

TESIS DOCTORAL

*Alteraciones atencionales en Esclerosis Múltiple y su
correlato psicofisiológico en la actividad fase y no fase de las
bandas alfa y gamma*



Esteban Sarrias Arrabal

Tesis doctoral

Sevilla, 2020

Alteraciones atencionales en Esclerosis Múltiple y su correlato psicofisiológico en la actividad fase y no fase de las bandas alfa y gamma

Esteban Sarrias Arrabal

Unidad de Psicofisiología (B508)

Departamento de Psicología Experimental

Universidad de Sevilla

Dr. Manuel Vázquez Marrufo

Departamento de Psicología Experimental

Universidad de Sevilla

Alteraciones atencionales en Esclerosis Múltiple y su correlato psicofisiológico en la actividad fase y no fase de las bandas alfa y gamma.

Tesis doctoral presentada por Esteban Sarrias Arrabal

Director: Dr. Manuel Vázquez Marrufo

Programa de doctorado: Doctorado en Psicología

Línea de investigación: Intervención en Psicología Clínica y Salud

Departamento de Psicología Experimental

Universidad de Sevilla

Sevilla

España

DON MANUEL VÁZQUEZ MARRUFO, DOCTOR EN FISIOLOGÍA Y BIOLOGÍA ANIMAL Y PROFESOR TITULAR DE UNIVERSIDAD DEL DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EXPERIMENTAL DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CERTIFICA:

Que ha dirigido y tutorizado respectivamente la realización del trabajo de investigación titulado: **Alteraciones atencionales en Esclerosis Múltiple y su correlato psicofisiológico en la actividad fase y no fase de las bandas alfa y gamma**, llevado a cabo por Don Esteban Sarrias Arrabal, alumno del doctorado del Departamento de Psicología Experimental de la Universidad de Sevilla, y avala su defensa ante el Tribunal para la obtención del grado en **Doctor en Psicología por la Universidad de Sevilla**.

El presente certificado se expide en Sevilla año 2020 a petición del interesado.

Fdo. Dr. Manuel Vázquez Marrufo

AGRADECIMIENTOS

Hace tiempo escuché una frase, de esas que se te quedan grabadas en algún lugar de la memoria. “En la vida no hay mejor plan que no tener un plan”. Sinceramente nunca había planeado acabar introduciéndome en las tripas de la ciencia realizando un doctorado, pero ahora puedo decir que es uno de los caminos que mayor crecimiento personal y profesional me ha dado. Y eso en parte es gracias a todas las personas que han transitado junto a mí por este trayecto donde tiene cabida todo, desde la ilusión hasta la frustración, pasando por la soledad; pero quisiera centrarme en la felicidad y en la gratitud, que también la hay. Y mucha.

Gracias a todo el personal de consejería, limpieza y mantenimiento de la facultad de Psicología por el trato dado y la simpatía con la que queda mañana me recibían, y cada tarde me despedían. De no ser por ellas, habría perdido posiblemente varias veces las llaves y la cabeza. Gracias también a mi gente de Roma, comenzando por Francesco Di Russo y acabando por Elena, otra sufridora como yo. Sin olvidarme de Marika, Donatella, Valentina, Rinaldo, Fede, Pablo y Alessandra, por el trato recibido durante mi estancia en Italia.

Gracias a mis niños, “Les Alimañas” y a mis 8 niñas por la confianza y el apoyo constante. Son muchos, pero en especial a Jandro, Paloma, José, Juanma y Marta, mi canaria, por animarme y preocuparse por mi salud mental. No puedo dejarme atrás a Marta Domínguez, otra sufridora, por compartir tantas horas de alegrías, frustraciones y otra vez las alegrías que se encuentran en este camino del doctorado.

Gracias a mi gente del Lab B508. A Alberto por su apoyo, confianza y cercanía. A Marta Gómez por sus vinos, por su alegría y ganas de jarana. A Alejandro por sus consejos y por su siempre rápida disponibilidad para ayudarme y tranquilizar mis agobios. Y como no, a Rocío, la científica en potencia, por su energía, sus ánimos y por su compañía en tantas horas de laboratorio. Gracias a Rubén, por llegar y ayudarnos en aquello que nos parecía imposible y sonaba a chino.

Gracias a mi familia sevillana, Fran y Belén, porque sin ellos dos y su ayuda desinteresada y llena de cariño y amor esto habría sido casi imposible de lograr. Gracias, Gracias y mil veces gracias. Me voy quedando sin espacio, pero no puedo dejarme atrás a Eloísa, porque sin su bondad y honestidad, este trabajo habría tardado varios años más en ver la luz. Por más personas como tú, Eloísa.

También a toda mi familia, tíos, tías, primos y primas, pero sobre todo a mis abuelos y abuelas, que aún viven, porque sin el esfuerzo de toda una vida dedicada al campo para salir adelante y darnos un futuro mejor a las siguientes generaciones yo no estaría aquí. Ojalá fueseis eternos.

Gracias a mi padre y mi madre por sostener mi mundo cuando más lo he necesitado, y por la confianza ciega en que todo saldría y saldrá bien. A mi hermana Laura por ser la

fuerza que me empuja a seguir para que puedas estar orgulloso de mí. Y a David, por convertirse en mi hermano y apoyarme en este proceso.

No me puedo olvidar de ti, mi querida Ana, mi Señorita Gil. Contigo la gratitud se queda corta. Gracias por existir, por ser, pero sobre todo por estar. Y es que desde que apareciste en mi vida eres el patio donde mi felicidad juega, inocente y atrevida, sin miedo a ser molestada. Y eso es impagable.

Y, por último, a mi salvador, a la persona que me tendió una mano cuando más oscuro estaba todo. Gracias por tu cercanía, por tu amistad, por tu sana locura, por tu cariño, por tu paciencia, por tu enseñanza, por el apoyo y el ánimo incansable, por tus consejos, conversaciones y experiencia. Gracias por ser como eres, leal y fiel a los que te rodean. No puedo estar más orgulloso de decir y gritar que soy tu Padawan. Eternamente agradecido Manuel Vázquez Marrufo. Ah, y perdón por tantas horas consumidas en audios de Whatsapp.

“La ciencia, muchacho, está hecha de errores, pero de errores útiles de cometer, pues poco a poco, conducen a la verdad”

(Julio Verne)

“De derrota en derrota hasta la victoria final”

(Winston Churchill)

AGRADECIMIENTOS	9
Abreviaturas	13
Abstract	15
1. Introducción	17
1.1. Esclerosis Múltiple	17
1.1.1. Definición de la enfermedad	17
1.1.2. Fisiopatología de la enfermedad	18
1.1.3. Subtipos de la enfermedad.	21
1.1.4. Evaluación EDSS.	25
1.1.5. Descripción del deterioro cognitivo en la EM.	26
1.2. Electroencefalografía (EEG)	34
1.2.1. Breve historia del EEG	34
1.2.2. Bases fisiológicas del EEG	35
1.2.3. Ventajas y desventajas de la EEG	36
1.2.4. Dominio de la frecuencia.	37
1.2.5. El significado de alfa y gamma en la atención	48
1.3. <i>Attention Network Test</i> (ANT)	51
1.3.1. Antecedentes al modelo de tres redes de Posner y Petersen	51
1.3.2. Modelo de tres redes de Posner y Petersen	54
1.3.2.1. Red de alerta	54
1.3.2.2. Red de orientación	58
1.3.2.3. Red ejecutiva	63
1.3.3. Paradigma del ANT	67
1.4. El deterioro atencional en la EM estudiado con el <i>Attention Network Test</i>	72
2. Hipótesis y objetivos	76
3. Materiales y Métodos	77
3.1. Participantes	77
3.2. Evaluación neuropsicológica y psiquiátrica	79
3.3. Tarea cognitiva	79
3.4. Procedimiento EEG	82
3.5. Análisis de fase de la actividad evocada e inducida	84
3.6. Análisis estadístico	85
4. Resultados	87
4.1. Datos conductuales	87
4.2. Evaluación neuropsicológica y del nivel de depresión	87
4.3. Análisis EEG	89
4.3.1. Actividad gamma	89

4.3.2. Alfa bajo (8-10.5 Hz) y alfa alto (10.5-13 Hz)	93
4.4. Análisis de las fases de la actividad evocada e inducida	99
5. Discusión	101
5.1. Datos conductuales	101
5.2. Gamma	102
5.2.1. Intervalo de expectativa o de la clave (banda gamma)	103
5.2.2. Intervalo de respuesta o del estímulo objetivo (banda gamma)	104
5.3. Alfa bajo y alto	106
5.3.1. Intervalo de clave o de expectativa (banda alfa)	106
5.3.2. Intervalo del estímulo objetivo (banda alfa)	108
5.4. Análisis de fases de la actividad evocada e inducida de gamma y alfa	110
5.5. Diferencias grupales	110
5.5.1. Diferencias grupales en la actividad gamma	111
5.5.2. Diferencias grupales en la actividad alfa	113
5.6. Relación entre la actividad gamma y alfa en la atención	115
5.7. Secuencia de procesos cognitivos y correlatos asociados en el paradigma del ANT	117
6. Conclusiones	121
7. Referencias	123
8. Anexos	157
8.1. Anexo 1	157
8.2. Anexo 2	158

Abreviaturas

Ach Acetilcolina

ANT *Attention Network Test*

ANT-I ANT-Interacción

ATV Área tegmental ventral

BDI Beck Depression Inventory

BICAMS *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*

BNB *Short Neuropsychological Battery*

BRB-N *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*

C Congruente

CC Clave central

CCA Corteza Cingulada Anterior

CN Negatividad del Conflicto

CNV Variación Negativa Contingente

COF Campo ocular frontal

CON Controles sanos

CVLT *California Verbal Learning Test*

DA Dopamina

DC Clave doble

dIPFC Corteza Prefrontal Dorsolateral

EDSS Escala de Estado de Discapacidad de Kurtzke

EEG Electroencefalografía

EM Esclerosis Múltiple

EMPP / EMSP Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva / Secundaria Progresiva

EMRP Esclerosis Múltiple Recurrente Progresiva

EMRR Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

ERP Potencial relacionado con el evento

ERS/ ERD Sincronización / Desincronización relacionada con el evento

FFT Transformada Rápida de Fourier

fMRI Imagen por resonancia magnética funcional

HEOG Electrooculograma horizontal

Hz Hertzio

I Incongruente

IFCN Federación Internacional de Neurofisiología Clínica

kOhms Kiloohmios

MACFIMS *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*

ms Milisegundos

MSFC Escala Funcional Compuesta de la Esclerosis Múltiple

μV Microvoltios

LC Locus Coeruleus

LCR Líquido cefalorraquídeo

NA Noradrenalina

NC No clave

OB Banda oligoclonales

PAC Pacientes

PASAT *Paced Auditory Serial Addition*

PET Tomografía por emisión de positrones

RM Resonancia Magnética

RT Tiempos de reacción

SC Clave espacial

SD Desviación estándar

SMDT *Symbol Digit Modality Test*

SNC Sistema Nervioso Central

SPART *Spatial Recall Test*

SRT *Selective Reminding Test*

tDCS Estimulación transcraneal con corriente directa

TMS Estimulación magnética transcraneal

TSE Evolución temporal espectral

VII Variabilidad intraindividual

VEOG Electrooculograma vertical

WLG *Word List Generation*

Abstract

Nowadays it is still unknown some of the anatomical and functional basis of cognitive impairment in multiple sclerosis (MS). In particular, there is scarce knowledge about links between attentional deficits in MS and diverse frequency bands.

The present study analyzes phase and non-phase alpha and gamma modulations in 26 remitting-relapsing multiple sclerosis patients during their participation in the attention network test (ANT) and compared with twenty-six healthy controls (HC) matched in sociodemographic variables.

Behavioral results showed that MS group exhibited a general slowing suggesting impairment in alerting and orienting networks as has been previously described by other studies. Time-frequency analysis of EEG revealed that gamma band was related to the spatial translation of the attentional focus, whereas alpha band seems related to the expectancy mechanisms and cognitive processing of the target. Moreover, phase and non-phase modulations differed in their psychophysiological roles and were affected differently between MS and HC groups. Summing up, non-phase modulations can unveil hidden cognitive mechanisms for the phase analysis and complete our knowledge of the cognitive impairment neural basis in multiple sclerosis pathology.

