describirlos. Quizás, el mejor esquema de cómo entender los diferentes sistemas y subsistemas mnésicos sea el desarrollado por Hodges [10]. Éste divide la memoria en dos grandes sistemas (Figura):

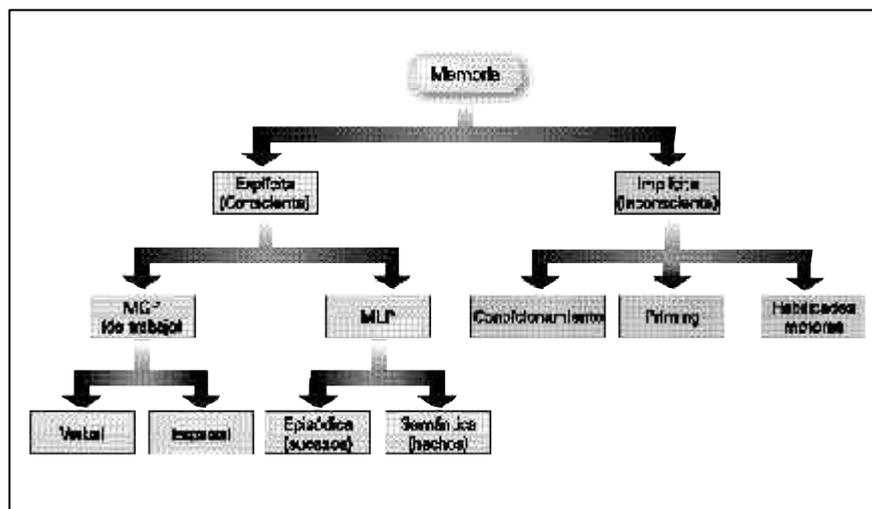


Figura. Sistemas y subsistemas mnésicos según Hodges [10].

a) Memoria explícita, declarativa o consciente. Se entiende por memoria explícita aquella que proviene de la conciencia y la reflexión. Ésta, a su vez, se divide en dos sistemas:

- **Memoria a corto plazo (MCP).** Esta memoria a corto plazo o de trabajo –a veces también llamada inmediata o primaria– es la responsable del recuerdo inmediato de información verbal o visuoespacial. Actualmente, numerosos datos sugieren que varios de los subcomponentes de la memoria de trabajo, encargada de la repetición inmediata de palabras, dígitos y melodías –denominado patrón fonológico o asa articuladora– y de la información espacial –denominado patrón visuoespacial–, están controlados por un centro ejecutivo localizado en los lóbulos frontales. El asa articuladora depende del área perisilviana del lenguaje, situada en el hemisferio dominante, y probablemente el denominado patrón visuoespacial se ubique en el hemisferio no dominante (Tabla) [10]. Esta memoria, debido a que se apoya en los sistemas atencionales prefrontales, se halla muy a menudo alterada [15].
- **Memoria a largo plazo (MLP).** La memoria a largo plazo o memoria secundaria se divide, a su vez, en otros dos subsistemas: la memoria episódica y la memoria semántica. La memoria episódica es la que se encarga de la codificación y recuerdo de experiencias personales y sucesos o episodios específicos. Así, por ejemplo, el recordar los detalles de una conversación mantenida un día determinado o de un festivo del año pasado depende de este subtipo de memoria. Esta memoria dependería del circuito hipocampo-mamilo-cingular de Papez del sistema límbico [10]. Como en otros trastornos que afectan a estructuras subcorticales, en la EM la memoria episódica se halla alterada en un gran porcentaje de enfermos [15]. Para algunos, el problema se relaciona sobre todo con la recuperación de la información almacenada, ya que los procesos de codificación o de reconocimiento del material aprendido parecen relativamente intactos [6, 15, 16]. La memoria semántica, que se adquiere en los primeros años de vida, es la que se ocupa del almacenamiento, mantenimiento y recuperación de determinados hechos y conceptos, además del significado de las palabras. Gracias a esta memoria sabemos, por ejemplo, qué significan la palabra ‘coche’ o la expresión ‘un grado bajo cero’, o podemos identificar a un animal negro con cuernos con un toro. Los datos de los que se dispone actualmente sugieren que esta memoria se localiza en el neocórtex temporal y, más concreta-

mente, en el hemisferio izquierdo [10]. La misma está también alterada, aunque se cree que la rememoración de lo esencial de la información semántica permanece intacta [17].

- b) **Memoria implícita, procedimental o inconsciente.** Es la que engloba respuestas aprendidas, como los reflejos condicionados o las habilidades motoras, que no dependen de una reflexión consciente. De esta memoria depende, por ejemplo, la adquisición de determinadas áreas motoras, como aprender a conducir o a tocar un instrumento, aunque sin duda esto es, al principio, de tipo explícito. Otra forma de aprendizaje implícito es el *priming*, en el que la exposición a determinados estímulos (ayudas) mejora la realización de una tarea, aunque el sujeto no sea consciente de la exposición inicial. La memoria implícita no parece depender del sistema límbico ni del neocórtex temporal. Incluso los pacientes con amnesias graves –por ejemplo, los afectos del síndrome de Korsakoff– tienen una memoria implícita normal. Las teorías modernas señalan que los ganglios basales son la región clave del aprendizaje motor, aunque el *priming* también parece depender de determinadas áreas corticales y el cerebelo parece desempeñar un papel importante en las respuestas condicionadas clásicas [10]. De hecho, dado que esta memoria se conserva bastante en la EM, algunos autores sugieren que la misma depende sobre todo de estructuras corticales [15].

Función ejecutiva y razonamiento abstracto

El otro gran grupo de funciones cognitivas generalmente afectadas en la EM son las funciones ejecutivas. Las mismas hacen referencia a un grupo heterogéneo de capacidades en las que se incluyen la iniciación, planificación, organización, desarrollo y aplicación de estrategias orientadas a conseguir una meta. Además, es preciso que la conducta de la persona sea apropiada, modificable y libre de toda respuesta impulsiva disruptiva [10]. Los pacientes con EM pueden llegar a tener una grave disfunción ejecutiva y ésta se correlaciona con el grado de carga lesional en la sustancia blanca prefrontal [18]. Estos pacientes no pueden prevenir los cambios ambientales, no saben planificarse y no aprenden de sus propios errores. La planificación es una función de gran importancia práctica, ya que muchas actividades humanas, como por ejemplo salir de compras o incluso mantener un puesto de trabajo, requieren una planificación y secuenciación de conducta, además de saber alcanzar los objetivos propues-

tos. También son muy propensos a sufrir interrupciones en su trabajo por estímulos irrelevantes, por lo que se distraen fácilmente, presentan respuestas inadecuadas y están muy poco motivados para aprender [10]. Otra característica de estos pacientes es la pérdida del control inhibitorio. Ello motiva que reaccionen de forma inmediata, muchas veces inapropiadamente, a estímulos externos. También son frecuentes la irascibilidad y agresión verbal. Además, con frecuencia se afecta la capacidad de relación con otras personas y puede aparecer un deterioro en los hábitos sociales y de higiene personal. Una reducción de la curiosidad y vitalidad, junto a una pérdida de la empatía, también son frecuentes. Algunos pacientes llegan a ser especialmente graciosos o pueriles; en cambio, otros desarrollan una peculiar anergia o pasividad, que en casos graves puede llegar a un estado de mutismo acinético [10].

Percepción visuoespacial

Un significativo número de pacientes con EM tienen un deterioro en las pruebas que miden las capacidades perceptivas visuoespaciales [19,20]. La interpretación de estos hallazgos es difícil, ya que muchos pacientes con EM presentan un deterioro visual primario debido a la neuritis óptica y ninguno de los estudios realizados excluyeron la pérdida visual primaria como posible causa de alteraciones visuoespaciales [9]. Una pérdida de las capacidades visuoespaciales puede manifestarse en actividades cotidianas de la vida diaria, como el calcular las distancias a la hora de aparcar un coche o al atravesar un objeto el umbral de una puerta—como puede ser su propio cuerpo.

Lenguaje

Los informes de casos clínicos sugieren que la afasia es poco frecuente en la EM y se presenta sólo cuando las lesiones desmielinizantes agudas se extienden a las estructuras de la sustancia gris del hemisferio cerebral dominante. Esto es algo sorprendente, ya que en una enfermedad de la sustancia blanca podría esperarse que síndromes de desconexión, como la afasia de conducción, se presentaran con relativa frecuencia. Mientras que los trastornos parafrásicos son raros y tanto la repetición como la comprensión están generalmente intactas en la EM, las dificultades de nominación se presentan con alguna regularidad. Es posible que los déficit de nominación sean consecuencia de una alteración más general del proceso de recuperación semántico [9].

Trastornos psiquiátricos

Los pacientes con EM serían más vulnerables a trastornos psiquiátricos que la población general y se ha sugerido que alrededor de un 80% de los pacientes tendrían algún síntoma psiquiátrico, aunque no todos requerirían tratamiento [3,21]. Existe controversia sobre si la EM puede iniciarse con trastornos emocionales [2,3,22].

Las alteraciones psiquiátricas que se presentan con más frecuencia en la EM son la depresión, la euforia y el síndrome de incontinencia emocional. El trastorno afectivo bipolar y la psicosis son menos frecuentes