1. Introducción

1.1. Esclerosis Múltiple

1.1.1. Definición de la enfermedad

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica de carácter desmielinizante e inflamatoria, cuya etiología sigue siendo desconocida (Calabresi, 2016), y que fue descubierta por Charcot en 1868 (Charcot, 1977). Según Kremenutzky (2000) se trata de la enfermedad neurológica crónica más frecuente en los países más industrializados y con mayores niveles de desarrollo, afectando a la vida personal, familiar, social y laboral (Moral-Torres et al., 2020). En España su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, pasando en algunas regiones del país como Málaga, de 53 afectados por cada 100.000 habitantes en 1994 (Fernández, Luque, San Román y Dean, 1994) a 125 casos por cada 100.000 habitantes en el 2008 (Fernández et al., 2012). Por otro lado, la incidencia de nuevos casos cada año también ha aumentado ligeramente de 5,3 a 5,8 en algunas zonas de España como en la región de Murcia (Carreón-Guarnizo et al., 2016).

Sin embargo, no es únicamente su constante incremento de afectados lo que la convierte actualmente en una de las enfermedades con mayor relevancia en la investigación, sino también su alta comorbilidad con otras enfermedades tanto médicas como psiquiátricas (Marrie, 2017). Esta alta comorbilidad puede influir de distintas formas: retrasando el diagnóstico, acelerando la discapacidad o aumentando la mortalidad (Marrie et al., 2015; Marck, Neate, Taylor, Weiland y Jelinek, 2016; Thormam, Sørensen, Koch-Henriksen, Laursen y Magyari, 2017). Además, tal es la magnitud del impacto social que la EM tiene en la sociedad, que Moral-Torres et al. (2020) han diseñado un plan nacional para satisfacer todas las necesidades y demandas de la población con EM (pacientes, familiares, sistema de salud...) valorado en 148 millones de euros. Los autores defienden que realizar este gasto económico, por parte del gobierno español, en las áreas y necesidades precisas evitaría un incremento del gasto por una mala distribución y aplicación del presupuesto dirigido al sistema nacional de salud español.

Por otro lado, el comienzo de la enfermedad se sitúa entre los 20 y los 40 años, siendo más frecuente en mujeres (Tarlinton et al., 2019). La edad media de inicio de la enfermedad en España está en los 31 años (Carreón-Guarnizo et al., 2016). El curso de la enfermedad es variable, comenzando por episodios sintomáticos que pueden causar discapacidad neurológica reversible alrededor de la tercera o cuarta década de vida, y tras

años de evolución esta discapacidad neurológica se torna irreversible (Trapp y Nave, 2008). La enfermedad cursa en el 40–70 % de los casos con déficits cognitivos variados (Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Calabresi, 2016; Fabian, Krieger y Lublin, 2016; Weber et al., 2019). Esta heterogeneidad de los síntomas cognitivos provoca que en la clínica podamos encontrarnos perfiles neuropsicológicos diversos. No obstante, los dominios cognitivos más frecuentemente afectados son la atención, la velocidad de procesamiento y la memoria (Paul, Beatty, Schneider, Blanco y Hames, 1998; Prakash, Snook, Lewis, Motl y Kramer, 2008; Benedict & Zivadinov, 2011; Widiner, 2013).

1.1.2. Fisiopatología de la enfermedad

Cuando Charcot describió la enfermedad la llamó “esclerosis en placas” haciendo referencia a las placas desmielinizantes que observó en el cerebro de algunos de sus pacientes a los que les realizó autopsias. Estas placas son el resultado de la cicatrización de las lesiones producidas por una respuesta autoinmune anómala del organismo. Esta respuesta autoinmune se produce como reacción a una rotura de la barrera hematoencefálica, y tiene a la mielina como su principal objetivo, originando una inflamación. Sin embargo, se desconoce por qué la mielina es la principal afectada por la respuesta autoinmune y cuál es el mecanismo por el que se produce esta alteración (Raine, 1994; Frohman, Racke y Raine, 2006). Estas placas se distribuyen por todo el sistema nervioso central (SNC), principalmente en zona periventriculares, tronco del encéfalo, nervio óptico, cerebelo y médula espinal (Trapp et al., 1998). Por último, los responsables últimos de la formación de las placas desmielinizantes son los macrófagos, la microglía, las células T y B, y los astrocitos, que se infiltran localmente en el lugar donde se ha producido la rotura de la barrera hematoencefálica (Brück, Lucchinetti y Lassman, 2002; Hussman et al., 2016).

A pesar de que se desconoce la causa de la EM, en las últimas décadas se ha acumulado un mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad. Una de las alteraciones características de la EM es la inflamación que precede a la desmielinización de la sustancia blanca y de la sustancia gris. Además, en los últimos años también se ha ido acumulando evidencia científica acerca de la independencia de la neurodegeneración, otra de las alteraciones características de la EM, con respecto a la inflamación (Trapp y Nave,

2008; Hussman et al., 2016); destacándose que son dos procesos patológicos que no tienen una relación directamente proporcional.

Por otro lado, los estudios apuntan a las células T y B como las principales responsables de la inflamación (Crawford et al., 2004; Frohman et al., 2006). Respecto a la localización de la inflamación, Bevan et al. (2018) señalaron que también puede observarse inflamación de las meninges en etapas tempranas. Además, otros estudios han asociado la inflamación meníngea con mayor pérdida neuronal en médula espinal, cerebelo y cerebro basal (Serafini, Rosicarelli, Magliozzi, Stigliano y Aloisi, 2004; Androdias et al., 2010; Howell et al., 2015).

No obstante, la alteración más característica de la EM es la desmielinización, principalmente de la sustancia blanca, en la que puede darse una preservación parcial de los axones. La desmielinización afecta a la velocidad de transmisión de los impulsos nerviosos, enlenteciendo la comunicación entre neuronas dentro de una misma red, y entre redes neuronales, facilitado el desarrollo de múltiples déficits cognitivos (Cambier, Masson y Dehen, 2000). Hay estudios que han confirmado la existencia de desmielinización cortical, incluso desde etapas tempranas de la enfermedad (Peterson, Bö, Mörk, Chang y Trapp, 2001; Geurts y Barkhof, 2008; Klaver, De Vries, Schenk y Geurts, 2013); en algunos pacientes puede apreciarse antes que las placas desmielinizantes de la sustancia blanca (Popescu y Lucchinetti, 2012).

Además, se ha sugerido que la intensidad de la desmielinización cortical puede ser un predictor de discapacidad futura del paciente (Elliott et al., 2019) e indicador del deterioro cognitivo presente (Popescu & Lucchinetti, 2012; Klaver, De Vries, Schenk y Geurts, 2013). También se ha observado desmielinización en la sustancia gris del cerebelo, hipocampo, tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, amígdala, claustrum y sustancia negra, especialmente en la fase progresiva de la enfermedad (Vercellino et al., 2009; McKeithan et al., 2019; Ighani et al., 2020). En cuanto a las lesiones corticales desmielinizantes, Peterson et al. (2001) describieron tres tipos en la EM: lesiones contiguas a la sustancia blanca, lesiones pequeñas perivasculares localizadas en la corteza y lesiones que ocupan las cuatro primeras capas de la corteza. Otra clasificación más tardía fue la de Popescu y Lucchinetti (2012), que hablaban de lesiones subpiales, intracorticales y leucocorticales. Por último, Bevan et al. (2018) sugirieron que las lesiones subpiales son más frecuentes en aquellos pacientes que tienen un progreso rápido de la enfermedad.

Respecto a la neurodegeneración, [Eshaghi et al. \(2018\)](#) postularon que la pérdida neuronal comienza principalmente en corteza cingulada medial, tronco del encéfalo y el tálamo. También encontraron pérdida neuronal en cerebelo, putamen y caudado, desde el primer brote. Además, la velocidad e intensidad de la atrofia neuronal correlaciona negativamente con la duración de la enfermedad, y positivamente con la gravedad de la discapacidad neurológica. [Vercellino et al. \(2009\)](#) observaron neurodegeneración tanto en la sustancia gris profunda desmielinizada como en la que no había sufrido aún desmielinización. Estos autores señalaron que, en el tronco del encéfalo, en la sustancia gris profunda, la neurodegeneración y la desmielinización son alteraciones comunes, mientras que los niveles de inflamación son intermedios con respecto a la inflamación que se produce en la sustancia blanca y en zonas corticales. Por otro lado, los autores sugieren que la alteración en el mecanismo de recaptación del glutamato también puede contribuir a estas diferencias. Por último, [Eijlers et al. \(2019\)](#) sugirieron que la pérdida neuronal y el declive cognitivo avanzan en paralelo durante la enfermedad.

En los últimos años, hay autores que han destacado la necesidad de comprender cuáles son los mecanismos celulares que se esconden tras la desmielinización y neurodegeneración neuronal y axonal. Esto ha provocado que se haya puesto el foco de atención sobre la microglía, presente en las lesiones focales de fases tempranas y en fases más tardías con lesiones más difusas, y en la mitocondria ([Kutzelnigg y Lassman, 2014](#); [Haider, 2015](#); [Stys y Tsutsui, 2020](#)). Hasta el momento la interpretación sobre la microglía es la siguiente: a mayor presencia de microglía, mayor afectación de la región donde se encuentre. En esta línea, [Peterson et al. \(2001\)](#) observaron menor actividad microglial y de macrófagos y linfocitos en la sustancia gris de la corteza en comparación con la sustancia blanca. Otro de los índices para valorar la gravedad de la lesión es la coexistencia de microglía y macrófagos. [Popescu y Lucchinetti \(2012\)](#) informaron de la presencia de microglía, pero no de macrófagos en las lesiones corticales en comparación con la sustancia blanca. Estos dos estudios independientes sugieren que la coexistencia de microglía y macrófagos es una señal de gravedad, por lo que las lesiones en la sustancia blanca parecen ser más graves que las que se producen en la corteza.

Con respecto a la mitocondria, la hipótesis predominante sugiere que un déficit mitocondrial puede causar un desequilibrio entre las demandas energéticas de la neurona donde se está produciendo la desmielinización, para poder transmitir el impulso nervioso, y la energía proporcionada por la mitocondria. Este desequilibrio facilitaría y aceleraría

la desmielinización y la muerte neuronal posterior (Dutta et al., 2006; Haider, 2015; Campbell y Mahad, 2018). A esta hipótesis se la conoce como la “hipoxia virtual” (Trapp y Stys, 2009). Por último, Albanese et al. (2016) señalaron que los niveles elevados de lactato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) están relacionados con la disfunción mitocondrial y la neurodegeneración.

Antes de acabar con este apartado, hay que señalar que en los últimos años se ha descubierto que existe una comunicación activa entre el axón y la mielina formada por los oligodendrocitos. Estas células pueden aportar apoyo metabólico y/o cambiar la estructura y propiedad de la mielina para modular la propagación del potencial de acción (Micu, Plemel, Caprariello, Nave y Stys, 2018). Esta nueva comunicación puede tener implicaciones relevantes en enfermedades neurodegenerativas, pudiendo considerarse esta relación axón-mielina como una posible diana terapéutica (Stys y Tsutsui, 2020). Por último, se ha debatido mucho sobre la categorización de la EM, si se trata de una enfermedad primaria (origen en el cerebro) o secundaria (origen fuera del cerebro); según Stys y Tsutsui (2020) las evidencias parecen apoyar la hipótesis que sugiere que la EM se trata de una enfermedad neurodegenerativa primaria.

1.1.3. Subtipos de la enfermedad.

La EM es una enfermedad que puede presentar diferentes formas clínicas en función del número de recaídas y grado de progresión (Poser, 1986; McDonald et al., 2001). Antes de entrar a describir los diferentes tipos de EM, definiremos qué se considera un brote y una remisión. El brote es la manifestación clínica de síntomas neurológicos transitorios (alteración de la sensibilidad, parestesias, alteraciones motoras, disartrias, diplopía, vértigo o alteraciones visuales, entre otros), siendo su duración superior a las 24 horas. Las consecuencias del brote pueden ser reversibles o irreversibles. Por otro lado, el criterio de remisión se cumple cuando ha transcurrido un mes desde la mejoría de los síntomas o su desaparición total (Poser et al., 1983; De Andrés, 2003).