Depresión

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la EM [3]. Los pacientes presentan tristeza, ansiedad, irritabilidad, inquietud, aprensión y desaliento y son más frecuentes las quejas de tipo somático. Manifestaciones de mayor pasividad, tales como autocrítica, introversión y falta de interés o sentimientos de culpa e inutilidad, son menos frecuentes. Su prevalencia oscila entre el 27 y el 54%, y se ha observado que la misma es más frecuente en la EM que en otras enfermedades neurológicas y en controles sanos [23]. A menudo, la

depresión tiene un impacto considerable sobre la calidad de vida, las relaciones sociales y el rendimiento en el trabajo, y las tasas de suicidio son mayores que en la población general [24]. Se ha comunicado una mayor frecuencia de depresión en pacientes con lesiones cerebrales y en formas hemisféricas con relación a formas espinales, pero muchos de estos estudios tenían errores metodológicos. Así, uno de ellos relacionó la depresión con una mayor afectación de los lóbulos frontales; otro, con lesiones frontales y periventriculares, y el más reciente y consistente de ellos, nuevamente con lesiones frontales en particular la región suprainular izquierda, que incluye el fascículo arcuado [15]. Estudios recientes han relacionado también la depresión con anomalías en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y lesiones cerebrales captadoras de gadolinio y con alteraciones del sistema inmune [25,26]. También se ve más depresión en la EM en comparación con otros trastornos sin afectación cerebral, pero con un grado similar de incapacitación física [3]. Todo ello apoya un modelo multifactorial interaccional, en el que la vulnerabilidad causada por las placas cerebrales aumentaría el efecto de los factores ambientales, por lo que la depresión iría más allá de la reacción emocional al proceso crónico e impredecible de la enfermedad [23].

Euforia

La euforia es un cambio sostenido en el estado de ánimo basado en alegría, felicidad y optimismo, que se acompaña de una falta de preocupación e interés por la enfermedad y los déficit que ocasiona, y que carece de la hiperactividad motora propia de la manía o hipomanía. Durante muchos años se ha considerado prácticamente patognomónica de un estado mental anormal en la EM [15]. No hay consenso sobre la prevalencia de la euforia en la EM, pero se han publicado tasas que fluctúan entre un 24–48%; quizás teniendo en cuenta todos los estudios publicados hasta la fecha, una cifra de un 25% refleje la verdadera prevalencia de la misma [27]. El amplio margen de variación se debe muy probablemente a la utilización del término ‘euforia’ para describir cualquier forma de trastorno emocional, entre ellos el síndrome de incontinencia emocional, que hoy se considera como una entidad clínica distinta. Los ensayos clínicos han demostrado que la euforia se asocia frecuentemente a discapacidad grave, evolución de los síntomas de larga duración, EM progresiva crónica, trastorno cognitivo, desmielinización frontal y aumento de tamaño de los ventrículos, observado en imágenes por TC [23]. Hoy día, se considera más como un cambio orgánico de la personalidad (síndrome frontal) que como un trastorno afectivo propiamente dicho [29].

Síndrome de incontinencia emocional (risa y llanto patológicos)

La risa y el llanto patológicos constituyen un estado en el que los pacientes pueden reír o llorar por el más mínimo motivo, independientemente de su estado de ánimo [23]. Por regla general, esto es angustioso para los pacientes y puede ser socialmente discapacitante. Estos síntomas son raros en la EM y generalmente se observan después de muchos años de establecerse la enfermedad y en pacientes con mayor deterioro neurológico [23]. Se calcula que la prevalencia del síndrome en pacientes con EM es de un 10% [15]. Aunque las bases neurológicas exactas de la risa y el llanto patológicos no se conocen bien, probablemente se deban a un cuadro pseudobulbar, a una desconexión de los centros diencefálicos o del tronco del encéfalo, del hemisferio derecho o del control frontal [15,23].

Trastorno afectivo bipolar

Su frecuencia es más alta en la EM que en la población general y,

aunque su prevalencia no se conoce bien, podría estar cercana al 13% [29]. En general, el tipo de trastorno afectivo (unipolar o bipolar) parece relacionarse con la existencia de antecedentes familiares [28]. Los pacientes con EM que desarrollan manía o hipomanía durante el tratamiento con corticoides tienen más claramente una historia familiar de desorden bipolar o alcoholismo, o una historia psiquiátrica premórbida de estas enfermedades [30]. Tanto la EM como el desorden bipolar se asocian con cambios en la sustancia blanca en RM y, aunque la patogénesis de estas lesiones parece claramente diferente, algunos autores han sugerido la posibilidad de una etiología común. Hay evidencia en RM que sugiere que los pacientes psicóticos maníacos con EM tienen placas distribuidas predominantemente alrededor de las astas temporales de los ventrículos laterales. Como estas mismas lesiones se han encontrado en pacientes con trastorno bipolar sin EM, algunos autores han pensado que el trastorno bipolar quizá se deba a trastornos en la mielinización [31,32].