Centrándonos en la clasificación, la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) es el subtipo más frecuente, un 85-90 % de los casos totales de EM (Kremenchtzy, 2000; Compston y Coles, 2008). Además de ser la de mayor prevalencia en la población, su curso evolutivo es diferente al que cabría esperar de una enfermedad neurodegenerativa, ya que su progresión es fluctuante y escalonada. Sin embargo, la EMRR puede

evolucionar a un estado de deterioro progresivo; en ese caso, el diagnóstico pasa a ser el de Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP). También puede ocurrir que existan pacientes cuyo inicio de la enfermedad no se caracterice por una sucesión de brotes y remisiones como ocurre en la EMRR. Este grupo de pacientes se englobarían en el diagnóstico de Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP), que se caracteriza por un deterioro progresivo desde el inicio, sin un primer brote claramente definido. Por último, se ha descrito otros tipos de EM como la Esclerosis Múltiple Recurrente Progresiva (EMRP) que se caracteriza por un curso progresivo de empeoramiento sin remisión y con superposición de brotes sintomáticos; y la EM benigna en la que la persona sufre un brote neurológico, sin episodios posteriores, y que en general tras 10 o 15 años de enfermedad las limitaciones y discapacidades acumuladas son mínimas (Villoslada, 2010; Calabresi, 2016; Fabian, Krieger y Lublin, 2016).

Con respecto a la evolución de la enfermedad su impredecibilidad hace difícil establecer un pronóstico claro de cómo evolucionará. Sin embargo, sí se conocen algunas variables que parecen estar asociadas a un buen pronóstico: ser mujer, inicio temprano, síntomas visuales y sensoriales desde el comienzo, espacio temporal significativo entre brotes, pocos brotes en los dos primeros años de la enfermedad y escasa progresión de la enfermedad en las primeras etapas. Al mismo tiempo, lo contrario a las variables anteriores se asocia a mal pronóstico (Weinshenker et al., 1989, Hawkins y McDonell, 1999, Ramsaransing, Maurits, Zwanikken y De Keyser, 2001; Fernández-Fernández, 2002; Kantarci y Weinshenker, 2005).

En cuanto al pronóstico, Bevan et al. (2018) propusieron que, para detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de tener una evolución de la enfermedad más incapacitante, es necesario combinar técnicas biológicas y radiológicas en etapas tempranas. Más concretamente, sugirieron que con la combinación de biomarcadores de inflamación intratecal y de neurodegeneración, junto con los métodos de imágenes más sensibles, es posible predecir a los recién diagnosticados con EM que presentan mayor riesgo de patología cortical temprana y discapacidad cognitiva y motora asociada, y por lo tanto más necesitados de una inmunoterapia agresiva para obtener el mejor resultado a largo plazo (Bevan et al., 2018).

En cuanto al diagnóstico de la EM es necesario realizar pruebas de neuroimagen con el fin de detectar signos neurológicos que prueben la ocurrencia de brotes. En la última actualización, Thompson et al. (2017) revisaron los criterios de McDonald 2017 (tabla 1

y 2), observándose un acercamiento a la propuesta de Poser en 1983 por la simplificación de las evidencias necesarias para realizar el diagnóstico.

Tabla 1. Criterios McDonald 2017 para el diagnóstico de EM en pacientes que comienzan con un brote (extraído y modificado de Thompson et al., 2017).

Brotos	Lesiones con evidencias clínicas	Información adicional para el diagnóstico
2 o más brotes	Dos lesiones	Ninguna
2 o más brotes	Una lesión y evidencia histórica de un brote previo con lesión en otra localización	Ninguna
2 o más brotes	Una lesión	Diseminación en el espacio demostrada por MRI o por brote previo con lesión en una región anatómica distinta
1 brote	Dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por un brote adicional previo, por MRI o por bandas oligoclonales específicas en el LCR
1 brote	Una lesión	Diseminación en el espacio y tiempo por los mismos procedimientos anteriores.

MRI: Imagen por resonancia magnética; LCR: Líquido cefalorraquídeo

Tabla 2. Criterios McDonald 2017 para el diagnóstico de EM en pacientes que no comienzan con un brote (extraído y modificado de Thompson et al., 2017).

Esclerosis progresiva primaria
Un año de discapacidad progresiva, determinada de forma retrospectiva o prospectivamente, independientemente de la presencia de recaídas
Más...
Una o más lesiones hiperintensas (T2) en una o más regiones cerebrales: cortical o juxtacortical (sustancia blanca adyacente a la corteza), periventricular o infratentorial (tronco del encéfalo, pedúnculos o cerebelo).
Dos o más lesiones hipertensas (T2) en la médula espinal
Presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo

La propuesta de Poser presenta varios problemas. El primero es que no permite un diagnóstico más precoz de la enfermedad, ya que no tiene en cuenta la posibilidad de obtener evidencias neurológicas que prueben la existencia de la enfermedad antes de que aparezca el primer brote clínico (Poser y Brinar, 2004; Fernández-Fernández, Fernández y Guerrero, 2005). Otro problema es la exigencia de dos brotes espaciados en el tiempo para el diagnóstico de la EM, ya que subtipos como la EMPP no presentan brotes claros por lo que estos pacientes pasarían inadvertidos en la propuesta de Poser. Estos problemas parecen resolverse con los nuevos criterios McDonald 2017 para el diagnóstico de la EM (tabla 1 y 2) (Thompson et al., 2017).

1.1.4. Evaluación EDSS.

Una vez realizado el diagnóstico de la EM hay que determinar el grado de discapacidad neurológica que tiene el paciente. La herramienta clínica más usada para evaluar la discapacidad neurológica en la EM es la Escala de Estado de Discapacidad de Kurtzke (EDSS, por sus siglas en inglés). Esta escala valora en 8 subescalas diferentes la función motora, sensorial, cerebelosa, tronco encefálica, visual, cognitiva, esfinteriana y una última escala donde se engloban otras funciones. El rango de la puntuación que puede obtener el paciente es de 0 a 10 puntos. La disfunción mínima se sitúa entre la puntuación 0 y 3, se considera que hay disfunción moderada o grave en algún sistema funcional cuando la puntuación se sitúa entre 3 y 5 puntos, existiendo déficits en la deambulación cuando se alcanza el rango entre los 5 y 9,5 puntos.

Una de las ventajas de la EDSS es que permite una valoración tanto ordinal como cuantitativa de los distintos sistemas funcionales evaluados. Otra de sus utilidades es que permite seguir la evaluación del paciente a lo largo de la enfermedad, sin necesidad de usar otro instrumento clínico, ya que la realización de la escala no se ve influida por las aplicaciones previas. Por otro lado, existe un consenso en considerar que el paciente ha pasado a la fase progresiva de la enfermedad cuando alcanza los 6 puntos en la EDSS (Kurtzke, 1983; Hobart, Freeman y Thompson, 2000; Izquierdo y Ruíz-Peña, 2003).

No obstante, hay estudios que señalan baja o nula correlación con el deterioro cognitivo, desaconsejando su uso para predecir el progreso del deterioro cognitivo (Rao et al., 1987; Arnett et al., 1997; De Sonneville et al., 2002; Denney, Sworowski y Lynch, 2005). Estos estudios sugieren que la causa de esta baja o nula correlación se debe a que la EDSS solo

dedica una escala a la valoración de la función cognitiva. Focalizándonos en el funcionamiento atencional, los estudios que realizaron análisis de correlaciones no obtuvieron relaciones significativas entre la puntuación obtenida en la EDSS y el funcionamiento de las redes atencionales (Urbanek et al., 2010; Vázquez-Marrufo et al., 2014). Sin embargo, Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi (2001) en un estudio longitudinal sí encontraron correlaciones entre la EDSS y el deterioro cognitivo. La razón posiblemente radique en que, con el paso de la enfermedad, la sintomatología cognitiva sea más intensa debido a un mayor daño neurológico, y los mecanismos de compensación y reserva cognitiva no sean eficaces.

Hay que señalar que, debido al fuerte componente motor de la EDSS en detrimento de otras funciones, se pierde otro tipo de información que podría ser útil para obtener una evaluación más precisa del estado en el que se encuentra el paciente. Por este motivo, se han desarrollado otras herramientas como la Escala Funcional Compuesta de la Esclerosis Múltiple (MSFC, por sus siglas en inglés) cuya creación fue demandada por la Sociedad Americana de EM en 1984 y elaborada por la *National MS Society's Clinical Outcomes Assessment Task Force* (Fischer, Rudick, Cutter y Reingold, 1999). Por último, para complementar la evaluación y paliar la escasa representatividad de la función cognitiva en la EDSS, se aplican pruebas de evaluación neuropsicológica que veremos en el próximo apartado.

1.1.5. Descripción del deterioro cognitivo en la EM.

Uno de los mayores retos es entender cómo impacta la EM sobre las funciones cognitivas. En los últimos años se ha aumentado el conocimiento sobre los déficits cognitivos en EM, facilitando un mejor diagnóstico de estos. Sin embargo, hoy en día las alteraciones cognitivas siguen siendo infradiagnosticadas en EM. Otro de los problemas que nos encontramos es que no hay acuerdo sobre cuál es el mejor instrumento neuropsicológico para la evaluación cognitiva de pacientes con EM (Oreja-Guevara et al., 2019).

El instrumento más usado es el *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N) (Rao, 1990) que incluye el *Selective Reminding Test* (SRT), *Spatial Recall Test* (SPART), *Symbol Digit Modality Test* (SMDT) y el *Paced Auditory Serial Addition* (PASAT) y el *Word List Generation* (WLG). Según Nocentini et al. (2006), el SMDT es la prueba más indicada para detectar alteraciones cognitivas en EM y monitorizar el

progreso del deterioro cognitivo a lo largo de la enfermedad. Respecto a la BRB-N cabe destacar que se modificaron algunas pruebas para evitar la interferencia de los déficits sensoriales (Rao, Leo, Haughton, Aubin-Faubert y Bernardin, 1989). Además, se desarrollaron varias versiones para poder ser aplicada de forma longitudinal y así evitar el efecto aprendizaje (Boringa et al., 2001). Respecto al criterio a seguir para considerar la presencia de deterioro cognitivo en EM, Sepulcre et al. (2006) establecieron valores normativos, para población española, comparando el rendimiento entre pacientes EM y controles sanos. Estos mismos autores observaron que el lenguaje o las diferencias culturales no influyen en el rendimiento de la prueba, mientras que la edad y el nivel educativo sí. Por último, los pacientes con sintomatología depresiva fueron excluidos del estudio, por lo que aconsejan no aplicar la BRB-N si el paciente muestra claros síntomas depresivos (Sepulcre et al., 2006).

Hay otras baterías neuropsicológicas como la *Brief Neuropsychological Battery* (BNB) que evalúa la fluencia verbal, la memoria episódica verbal e incluye el PASAT y el SMDT (Duque et al., 2012), baremada por edad y nivel educativo (Duque, Oltra-Cucarella, Fernández y Sepulcre, 2017). Otras baterías son el *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS* (MACFIMS) (Benedict et al., 2002) o el *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS) (Langdon et al., 2012). En cuanto a test o pruebas específicas, Prakash et al. (2008) concluyeron que la técnica de *Stroop* y pruebas de fluidez verbal son las más sensibles para evaluar el funcionamiento cognitivo en EM. En una revisión posterior, Koutsouraki, Kalatha, Grosi, Koukoulidis y Michmizos (2019) señalaron al *California Verbal Learning Test* (CVLT) y al *Brief Visuospatial Memory Test* como instrumentos sensibles para la evaluación cognitiva en pacientes con EM.