Psicosis

Aunque se acepta que la asociación entre EM y psicosis es rara, realmente no se ha realizado ningún estudio epidemiológico para estimar la verdadera comorbilidad de ambas enfermedades [15]. Algunos datos sugieren que la psicosis relacionada con la EM es diferente de la psicosis esquizofrénica. Así, la edad de presentación de la psicosis esquizofrénica es de 23 años, frente a los 36,6 años de la psicosis en los pacientes con EM; además, ésta es más frecuente en hombres que en mujeres, que también la desarrollan a una edad más precoz [33,34]. Los síntomas clínicos también difieren algo con respecto a la psicosis esquizofrénica, ya que en los pacientes con EM es más frecuente la presencia de síntomas psicóticos positivos, con relativa preservación de la respuesta afectiva. En fin, la rápida resolución de los síntomas, las pocas recaídas psicóticas, la mejor respuesta al tratamiento y la evolución más favorable sugieren un papel central de la desmielinización en la patogénesis de la psicosis [15]. Al mismo tiempo, el hecho de que ambas enfermedades cursen por brotes, la edad de presentación en torno a la segunda y tercera décadas, la distribución geográfica y la respuesta inmunitaria han sugerido en ocasiones alguna clase de patogenia compartida en ambos padecimientos [15,35]. En particular, la exposición a algún virus durante alguna etapa crucial del desarrollo podría ser el hilo de unión entre ambas condiciones [35,36]. Señalar finalmente que algún estudio ha correlacionado la psicosis con lesiones alrededor de las astas temporales de los ventrículos laterales, lo que para algunos autores confirma la importancia de esta región en la patogénesis de la psicosis en general. La atrofia de los lóbulos temporales, en particular la reducción del volumen del hipocampo, lo confirmaría [33].

DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Actualmente, el diagnóstico de las alteraciones neuroconductuales de la EM en la práctica clínica diaria se enfrenta a dos grandes problemas. De un lado, el diagnóstico clínico de las mismas se basa fundamentalmente en la administración de tests neuropsicológicos, pues ni los estudios de neuroimagen, estructural o funcional, ni los electrofisiológicos, tienen una utilidad práctica para el diagnóstico y seguimiento de las alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con EM. De momento, estas técnicas tienen un interés meramente científico. De otro, dicho diagnóstico—un diagnóstico preciso, se entiende—no pueden realizarlo por neurólogos clínicos, que ni saben ni tienen el tiempo suficiente para

administrar e interpretar las prolijas pruebas neuropsicológicas al uso. En cualquier caso, de momento es la única herramienta existente para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

No hay acuerdo unánime sobre cuándo realizar el estudio neuropsicológico. Para algunos, todo paciente con EM debe valorarse cognitivamente; para otros, dichas pruebas deben realizarse cuando se inician dificultades laborales o alteraciones en las relaciones sociales [28,37]. Es entonces cuando se deben iniciar técnicas de tratamiento dirigidas a que el paciente conserve su empleo y se adapte a su lugar de trabajo [37]. Aunque se admite que es importante realizar valoraciones periódicas para monitorizar el deterioro cognitivo de estos pacientes, tampoco existe acuerdo sobre la periodicidad con la que deben realizarse. Toda valoración neuropsicológica seriada se verá inexorablemente sesgada por el efecto del aprendizaje asociado a la ejecución repetida de una prueba, efecto que puede ocurrir después de un intervalo de hasta tres años entre prueba y prueba, e incluso si se utilizan formas alternativas equivalentes de una prueba [9].

Pruebas neuropsicológicas

Tests de cribado generales

El examen de las funciones superiores realizado durante la exploración neurológica rutinaria suele ser bastante insensible a un déficit cognitivo leve. Una valoración neuropsicológica exacta requiere, en general, de extensas pruebas neuropsicológicas, cuya administración puede llevar 2-6 horas y que precisan interpretarse por neuropsicólogos clínicos. Además, los tests de cribado habituales, como el MMSE (del inglés, *Mini-Mental State Examination*), útiles para valorar las demencias ‘corticales’, como la enfermedad de Alzheimer, son muy insensibles para los déficit cognitivos en la EM. Son muy escasas las baterías de cribado neuropsicológico desarrolladas específicamente para la EM y, además, no se han validado al español. El instrumento de cribado breve (25 minutos) más utilizado en la EM es el desarrollado por Rao et al, conocido como *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple Sclerosis* (BRB-N). Este test, ampliamente utilizado en ensayos clínicos, ha proporcionado una sensibilidad y una especificidad significativamente mejoradas respecto al MMSE [20,38].

Tests específicos por áreas

En los pacientes en los que el cribado neuropsicológico haya demostrado la existencia de alteraciones, será preciso un examen de las áreas cognitivas específicas afectadas. Debería probablemente existir una propuesta de batería neuropsicológica para el estudio de los déficit cognitivos específicos en la EM, pero no existe. De hecho, el empleo de distintas pruebas, no equivalentes, para las mismas funciones es responsable de que los datos resulten contradictorios y de difícil comparación e interpretación. Para una revisión en español de los procedimientos utilizados para la evaluación del deterioro neuropsicológico puede consultarse el trabajo de Barroso et al [39].

Pruebas instrumentales

Pruebas estructurales del cerebro

Aunque la RM es, probablemente, la prueba instrumental más sensible para el seguimiento de la progresión de esta enfermedad, las lesiones visualizadas no se relacionan de manera absolutamente directa con la sintomatología cognitiva, por lo que, de momento, la RM no es útil para el seguimiento de los pacientes con EM afectados cognitivamente. No obstante, el grado de trastorno cognitivo se relaciona claramente con la carga lesional en

RM y parece que existe un umbral crítico de área lesional total para que aparezca deterioro cognitivo [40]. Para una revisión de todos estos aspectos puede consultarse el trabajo de Filippi [41].

Pruebas funcionales del cerebro

De entre los pocos estudios que han correlacionado déficit cognitivos y neuroimagen funcional, hay que destacar el de Brooks et al, con TEP, y el de Pozzilli et al, con SPECT. En el primero, se encontró que la utilización del oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo estaban disminuidos, tanto en la sustancia blanca como en la gris, especialmente en aquellos pacientes con EM con disfunción cognitiva y atrofia cerebral en la exploración por TC [42]. En el segundo, se encontró una disminución significativa en la captación regional de HMPAO tecnecio-99m en los lóbulos frontales y en el lóbulo temporal izquierdo, en 17 pacientes con EM con relación a 17 controles, que se correlacionó con déficit en la fluencia y la memoria verbales [43].

Pruebas electrofisiológicas

Los potenciales evocados son el índice electrofisiológico de más utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM. Pueden clasificarse de diversas maneras. Una de ellas los clasifica según sea preciso que, para la aparición de los mismos (potenciales evocados exógenos) o no (potenciales evocados endógenos), el sujeto preste atención al estímulo aplicado. Los potenciales evocados endógenos también se denominan cognitivos (PC) porque reflejarían la actividad de niveles superiores en el procesamiento de la información. Los pocos estudios que han correlacionado deterioro neuropsicológico y PC no son unánimes en sus resultados, ya que mientras en unos no encuentran correlación entre ambos o ésta es débil, en otros la relación es muy estrecha [44-46].

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

No existen fármacos específicos para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos en la EM. La falta de ensayos clínicos destinados a este fin provoca que el uso que se hace de los mismos sea fundamentalmente empírico. El tratamiento de estos trastornos tiene hoy día un abordaje fundamentalmente rehabilitador, aunque se supone que, en un futuro, el tratamiento etiopatogénico eficaz revierta en una mejora de estas funciones.

Tratamiento etiopatogénico

Tanto el interferón-β como el glatiramer acetato han demostrado ser eficaces al reducir la actividad de la enfermedad en cuanto a frecuencia de brotes y progresión. Según esto, habría que suponer que deberían tener también un impacto positivo sobre los trastornos neuroconductuales de la EM, pero esto sólo podría afirmarse si en los ensayos clínicos se hubieran realizado medidas neuropsicológicas. Aunque en los primeros ensayos no se incluyeron estas medidas, sí se ha hecho en los posteriores, y aunque se ha publicado poco al respecto, lo que hay no es suficiente para hacer aquella aseveración. Así, mientras que el glatiramer acetato no tendría un efecto positivo sobre la función cognitiva [47], el interferón-β-1a (30 mcg intramusculares a la semana) sí lo tendría [48].

Tratamiento sintomático

De los trastornos cognitivos

a) *Tratamiento rehabilitador.* Se ha escrito poco sobre terapias rehabilitadoras de los trastornos cognitivos en la EM. Exis-

ten, en este sentido, dos tipos de abordajes: estrategias restauradoras y estrategias compensadoras. Las primeras hacen referencia a técnicas cuyo fin es mejorar funciones cognitivas específicas. Las segundas, que son las que más atención han recibido en la EM, pretenden el desarrollo de capacidades o ayudas externas que faciliten al paciente a compensar la función dañada [7,49]. Así, con respecto a la atención, estrategias compensadoras como disminuir las distracciones, simplificar las tareas, introducir descansos y evitar el trabajo en ambientes multitudinarios pueden resultar muy útiles. Para la memoria se ha mostrado útil el uso de una 'memoria externa', esto es, apoyada en el uso de agendas, libretas, magnetofones... Un ejemplo de estrategia restauradora es lo que se ha llamado entrenamiento directo de la memoria, realizando ejercicios de memoria visual o fomentando la memoria por asociación. Cuando las funciones ejecutivas se alteran, resultan muy útiles las estrategias compensadoras, como evitar la fatiga o automatizar, estructurar y planificar los pasos a seguir para conseguir ese objetivo. Por fin, para mejorar la función visuoespacial se emplean técnicas de entrenamiento con juegos de tablero, ejercicios de laberinto, rompecabezas y ejercicios prácticos de orientación espacial [49].

- b) *Tratamiento psicoterapéutico.* El estímulo social impide el aislamiento y la introversión de los pacientes; con ello, también se desarrolla la atención y la memoria, y se reduce la progresión de los déficit cognitivos. Por tanto, también son recomendables las actividades familiares y de grupo para los pacientes con trastornos cognitivos. La psicoterapia individual puede ayudar a algunos pacientes que tienen más dificultad a enfrentarse al impacto emocional de la enfermedad [50].
- c) *Tratamiento farmacológico.* No existe de momento ningún fármaco útil para tratar el deterioro cognitivo en la EM. La 4-aminopiridina, que puede ser útil para reducir la fatigabilidad de los pacientes, no tuvo efecto sobre los trastornos cognitivos en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo [51]. Recientemente, el donepezilo y el amantadine han mostrado un efecto positivo en dos estudios con escaso valor de evidencia [52,53].