Otra forma de evaluar el rendimiento cognitivo es mediante el uso de test computarizados, que consisten en la aplicación de pruebas o tareas a través de un ordenador. Los test computarizados presentan varias ventajas: permiten ajustar fácilmente todos los parámetros de una tarea (instrucciones, presentación de ítems, registro de respuestas, corrección de las respuestas, etc...); grabación y almacenamiento de los datos; y una mayor libertad y facilidad para diseñar tareas adaptadas a las necesidades individuales del paciente (Wojcik et al., 2019).

Por otro lado, la posible discrepancia entre las baterías neuropsicológicas y los test computarizados se debe a la diferencia en la capacidad para obtener una buena resolución temporal; es decir, mientras que la unidad de medida temporal de las baterías

neuropsicológicas son los segundos y minutos, la tarea computarizada mide en milisegundos, aproximándose más a la dinámica real de los procesos cognitivos. Gracias a esta ventaja de las tareas computarizadas, junto a las técnicas psicofisiológicas es posible obtener una medida más exacta de la dinámica temporal de la actividad cerebral, y por lo tanto de los procesos cognitivos. El *Attention Network Test* (ANT), aplicado en este trabajo, es un ejemplo de test computarizado.

En cuanto a la correlación entre medidas neuropsicológicas obtenidas con baterías y la eficiencia de las redes atencionales evaluada con el ANT, [Urbanek et al. \(2010\)](#) no encontraron relación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la batería de neuropsicología aplicada (BRB-N) y la eficiencia de las redes atencionales. Aplicando la misma prueba (BRB-N), [Crivelli et al. \(2012\)](#) solo observaron, basándose en las puntuaciones normativas ([Sepulcre et al., 2006](#)), alteración cognitiva en el 20% de su muestra, mientras que el rendimiento en el ANT arrojó alteraciones significativas en las redes atencionales en todos los pacientes con EM de la muestra. Uno de los problemas de los test y baterías neuropsicológicas es que en algunas situaciones no son sensibles, generando falsos negativos. De ahí, la importancia de tareas como el ANT que pueden ser más útiles para señalar o reflejar alteraciones cognitivas, en este caso atencionales, antes de que sean detectadas por otros métodos más tradicionales (no computarizados).

La importancia de obtener una medida de las alteraciones cognitivas en la EM radica en que éstas pueden causar un mayor grado de discapacidad que los síntomas físicos ([Chiaravalloti y De Luca, 2008](#); [Prakash et al., 2008](#)), afectando a la calidad de vida ([Lode et al., 2010](#)) y al rendimiento diario del paciente ([Kobelt, Eriksson, Phillips y Berg, 2017](#); [Oreja-Guevara, Kobelt, Berg, Capsa y Eriksson, 2017](#)). No existe un patrón definido de alteraciones cognitivas en la EM. Si bien es cierto que los déficits más frecuentes se observan en memoria, velocidad de procesamiento y atención ([Hämäläinen y Rosti-Otajärvi, 2016](#); [Biscecco et al., 2018](#); [Oreja-Guevara et al., 2019](#)), también se han observado alteraciones en las funciones ejecutivas ([Izquierdo y Ruiz-Peña, 2003](#); [Prakash et al., 2008](#); [Arnett y Strober, 2011](#); [Koini et al., 2016](#)), en memoria de trabajo ([Lengenfelder et al., 2006](#); [Leavitt, Lengenfelder, Moore, Chiaravalloti y DeLuca, 2011](#)), en funciones visuoespaciales ([Vleugels et al., 2000](#); [Poole et al., 2010](#); [Arnett y Strober, 2011](#)), en la fluidez verbal ([Prakash et al., 2008](#); [Arnett y Strober, 2011](#); [Hämäläinen y Rosti-Otajärvi, 2016](#); [Ntoskou et al., 2018](#)) y en menor medida en otros dominios del lenguaje ([Renauld et al., 2016](#); [Ntoskou et al., 2018](#)); incluso la cognición social y moral

también pueden estar alteradas (Green, 2015; Cotter et al., 2016; Realmuto et al., 2019), afectando a las relaciones interpersonales (Chalah y Ayache, 2017; Dulau et al., 2017).

Por otro lado, la progresión de los déficits cognitivos es variada y heterogénea, dependiendo en gran medida del perfil de lesiones neuroanatómicas del paciente, tanto en el número de lesiones como en sus localizaciones (Lazeron et al., 2005; Hämäläinen y Rosti-Otajärvi, 2016). Los déficits cognitivos pueden surgir tanto en el inicio de la enfermedad como en las últimas etapas de esta (Feinstein, 2015; D'Amico, Patti, Leone, Lo Fermo y Zappia, 2016). La gravedad de las alteraciones cognitivas depende de la fase en la que se encuentre la enfermedad. El inicio de las alteraciones suele ser gradual pudiendo pasar inadvertido para la evaluación neuropsicológica en las primeras fases de la enfermedad (Achiron y Barack, 2003; McNicholas et al., 2018), siendo estas alteraciones más severas en etapas posteriores (Planche, Gibelin, Cregut, Pereira y Clavelou, 2016). Dado que la remisión de los déficits cognitivos es poco común salvo que estén relacionados puntualmente con los brotes, se ha planteado que los déficits cognitivos, especialmente los que aparecen en las fases iniciales, pueden ser útiles para monitorizar el progreso de la enfermedad (Sartori y Edan, 2006).

Por otro lado, las alteraciones cognitivas se han asociado a lesiones de la sustancia gris y blanca (De Stefano et al., 2014; Rocca et al., 2015; Hämäläinen y Rosti-Otajärvi, 2016), especialmente del tálamo en las etapas iniciales (Rocca et al., 2016). En las fases más tardías la desmielinización es generalizada provocando la desconexión cortico-cortical y cortico-subcortical, dando lugar a la afectación de la mayoría de las funciones cognitivas (Calabrese y Penner, 2007; Grzegorski y Losi, 2017). Rocca et al. (2015) sugieren que los mecanismos de reorganización neuronal en las primeras etapas pueden compensar los déficits cognitivos, mientras que este mismo proceso en etapas posteriores pueden contribuir a aumentar el déficit. Por último, la reserva cognitiva se ha considerado un factor importante que influye en el desarrollo con mayor o menor severidad de los déficits cognitivos (Sumowski, 2015; Della Corte et al., 2018). En este sentido hay estudios que han sugerido que la reserva cognitiva puede frenar el desarrollo de alteraciones cognitivas, incluso en pacientes con una reducción significativa del volumen cerebral (Pinter et al., 2014; Sumowski, 2018).

Respecto a variables no neurológicas, Miller, Morel, Redlicka, Miller y Saluk (2018) proponen que aspectos como la calidad de vida, la edad, el abuso de sustancias, los problemas emocionales, la fatiga y las disfunciones metabólicas pueden influir en el

deterioro cognitivo. En cuanto a la edad, se ha observado que, a mayor edad del paciente, mayor deterioro cognitivo general (Prakash et al., 2008; Brochet y Ruet, 2019). Otra variable moderadora puede ser los años de duración de la enfermedad, en este sentido hay estudios que no han observado correlaciones significativas entre el rendimiento cognitivo y la duración de la enfermedad (Beatty et al., 1988; Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt, 1991a; Rao et al., 1991b; Gaudino Chiaravalloti, DeLuca y Diamond, 2001). Sin embargo, estudios posteriores han encontrado que la duración de la enfermedad influye sobre algunos dominios cognitivos específicos (Prakash et al., 2008; Brochet y Ruet, 2019). En el caso particular de las redes atencionales, objeto de estudio de este trabajo, Urbanek et al. (2010) encontraron que el rendimiento asociado a la red ejecutiva correlaciona negativamente con la duración de la enfermedad. Aquellos pacientes que rindieron mejor en la red ejecutiva presentaban menos años de enfermedad.

Las investigaciones sobre influencia de las alteraciones emocionales sobre el rendimiento cognitivo se han centrado principalmente en los síntomas depresivos, ya que son los más frecuentes en la EM (Chiaravalloti y Deluca, 2008; Hämäläinen y Rosti-Otajärvi, 2016; Roth, Denney y Lynch, 2015; Miller et al., 2018), pudiendo encontrar diferencias en sintomatología depresiva entre pacientes con EM y controles sanos (Wojtowicz Omisade y Fisk, 2013). De hecho, el riesgo de desarrollar depresión es mayor en población con EM que en controles sanos (Minden y Schiffer, 1990; Wang, Reimer, Metz y Patten, 2000; Julian, Merluzzi y Mohr, 2007). Por esta razón, los tratamientos a pacientes de EM tratan de controlar la sintomatología depresiva.

Los estudios coinciden en afirmar la influencia negativa de la depresión en el rendimiento cognitivo (Arnett, Higginson, Voss, Randolph y Grandey, 2002), afectando principalmente a la velocidad de procesamiento (Landro, Celius y Sletvold, 2004; Lubrini, Perianez, Rios-Lago y Frank, 2012), y a otros dominios como la memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Bakshi et al., 2000; Feinstein, Levine y Protzner, 2000; Feinstein, 2004). En cuanto a las redes atencionales, objeto de estudio de este trabajo, los estudios no han encontrado evidencias para sugerir que la sintomatología depresiva influya sobre el rendimiento atencional en pacientes con EM (Urbanek et al., 2010; Crivelli et al., 2012).

Por otro lado, se ha planteado que la fatiga, muy frecuente en EM (Kobelt et al., 2017), puede influir negativamente en el rendimiento de los pacientes con EM. Sin embargo, Urbanek et al. (2010) no revelaron correlaciones entre la fatiga y la eficiencia de las redes

atencionales. Apoyando este resultado, [Ayache et al. \(2016\)](#) observaron que los niveles de fatiga no variaron durante la realización del ANT. De hecho, algunos estudios han encontrado que en pacientes EM el rendimiento mejoraba a lo largo de la tarea ([Crivelli et al., 2012](#); [Wojtowicz, Ishigami, Mazerolle y Fisk, 2014](#)). No obstante, se ha sugerido que sí influye negativamente sobre la velocidad de procesamiento ([Andreasen, Spliid, Andersen y Jakobsen, 2010](#)). A continuación, se revisarán las evidencias que existen sobre las alteraciones de la velocidad de procesamiento y la atención en EM.

Velocidad de procesamiento

Los estudios señalan que la velocidad de procesamiento se encuentra alterada en la EM (40-70%) ([Prakash et al., 2008](#); [Wojtowicz et al., 2013](#); [Roth et al., 2015](#); [Bergsland, Zivadinov, Dwyer, Weinstock-Guttman y Benedict, 2016](#); [Costa, Genova, DeLuca y Chiaravalloti, 2017](#); [Eftekhari et al., 2017](#)), siendo la alteración cognitiva más frecuente y de las primeras en aparecer ([Van Schependom et al., 2015](#); [Migliore et al., 2017](#)); pudiendo estar presente en las etapas iniciales de la enfermedad ([Bergendal, Fredikson y Almkvist, 2007](#)). Otros trabajos han defendido que el nivel de alteración en la velocidad de procesamiento puede funcionar como predictor del desarrollo de otras alteraciones cognitivas en etapas posteriores, siendo la causa principal del resto de déficits cognitivos en EM ([Bergendal et al., 2007](#)). Sin embargo, otros autores han defendido que las alteraciones en otros dominios cognitivos son independientes a la disminución en la velocidad de procesamiento, ni se ven afectados en la misma magnitud por las alteraciones en la velocidad de procesamiento ([De Sonneville et al., 2002](#)). Otro de los debates en torno a la velocidad de procesamiento radica en si el enlentecimiento se produce en la toma de decisiones ([Arnett y Forn, 2007](#)), asociándose a alteraciones en funciones cognitivas, o en la ejecución de la respuesta, donde la alteración correspondería al sistema motor ([Barroso, Nieto, Olivares, Wollmann y Hernández, 2000](#)).

Independientemente de una visión u otra y al margen de debates, hay consenso en la necesidad de tener en cuenta la posible influencia de la velocidad de procesamiento a la hora de interpretar el rendimiento de los pacientes en una determinada tarea cognitiva. De esta manera, para evitar que la influencia del enlentecimiento en el procesamiento de la información oculte o infraestime la alteración cognitiva, se ha desarrollado un método corrector ([Fernández-Duque y Black, 2006](#)). Este método permite aislar los posibles

efectos de la EM sobre las funciones cognitivas sin la influencia de la velocidad de procesamiento.