De los trastornos psiquiátricos

- a) *Tratamiento psicoterapéutico.* La psicoterapia comienza en la misma consulta del neurólogo responsable del enfermo afecto de EM, en el momento en que hace el diagnóstico de la enfermedad y pasa por el complejo dilema de cómo y cuándo informar al paciente. En algunos casos, pueden ser apropiadas visitas frecuentes al especialista para fomentar el apoyo y la tranquilidad del paciente y su familia. La psicoterapia es un tratamiento beneficioso, especialmente en pacientes con enfermedad activa. Estudios controlados sobre comportamiento cognitivo y terapia de grupo muestran que estas técnicas pueden mejorar la depresión en pacientes con EM [54,55]. La euforia no requiere tratamiento, debido a que no produce angustia en los pacientes ni en sus familias, pero éstos deben informarse de que tal estado emocional no es raro en la EM y que forma parte del proceso de la enfermedad [56]. La incontinencia emocional puede ser muy angustiosa para los pacientes y causar un grave deterioro de las relaciones interpersonales [9]. Todos estos procesos pueden beneficiarse tanto de técnicas cognitivoconductuales como de técnicas de autocontrol emocional, que ayuden a disminuir la ansiedad y la depresión.
- b) *Tratamiento farmacológico.* Como ya hemos señalado, en este

terrenos vemos obligado al uso de fármacos cuya eficacia no se ha demostrado en ensayos clínicos con pacientes con EM y trastornos psiquiátricos. Sólo existe un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, de un antidepresivo para la depresión en la EM; mostró una eficacia clínica modesta de la desipramina en estos pacientes, si bien la muestra era muy pequeña [57]. En un ensayo clínico abierto, 11 pacientes se trataron con 100 mg de sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), con buenos resultados [58]. El resto de los estudios no dejan de ser anecdóticos, aunque la experiencia clínica no controlada está demostrando una clara eficacia y seguridad de los ISRS, dado su bajo perfil de efectos indeseables; además, de entre ellos, la fluoxetina podría mejorar la fatiga. De la fluoxetina se suele aconsejar que, ante la aparición de efectos indeseables, se proceda primero a disminuir la dosis de 20 a 10 mg antes que retirar la medicación, ya que parece que estos pacientes responden mejor a una dosis de 10 mg que a la más frecuentemente prescrita de 20 mg, si bien, de nuevo, la evidencia es anecdótica [15]. Como ya se ha señalado, la euforia no suele requerir tratamiento farmacológico. En cuanto al síndrome de incontinencia emocional puede efectivamente tratarse con diferentes fármacos a dosis muy pequeñas, que habitualmente no se acompañan de efectos secundarios [15]. En un ensayo clínico cruzado, doble ciego, controlado con placebo, se demostró la eficacia de la amitriptilina en dosis inferiores a 75 mg/día. La mejoría clínica, además, se produjo rápidamente—dentro de las primeras 48 horas tras el comienzo del tratamiento—e independientemente de ningún efecto antidepresivo. La razón de la eficacia de la medicación tricíclica se desconoce, pero puede relacionarse con el incremento de la transmisión dopaminérgica [59]. Este hecho se apoyaría por el efecto

rápido de la L-dopa (0,6-1,5 g/día) y la amantadina (100 mg/día) en pacientes con síndrome de incontinencia emocional de origen vascular [60]. Recientemente, también se ha descrito la eficacia de la fluoxetina para el tratamiento de este síndrome [61]. En cuanto al trastorno afectivo bipolar de todos los fármacos disponibles, el carbonato de litio es del que se tiene más experiencia. Aunque el litio es generalmente efectivo para el tratamiento de la manía en pacientes con enfermedades neurológicas, los datos disponibles en pacientes bipolares con EM son escasos, contradictorios y anecdóticos. No existe ningún ensayo clínico controlado en pacientes con EM. Mejor tolerados, e igualmente efectivos, pueden ser el valproato sódico o la carbamacepina, aunque la evidencia con estos fármacos tampoco se ha controlado. Los nuevos antiepilépticos, como la gabapentina, la lamotrigina y el topiramato, también han demostrado eficacia como estabilizadores de estos trastornos, pero su uso en pacientes bipolares con EM necesita aclaración [15].

Como en los otros casos, no existe ningún estudio riguroso acerca del tratamiento de la psicosis en la EM. Al igual que con los trastornos bipolares, el tratamiento de las psicosis puede entrañar ciertos problemas, ya que parece que estos pacientes son especialmente sensibles a los efectos secundarios de la medicación neuroléptica. Así, la movilidad y el equilibrio pueden empeorar si aparecen efectos extrapiramidales; los efectos anticolinérgicos pueden agravar las dificultades esfinterianas y visuales; y la sequedad de boca puede dificultar la disartria. Por estas razones, se aconseja el uso de pequeñas dosis de neurolépticos; por ejemplo, no más de 2 a 4 mg de haloperidol por día. Es muy probable que los nuevos antipsicóticos, como la risperidona o la olanzapina, pueden también ser útiles [15].