Los test neuropsicológicos empleados para evaluar la velocidad de procesamiento de la información en población con EM son fundamentalmente el SMDT y el PASAT ya sea la versión de 3 segundos y/o la de 2 segundos (Lubrini et al., 2012; Koutsouraki et al., 2019). De hecho, los escasos estudios que han investigado las redes atencionales usando el ANT en población con EM, han empleado tanto el SMDT como el PASAT para evaluar la velocidad de procesamiento. Aplicando el PASAT, algunos estudios han encontrado peor rendimiento en los pacientes con EM (Omisade et al., 2012; Wojtowicz et al., 2013), mientras que en otros trabajos no se ha observado dicha alteración con el uso del PASAT (Vázquez-Marrufo et al., 2014). Por otro lado, el SMDT también ha mostrado en los estudios con EM alteraciones en la velocidad de procesamiento (Wojtowicz et al., 2014; Vázquez-Marrufo et al. 2014). Por último, Vázquez-Marrufo et al. (2014) han observado correlaciones negativas entre las pruebas destinadas a obtener una estimación del rendimiento en velocidad de procesamiento (SMDT y PASAT) y la eficiencia de las redes atencionales (valorada mediante los tiempos de reacción).

Atención

La atención es una de las funciones cognitivas más afectadas en la EM (20-50% de los casos) (Kujala, Portin, Revonsuo y Ruutiainen, 1995; Prakash et al., 2008; Arnett y Strober, 2011), presente incluso en etapas tempranas de la enfermedad (Oreja-Guevara y Lubrini, 2009). Este último aspecto es importante porque puede ayudar al diagnóstico precoz del deterioro cognitivo de la EM, antes de que aparezcan otras alteraciones más evidentes para el entorno, como son los problemas de memoria.

Un factor que juega en contra de la atención es que está sustentada en redes neuronales ampliamente distribuidas, haciéndola vulnerable ante diversos factores agresores sobre el SNC (De Sonneville et al., 2002). Además, su fuerte relación con la velocidad de procesamiento y la memoria aumenta la probabilidad de que acabe viéndose afectada de forma directa o indirecta (Tóth et al., 2019).

Por otro lado, al no ser una función unitaria podemos encontrar diferentes perfiles de alteraciones atencionales en la EM (Oreja-Guevara y Lubrini, 2009). En este sentido, es

importante tener en cuenta cuáles son las demandas atencionales de la tarea para poder interpretar de manera correcta el rendimiento de los distintos procesos atencionales. Respecto a los distintos tipos de atención nos encontramos con estudios que señalan una afectación de la atención selectiva (González-Rosa et al., 2011; Vázquez-Marrufo et al., 2014; Ojera-Guevara et al., 2019), de la atención sostenida (McCarthy, Beaumont, Thompson y Peacock, 2005; Vázquez-Marrufo et al., 2014; Ojera-Guevara et al., 2019), de la atención alternante (Ojera-Guevara et al., 2019) y de la atención dividida (McCarthy et al., 2005; Tinnefeld et al.; 2005; Ojera-Guevara et al., 2019). A continuación, se describirán más detalladamente alguno de estos estudios.

McCarthy et al. (2005) estudiaron la atención sostenida y la atención dividida en pacientes con EM en diferentes modalidades sensoriales (visual y auditivo) y diferentes formatos (unimodal y bimodal). Los autores encontraron evidencias claras de alteración de la atención sostenida y dividida en pacientes con EM en comparación con sujetos controles sanos. El rendimiento fue peor en atención dividida que en atención sostenida, y en las tareas bimodales que en las unimodales. La diferencia en el rendimiento entre la tarea de atención dividida y de atención sostenida fue atribuida a un mal funcionamiento de la memoria de trabajo, más solicitada en la tarea de atención dividida. Respecto a esta última, Finnefeld et al. (2005) encontraron que la atención dividida se encuentra alterada incluso en pacientes EM con escasa discapacidad física (EDSS < 1.5).

Por otro lado, González-Rosa et al. (2011) compararon el rendimiento entre pacientes con EM y controles sanos en un paradigma de claves (paradigma de Posner). Los autores observaron, tanto en los ensayos con claves como en los que no se presentaba la clave, un enlentecimiento en los tiempos de reacción en pacientes con EM. Los autores atribuyeron este retraso tanto a déficits atencionales como al enlentecimiento en el procesamiento de la información. Con respecto al déficit atencional, parece estar más relacionado con la atención selectiva, al no ser capaz de focalizar (seleccionar) la atención sobre la localización señalada por la clave y aprovechar la información temporal y espacial que aporta.

No es el único estudio del que se puede extraer que los pacientes con EM presentan déficits en atención selectiva. Vázquez-Marrufo et al. (2014) hallaron un decremento significativo en la amplitud de la Variación Negativa Contingente (CNV, por sus siglas en inglés), un potencial relacionado con el evento (ERP, por sus siglas en inglés) asociado a la preparación de la respuesta, en pacientes con EM en comparación con controles

sanos. Al igual que en el trabajo anterior, se puede interpretar que la atención selectiva se encuentra alterada, y, por ende, la posibilidad de aprovechar la información aportada por la clave para preparar mejor la respuesta al estímulo objetivo.

1.2. Electroencefalografía (EEG)

1.2.1. Breve historia del EEG

El primer intento de registrar la actividad eléctrica cerebral fue llevado a cabo por el británico Richard Caton en 1870 (Caton, 1877). Sin embargo, no fue hasta 1929 cuando el alemán Hans Berger observó las ondas alfa y beta, describiendo por primera vez la actividad eléctrica cerebral humana; más tarde, Grey Walter identificó la actividad delta y theta (Mecarelli, 2019). Frederick Gibbs y William G. Lennox desarrollaron el *Atlas of Electroencephalography* considerada la biblia del EEG (Gibbs y Gibbs, 1951, 1952).

Tras la Segunda Guerra Mundial, la EEG continuó desarrollándose en Europa y en Estados Unidos, tanto es así que se definieron los parámetros para realizar registros de EEG, publicados por la revista *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, predecesora de la actual *Clinical Neurophysiology*, y dependiente de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (IFCN, por sus siglas en inglés) (Mecarelli, 2019).

La epilepsia fue la primera enfermedad sobre la que se aplicó la EEG, mediante profesionales como Wilder Penfield, Herbert Jasper o Mario Gozzano (Gozzano, 1935; Penfield y Jasper, 1954; Mecarelli, 2019). Posteriormente, su uso se extendió al estudio del sueño y otras condiciones patológicas (Mecarelli, 2019). Desde entonces el uso de la EEG ha ido creciendo hasta consolidarse como una de las técnicas más usadas para investigar las funciones cognitivas (Niedermeyer y Shomer, 2010, Cohen, 2014; Mecarelli, 2019).

Evidentemente este crecimiento no hubiese sido posible sin el desarrollo y la constante evolución de la tecnología, desde la primera máquina de EEG comercializada por Albert Grass, pasando por el EEG portable de Franklin Offner, el posterior aumento de la capacidad de almacenar datos, hasta llegar a los sistemas actuales con un fuerte componente de digitalización y análisis de la señal (Mecarelli, 2019).

1.2.2 Bases fisiológicas del EEG

Respecto a la actividad que registra la EEG, se sabe que dicha actividad es la suma de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios de las neuronas piramidales de la corteza cerebral (Mitzdorf, 1985; Lopes da Silva, 1991; Amzica y Lopez da Silva, 2010; Speckmann, Elger y Gorji, 2010; Brienza y Mecarelli, 2019), y no de los potenciales de acción como se llegó a pensar. Esto se debe principalmente a la brevedad de los potenciales de acción (1 milisegundo), que dificulta que la electroencefalografía consiga registrar la señal. En cambio, los potenciales postsinápticos presentan una serie de características que facilitan su registro: son más duraderos (alrededor de 40 ms) y no tienen un valor máximo de actividad como ocurre con los potenciales de acción (Whishash, 2018; Brienza y Mecarelli, 2019). También es necesario para el registro que las poblaciones de neuronas estén sincronizadas en su funcionamiento para generar una corriente eléctrica lo suficientemente grande para que la EEG pueda mostrar la actividad (Amzica y Lopez da Silva, 2010; Speckmann et al., 2010; Brienza y Mecarelli, 2019).

Por otro lado, para que la EEG pueda registrar la actividad eléctrica, no es válida cualquier disposición u organización de las poblaciones de neuronas. Las neuronas pueden estar orientadas hacia el electrodo de 3 formas distintas: verticalmente, horizontalmente y de forma oblicua respecto al electrodo. Dicho esto, la EEG registra principalmente la actividad de aquellas poblaciones de neuronas que se encuentran dispuestas paralelamente entre ellas, y perpendicularmente con respecto al electrodo de registro (Carretié, 2009; Cohen, 2014; Brienza y Mecarelli, 2019). Este tipo de organización paralela (de las neuronas entre ellas) se encuentra principalmente en corteza y otras estructuras organizadas en capas como el cerebelo (Carretié, 2009). Esta limitación de la EEG se debe a que aquellas poblaciones de neuronas que no están organizadas de forma paralela (p.e. de modo globular, como un núcleo ovoide o esférico), los campos eléctricos que generan se cancelan entre ellos. Por último, la polaridad del campo eléctrico registrado (positiva o negativa) depende de la dirección del flujo de iones que se ha establecido entre el soma y las dendritas de las neuronas piramidales corticales (Brienza y Mecarelli, 2019).

Por otro lado, se están estudiando cuáles son los mecanismos neurobiológicos que producen las oscilaciones rítmicas de la actividad cerebral (Amzica y Lopez da Silva, 2010; Speckmann et al., 2010; Wang, 2010; Buzsaki, Anastassiou, y Koch 2012; Brienza y Mecarelli, 2019). Estas oscilaciones pueden ser generadas por redes neuronales

excitatorias o inhibitorias (Buzsaki, 2006). Sin embargo, existen otros mecanismos por los cuales las oscilaciones son generadas, como la interacción entre interneuronas gabaérgicas (inhibitorias) y neuronas piramidales excitatorias (Buzsaki, 2006; Brienza y Mecarelli, 2019).

Por último, hay que diferenciar distintos tipos de actividad EEG: aquella que no está sujeta o provocada por eventos específicos se denomina “actividad espontánea”, que muestra patrones distintos en sueño y en vigilia. Y, por otro lado, aquella actividad que es modulada por la presentación de estímulos o eventos específicos (Carretié, 2009). Sin embargo, aunque la actividad espontánea se ha estudiado, el grueso de las investigaciones y de los análisis se han dirigido especialmente sobre las modulaciones de la actividad cerebral asociadas a eventos discretos (Carretié, 2009). Respecto a la actividad que sí está modulada por los eventos discretos, como los que se presentan en una tarea cognitiva, tenemos que diferenciar dos tipos. La **actividad fase** (actividad evocada) es aquella que está sincronizada al estímulo, y cuya oscilación muestra la misma fase cada vez que el estímulo es presentado en cada ensayo, y la **actividad no fase** (actividad inducida) es aquella cuya oscilación no siempre muestra la misma fase cuando se presenta el estímulo. Ambos tipos de actividades están presentes de forma simultánea en la señal EEG.

1.2.3 Ventajas y desventajas de la EEG

A la hora de hablar de la EEG, hay dos conceptos claves: la resolución temporal y la resolución espacial. La resolución temporal nos permite registrar milisegundo a milisegundo (ms) la actividad eléctrica cerebral, siendo esta su principal ventaja respecto a otras técnicas. En cambio, la resolución espacial, que hace referencia a la precisión en definir el área o región origen de la actividad EEG, no es una de sus fortalezas, siendo inferior en este aspecto a otras técnicas como la imagen por resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) (Kato y Kamel, 2018; Michel y He, 2019).

Entre las ventajas que aportan las técnicas con alta resolución temporal como la EEG se encuentran las siguientes: permiten estudiar procesos que ocurren en milisegundos, esto resulta inviable con técnicas hemodinámicas cuya resolución temporal es menor (Singh, 2012; Cohen, 2014); y su multidimensionalidad (Picinbono, 2008; Cohen, 2014). Esta multidimensionalidad hace referencia a los parámetros de la actividad eléctrica que se

pueden analizar con la EEG: el dominio de la frecuencia, el espacio neural y el dominio del tiempo. Sin embargo, la EEG también tiene sus limitaciones. Junto a la ya citada resolución espacial, otras de sus desventajas es que no es útil para captar la actividad cerebral de regiones profundas del cerebro. Además, no es adecuada para estudiar procesos lentos con un curso temporal variable, como la generación de hipótesis basada en información abstracta que puede tener una duración de segundos (Cohen, 2014). Otra de sus limitaciones es que no es válida para medir eventos sinápticos o moleculares individuales (Cohen, 2014). Por último, las frecuencias elevadas (>100 hertzios) pueden ser difíciles de captar por el EEG debido al bajo valor de la amplitud de las frecuencias rápidas (Buzsáki, 2006; Cohen, 2014).

1.2.4. Dominio de la frecuencia.

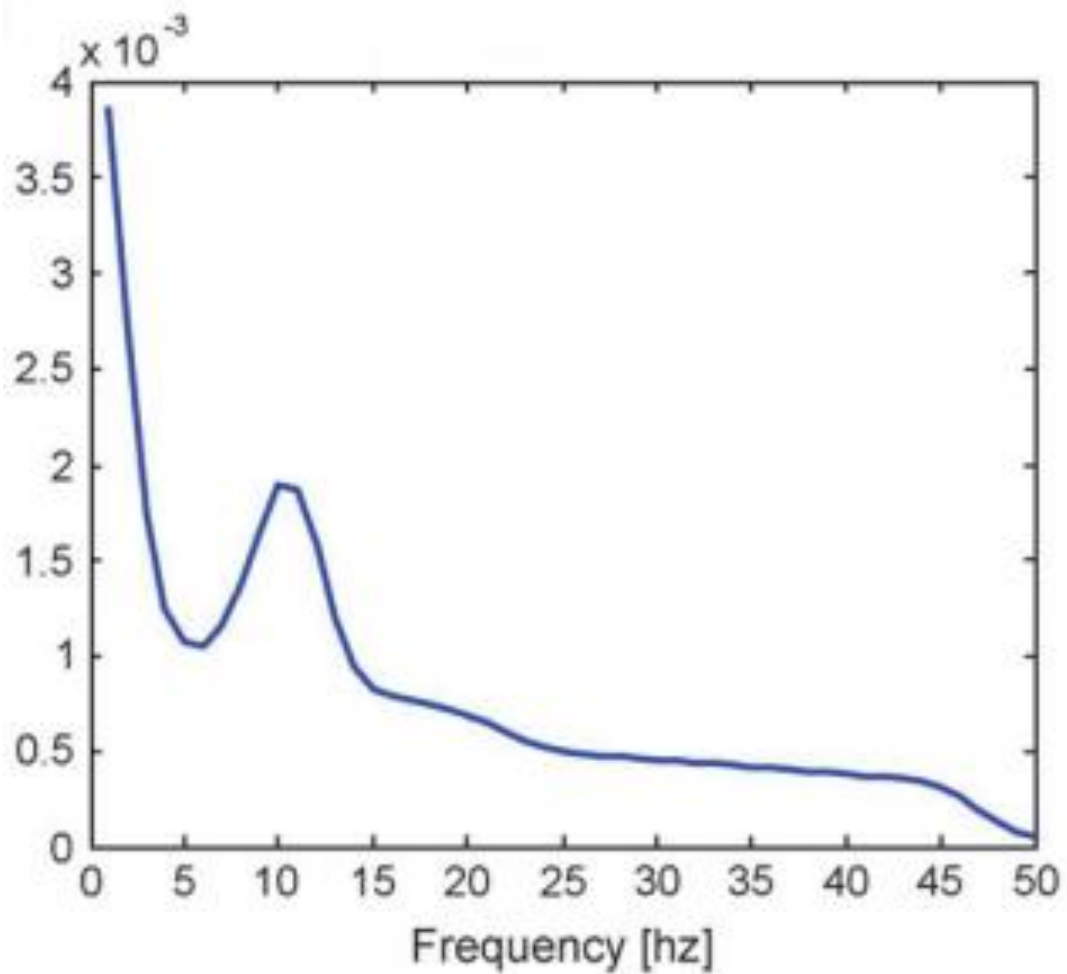
Antes de entrar en profundidad en los análisis que se pueden realizar para observar el contenido espectral, se describirán brevemente las diferentes bandas de frecuencia. Como hemos comentado anteriormente, Hans Berger en 1929 observó por primera vez las ondas alfa y beta. No son las únicas que se conocen hasta la fecha, siendo delta, theta y gamma otras frecuencias descritas. Las bandas espectrales se caracterizan por tener una frecuencia característica. La frecuencia se mide por el número de ciclos que se producen en un segundo, siendo su unidad de medida el hertzio (Hz). Aquellas con menor frecuencia se denominan “ondas lentas” en contraposición a las “ondas rápidas” que oscilan en frecuencia más altas. La amplitud de la banda depende de la frecuencia, a mayor frecuencia menor amplitud de la actividad, con excepción de la banda alfa, que presenta más amplitud que theta a pesar de mostrar mayor frecuencia (Carretié, 2009). El rango de frecuencia de las bandas puede variar sutilmente de un manual a otro, y entre estudios, especialmente en alfa y beta (Carretié, 2009). En nuestro laboratorio seguimos la siguiente clasificación: delta (2-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa bajo (8-10.5 Hz), alfa alto (10.5 – 13 Hz), beta bajo (13-20 Hz), beta alto (20-30 Hz) y gamma (30-45 Hz). Esta agrupación, común con otros laboratorios, no es aleatoria sino el resultado de años de estudios en los que se ha tratado de determinar qué rangos de frecuencia representa mejor los distintos mecanismos y procesos cognitivos (Buzsaki 2006; Buzsaki y Draguhn 2004; Kopell, Kramer, Malerba y Whittington, 2010; Steriade 2005, 2006; Wang 2010).

En cuanto al análisis de la frecuencia existen dos tipos de procedimientos técnicos que se diferencian en el tipo de información que proporcionan. Uno es el **análisis de la frecuencia** que permite extraer de la señal EEG información sobre la cantidad de cada frecuencia espectral que contiene la actividad cerebral. Y el segundo es el **análisis tiempo-frecuencia**, que supone una evolución dentro del estudio del dominio de la frecuencia, permitiendo observar la dinámica temporal de las diferentes bandas de frecuencias, con resolución del milisegundo, durante el procesamiento de la información (Buzsáky, 2006; Boashash, 2016).

Probablemente la técnica más usada y conocida del análisis de la frecuencia es la **transformada rápida de Fourier** (FFT, por sus siglas en inglés). La FFT permite obtener un cálculo de la densidad o potencia espectral de cada banda de frecuencia (Brigham, 1974; Rao, Kim y Hwang, 2010; Broughton y Bryan, 2018). La banda delta al ser la que mayor amplitud y potencia tiene (recordando el precepto de a menor frecuencia, mayor amplitud), y la banda alfa, son las que mayores valores muestran en la gráfica de la FFT (figura 1). Sin embargo, la FFT no aporta información sobre el comportamiento a lo largo del tiempo de las bandas de frecuencias, debido a que renuncia a la información temporal de la señal de EEG (Vázquez-Marrufo, Vaquero, Cardoso y Gómez, 2001a). Otro de los problemas de la FFT es que parte de un supuesto que viola flagrantemente una de las propiedades de la señal EEG, y es que asume que los datos con los que se trabaja son estacionarios, y la señal EEG no siempre lo es (Cohen, 2014).

Con respecto al análisis tiempo-frecuencia, además de poder observar la dinámica temporal de la actividad eléctrica cerebral, otra de sus fortalezas con respecto al análisis de la frecuencia es que permite estudiar la actividad no fase (inducida). Sin embargo, esta información no se obtiene con todas las técnicas que se engloban dentro del análisis tiempo-frecuencia, como veremos a continuación. Antes de entrar a describir las principales técnicas de análisis tiempo-frecuencia, hay que recordar que con cualquier filtrado o procedimiento que se practique a la señal EEG, se pierde cierta información. La clave está en usar la técnica más adecuada para nuestra hipótesis y la que nos permita perder la menor información posible. Las principales técnicas que se usan en el análisis del tiempo-frecuencia son: las *wavelets*, la desincronización relacionada con el evento (ERD, por sus siglas en inglés), la transformada de Hilbert y la evolución temporal espectral (TSE, por sus siglas en inglés). Procederemos a describirlas a continuación, poniendo especial énfasis en la técnica usada para este trabajo, la TSE.

Figura 1. Ejemplo de representación de la potencial espectral de una señal EEG (extraído y modificado de Hanslmayr et al., 2007). El eje X representa la frecuencia (Hz) y el eje Y la potencia espectral (μV^2). Se observa como los rangos de frecuencia que corresponden a la banda delta y alfa son los que presentan valores más altos de potencia espectral.



Hz: Hertzio.

La primera técnica que se describe son las **wavelets**. La técnica consiste en crear digitalmente una onda sinusoidal con una frecuencia predeterminada por nosotros. Esta onda sinusoidal se traslada a lo largo del tiempo sobre la señal EEG original, señalando y detectando en qué puntos temporales encuentra una oscilación o modulación con sus mismas propiedades (Cohen, 2014; Broughton y Bryan, 2018) (figura 2). Las *wavelets* se caracterizan por tener buena precisión temporal, pero pobre precisión para las frecuencias. Por esta razón existen diferentes opciones para crear una *wavelet*, intentando compensar la precisión temporal y la precisión de la frecuencia. El número de wavelets, la longitud de estas y el número de ciclos va a depender de las hipótesis y los objetivos del estudio.

La segunda técnica que se va a describir es la **desincronización relacionada con el evento** (ERD) o **sincronización relacionada con el evento** (ERS, por sus siglas en inglés). Tanto la desincronización como la sincronización ocurren como respuesta al estímulo o evento, y a las demandas de la tarea. La diferencia entre ambos es que la ERD supone un descenso en el poder de determinada banda o, dicho de otra forma, se reduce su actividad sincrónica. En cambio, la ERS muestra un incremento del poder de una frecuencia (sincronía). Ambos procesos pueden ocurrir simultáneamente en las mismas o diferentes regiones del cerebro (Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999; Klimesch, Sauseng y Hanslmayr, 2007). Sin embargo, mediante la ERD o ERS no se puede observar el comportamiento de la actividad no fase (inducida).

Por otro lado, la **transformada de Hilbert** es un método no lineal que nos permite cuantificar la actividad que está en fase con la señal asociada a la estimulación (Le Van Quyen et al., 2001). Es útil cuando la actividad contiene diversas frecuencias que cambian a lo largo del tiempo (Nenadovic, Pérez-Velázquez y Hutchison, 2014). Además, permite el cálculo tanto de la amplitud del contenido espectral aplicando una envolvente, como de la fase de la misma (figura 3 y 4). La envolvente es una curva que nos muestra cómo evoluciona la amplitud de las oscilaciones en el tiempo. Además, con la fase podemos conocer el coseno de la oscilación (figura 5) y su frecuencia exacta; esto último se obtiene calculando la derivada de la fase. Por último, multiplicando el coseno por la envolvente obtenemos la forma de la oscilación original (figura 6) (Frederick, 2009).

Figura 2. Modelo de creación de una wavelet (extraído y modificado de Samar, Swartz y Raghuveer, 1995). En la figura se observa cómo a partir de una *wavelet* madre se pueden obtener, en función de dos parámetros (dilatación y contracción), diferentes *wavelets* para detectar distintas frecuencias.