BIBLIOGRAFÍA

1. Charcot JM. Lectures on the diseases of the Nervous System delivered at La Salpêtrière. London: New Sydenham Society; 1877. p. 194-5.
2. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 861-5.
3. Ron MA, Logsdail SJ. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychol Med* 1989; 19: 887-95.
4. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 94-7.
5. McIntosh-Michaelis SA, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, Spackman AJ. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol* 1991; 30: 333-48.
6. Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic-progressive in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625-31.
7. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch Neurol* 1993; 50: 658-62.
8. Fischer JS, Foley FW, Aikens JE, et al. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J Neurol Rehab* 1994; 8: 154-64.
9. Rao SM. Aspectos neuropsicológicos de la esclerosis múltiple. In Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW, eds. *Esclerosis Múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. Madrid: Edimsa; 2000; p. 357-63.
10. Hodges JR. Valoración cognitiva. Barcelona: Prous Science; 1996.
11. Rao SM, St Aubin-Faubert P, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Psychol* 1989; 11: 471-7.
12. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martínez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 281-5.
13. Ormerod IEC, Miller DH, McDonald WI, Du Boulay EPGA, Rudge P, Kendall BE, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions: a quantitative study. *Brain* 1987; 110: 1579-616.
14. Grafman J, Rao SM, Litvan I. Disorders of memory. In Rao SM, ed. *Neurobehavioural Aspects of Multiple Sclerosis*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 102-7.
15. Feinstein A. *The Clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
16. Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 249-54.
17. Goldstein FC, McKendall RR, Haut MC. Gist recall in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1060-4.
18. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis: the role of the frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15-26.
19. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 622-19.
20. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
21. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986; 109: 585-97.
22. Skegg K. Multiple sclerosis presenting as a pure psychiatric disorder. *Psychol Med* 1993; 23: 909-14.
23. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol* 2000; 6: 160-7.
24. Sadovnik AD, Eisen RN, Ebers GC, et al. Causes of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1993; 41: 1193-6.
25. Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Kischka U, Kuhn J, Schwartz A, et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 66-72.
26. Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, Smith CR, Perlman KR, Caruso LS, et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 238-44.
27. Rabins PV. Euphoria in multiple sclerosis. In Rao SM, ed. *Neurobehavioural Aspects of Multiple Sclerosis*. New York: Oxford University Press; 1990. p. 180-5.
28. J Serra-Mestres. Demencia en los trastornos desmielinizantes. En Al-

- berca R, López-Pousa S, eds. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Panamericana; 1998; p. 701-10.
29. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Mood disorder and multiple sclerosis. Arch Neurol 1987; 44: 376-8.
 30. Minden SL, Orav J, Schildkraut JJ. Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. Neurology 1988; 38: 1631-4.
 31. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, et al. Magnetic Resonance Imaging and mood disorders. Localisation of white matter and other subcortical abnormalities. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 747-55.
 32. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders. Review of structural neuroimaging studies. Biol Psychiatry 1997; 41: 86-106.
 33. Feinstein A, Du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 1992; 161: 680-5.
 34. Goldstein JM, Tsuang MT, Faraone SV. Gender and schizophrenia: implications for understanding the heterogeneity of the illness. Psych Res 1989; 28: 243-53.
 35. Stevens JR. Schizophrenia and multiple sclerosis. Schizophr Bull 1988; 14: 231-41.
 36. Torrey EF, Taylor EH, Bracha HS, Bowler AE, McNeil TF, Rawlings RR, et al. Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins. Schizophr Bull 1994; 20: 423-32.
 37. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: II. Impact on social functioning. Neurology 1991; 41: 692-6.
 38. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the Mini-Mental State Examination. Arch Neurol 1990; 47: 297-301.
 39. Barroso J, Nieto A, Olivares T, Wollmann T, Hernández MA. Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2000; 30: 985-8.
 40. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. Neurology 1989; 39: 161-6.
 41. Filippi M. Correlatos de los estudios de resonancia magnética nuclear con la disfunción cognitiva observada en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Neurol 2000; 30: 1253-6.
 42. Brooks DJ, Leenders KL, Head G, Marshall J, Legg NJ, Jones T. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 1182-91.
 43. Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, Pantano P, Incoccia C, Bastianello S, et al. SPECT and MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 110-5.
 44. Newton MR, Barrett G, Callanan MM, Towell AD. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. Brain 1989; 112: 1637-60.
 45. Giesser BS, Schroeder MM, LaRocca NG, Kurtzberg D, Ritter W, Vaughan HG, et al. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992; 85: 320-9.
 46. Van Dijk JG, Jennekens-Schinkel A, Caekebeke JF, Zwinderman AH. Are event-related potentials, psychometric testing and response speed: a controlled study. J Neurol Sci 1992; 109: 18-24.
 47. Weinstein A, Schwid SI, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Arch Neurol 1999; 56: 319-24.
 48. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Group. Ann Neurol 2000; 48: 885-92.
 49. Sohlberg M, Mateer C. Introduction to Cognitive Rehabilitation. Theory and Practice. New York: Guildford; 1989.
 50. Management of psychological symptoms in multiple sclerosis. In Clanet M (chairman). The symptoms of multiple sclerosis and their management. Paris: Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop; 1994. p. 2-7.
 51. Smits RCF, Emmen HH, Bertelsmann FW, Kulig BM, Van Loenen AC, Polman CH. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Neurology 1994; 44: 1701-5.
 52. Greene YM, Tariot PN, Wishart H, Cox C, Holt CJ, Scwid S, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 350-6.
 53. Sailer M, Heinze HJ, Schoenfeld MA, Hausser U, Smid HG. Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 28-37.
 54. Larcombe NA, Wilson PH. An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. Br J Psychiatry 1984; 145: 366-71.
 55. Crawford JD, McIvor GP. Group psychotherapy: benefits in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1985; 66: 810-3.
 56. Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smits PM. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1984; 70: 299-306.
 57. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. Am J Psychiatry 1990; 147: 1493-7.
 58. Scott TF, Nussbaum P, McConnell H, Brill P. Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patients using the Carroll Scale. Neurol Res 1995; 17: 421-2.
 59. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathological laughing and weeping with amitriptyline. N Engl J Med 1985; 312: 1480-2.
 60. Udaka F, Yamao S, Nagata H, Nakamura S, Kameyama M. Pathologic laughing and crying treated with levodopa. Arch Neurol 1984; 41: 1095-6.
 61. Nahas Z, Arlinghaus KA, Kotrla KJ, Clearman RR, George MS. Rapid response of emotional incontinence to selective serotonin reuptake inhibitors. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998; 10: 453-5.

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Resumen. Objetivo. Las investigaciones neuropsicológicas de los últimos 20 años han puesto de manifiesto la alta prevalencia de disfunción cognitiva en la esclerosis múltiple (EM), a pesar de lo cual aún existen importantes lagunas. En este artículo revisamos los conocimientos actuales sobre los distintos tipos de trastornos neuropsiquiátricos, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Desarrollo. Presentamos de forma sistematizada los tipos más importantes de alteraciones cognitivas y psiquiátricas de la EM y su fisiopatología. A continuación se revisan los métodos diagnósticos y de seguimiento y evaluación de los mismos. Finalizamos analizando las posibilidades actuales de tratamiento de cada uno de estos trastornos. Conclusiones. Aunque se ha avanzado bastante en el conocimiento de los trastornos neuropsicológicos en la EM aún quedan muchas cuestiones por resolver. De un lado, la falta de una batería neuropsicológica unificada, consensuada y validada, para el estudio de los déficit cognitivos específicos en la EM, que permita la comparación de los resultados. De otro, la ausencia de marcadores biológicos que puedan ayudar al diagnóstico y pronóstico de los mismos. Finalmente, el diseño y ejecución de ensayos clínicos destinados a la búsqueda de fármacos eficaces y específicos para el tratamiento de los trastornos neuroconductuales de la EM. [REV NEUROL 2001; 33: 560-7]

Palabras clave. Esclerosis múltiple. Trastornos cognitivos. Trastornos neuropsiquiátricos. Tratamiento.

PERTURBAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Resumo. Objetivo. As investigações neuropsicológicas dos últimos 20 anos evidenciaram a alta prevalência de disfunção cognitiva na esclerose múltipla, embora existam ainda importantes lacunas. Neste artigo revemos os conhecimentos actuais sobre os distintos tipos de perturbações neuropsiquiátricas, a sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Desenvolvimento. Apresentamos de forma sistematizada os tipos mais importantes de alterações cognitivas e psiquiátricas da esclerose múltipla e sua fisiopatologia. São revistos os métodos de diagnóstico e de seguimento e avaliação dos mesmos. Por fim, analisamos as possibilidades actuais de tratamento de cada uma destas perturbações. Conclusões. Embora tenham sido feitos grandes avanços no conhecimento das perturbações neuropsicológicas da esclerose múltipla, permanecem ainda muitas questões por resolver. Por um lado, a falta de uma bateria neuropsicológica unificada, de consenso e validada para o estudo dos défices cognitivos específicos na esclerose múltipla, que permita a comparação dos resultados e por outro, a ausência de marcadores biológicos que possam ajudar no diagnóstico e prognóstico dos mesmos. Finalmente, o desenho e execução de ensaios clínicos destinados à busca de fármacos eficazes e específicos para o tratamento das perturbações de neurocondução da esclerose múltipla. [REV NEUROL 2001; 33: 560-7]

Palavras chave. Esclerose múltipla. Perturbações cognitivas. Perturbações neuropsiquiátricas. Tratamento.