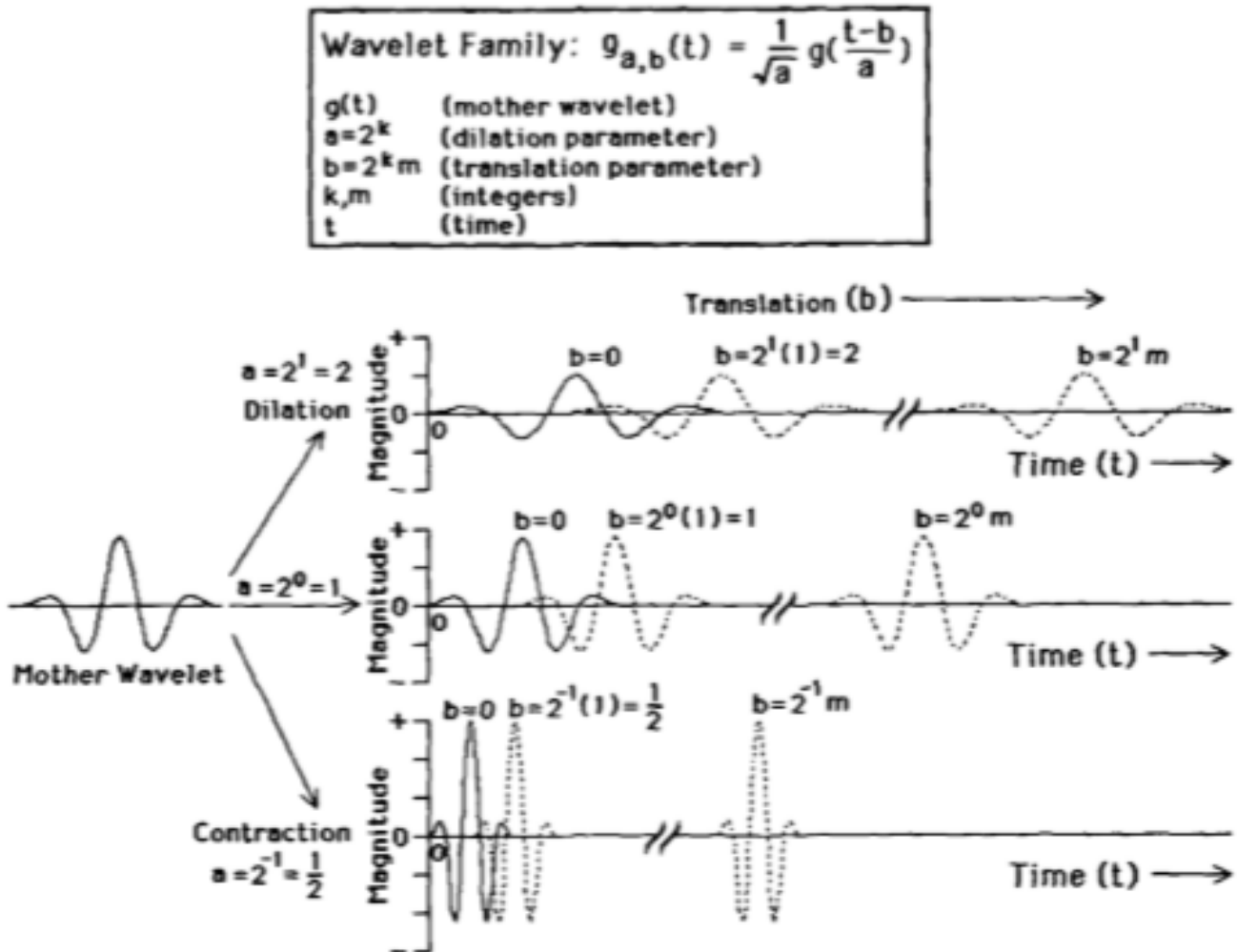


Figura 3. Envolvente de la onda (extraído de análisis de nuestro laboratorio).

Aplicando la envolvente (línea roja) se puede observar la amplitud de la oscilación y cómo cambia a lo largo del tiempo. El eje X representa la variable tiempo en segundos y el eje Y la amplitud de la onda.

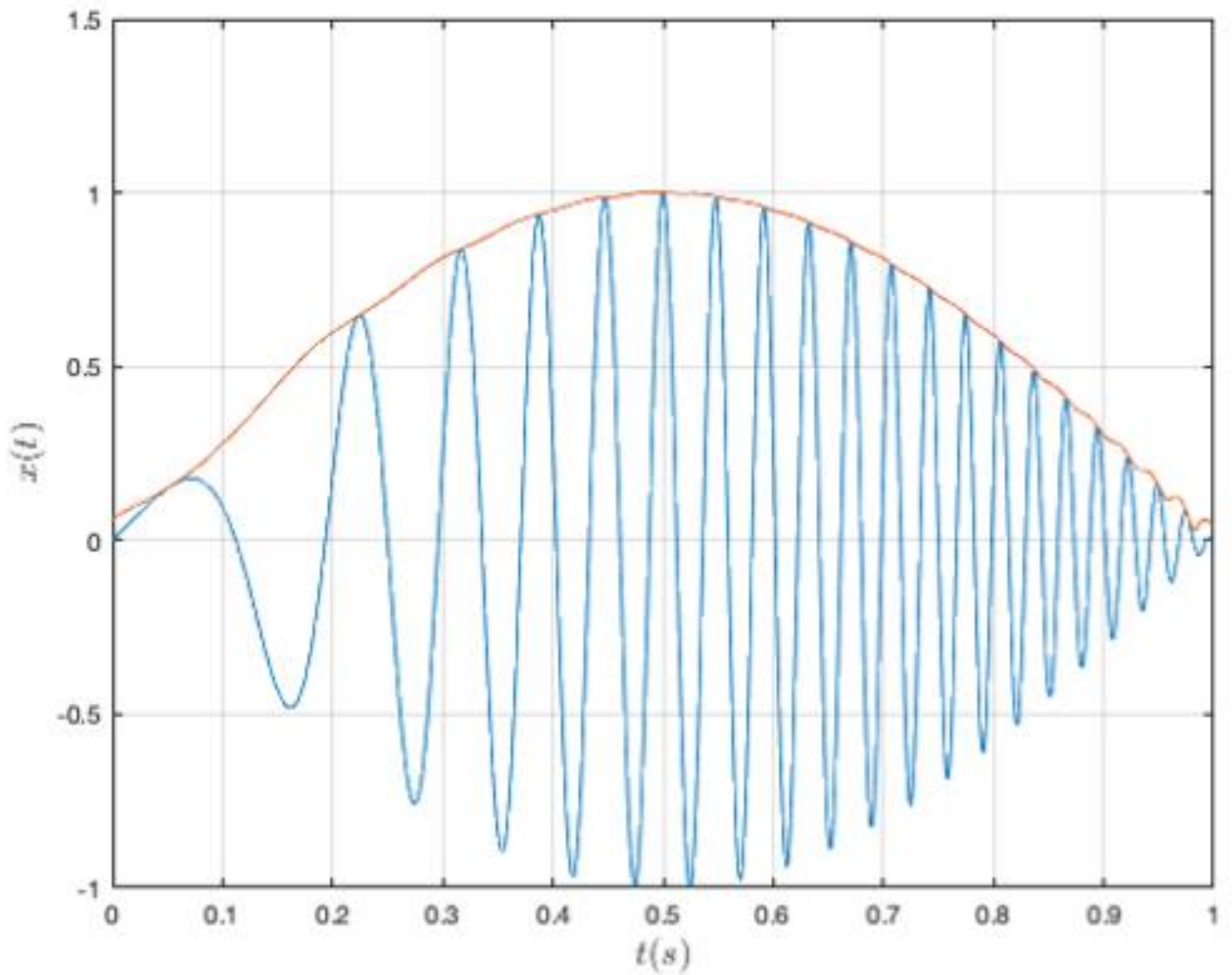


Figura 4. Fase de la onda a lo largo del tiempo (extraído de análisis de nuestro laboratorio). El eje X representa la variable tiempo en segundos y el eje Y representa la fase de la onda.

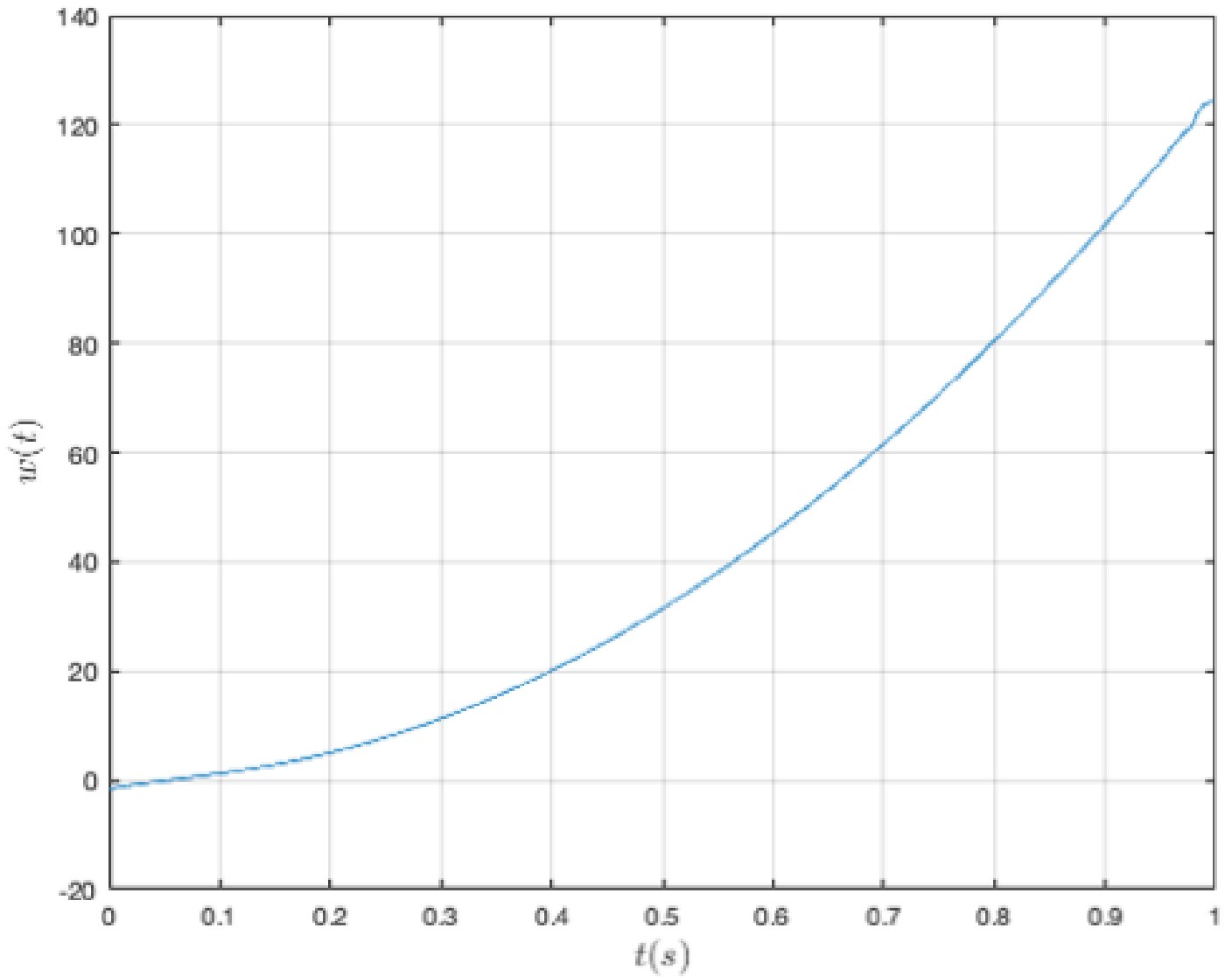


Figura 5. Coseno de la onda a lo largo del tiempo (extraído de análisis de nuestro laboratorio). El coseno de la onda calculada a partir de la fase de esta. El eje X representa la variable tiempo en segundos y el eje Y el valor del coseno de la fase de la onda.

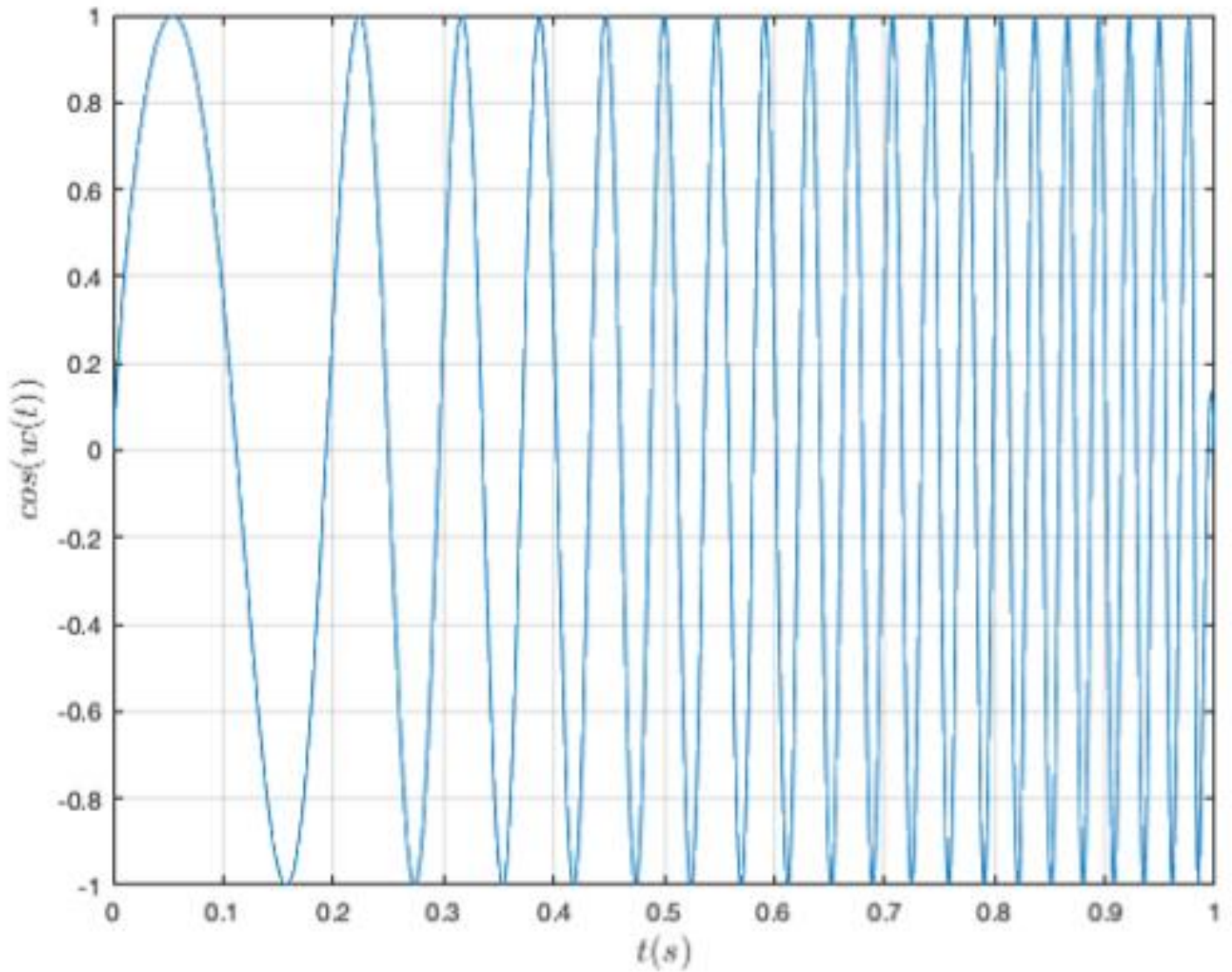
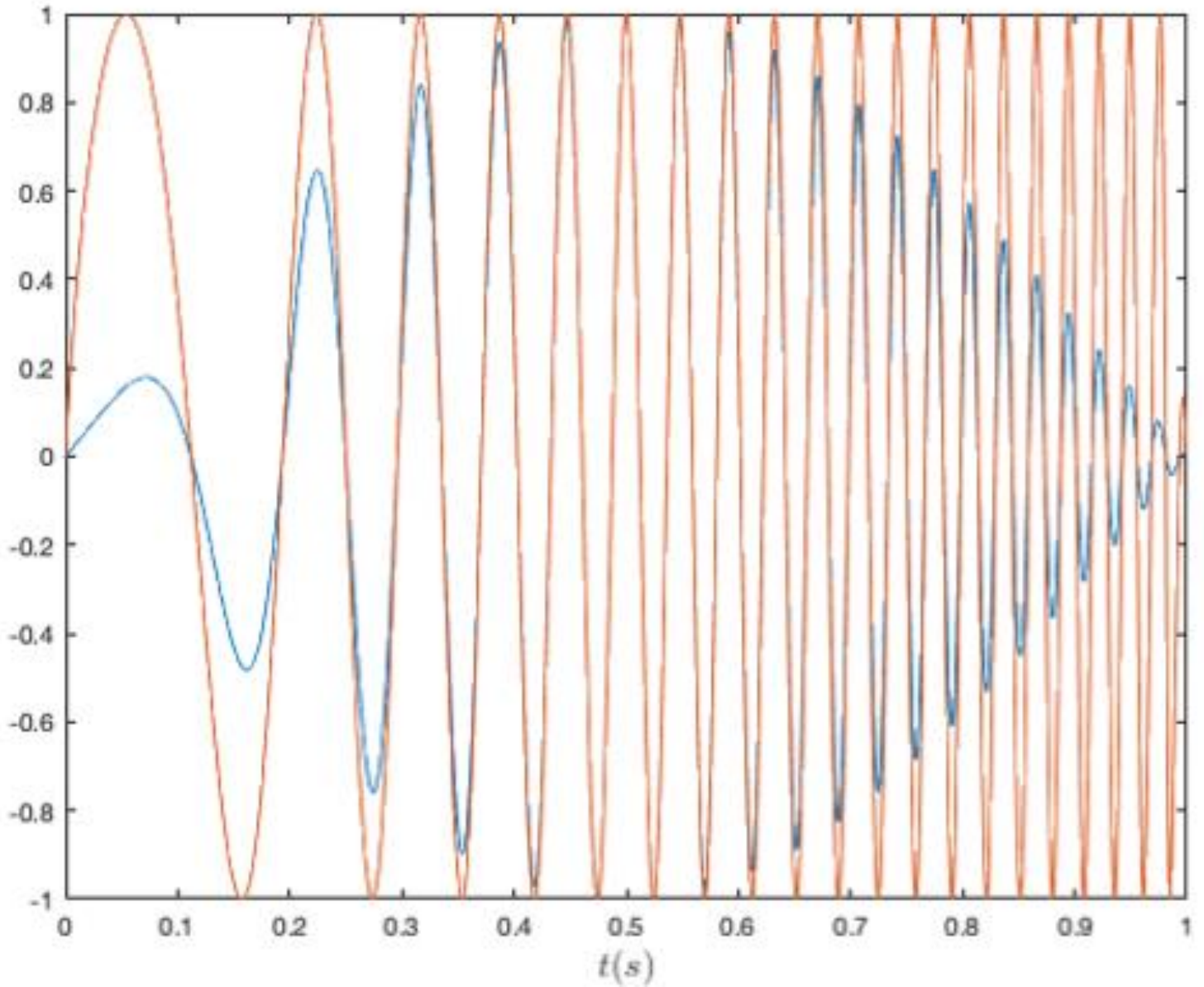


Figura 6. Comparación entre el coseno de la fase (rojo) y la onda original (azul) a lo largo del tiempo (extraído de análisis de nuestro laboratorio). El eje X representa la variable tiempo en segundos y el eje Y la amplitud de la oscilación en μV .

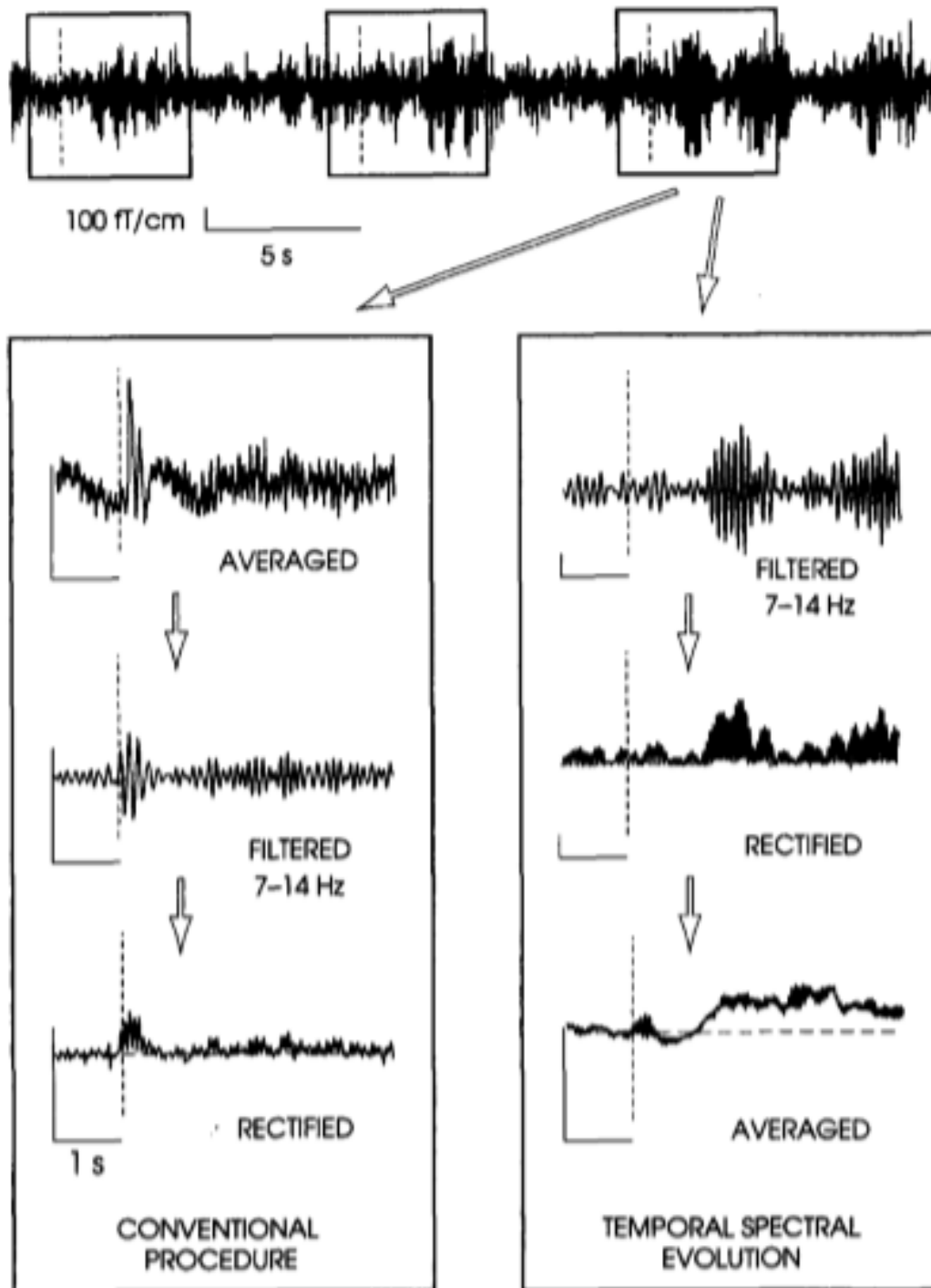


Por último, la **evolución temporal espectral** (TSE) es un método de análisis tiempo-frecuencia descrito por [Salmelin y Hari \(1994\)](#). Es una técnica poco usada, existen apenas dos decenas de estudios desde su diseño en 1994. La TSE sigue el siguiente procedimiento: filtrar la actividad EEG en el rango de frecuencia deseado, rectificar la señal antes de promediarla, para evitar la cancelación de la actividad no fase y finalmente, promediar la señal ([figura 7](#)) ([Lethelä, Salmelín y Hari, 1997](#); [Ohara et al., 2000](#); [Vázquez-Marrufo et al., 2001a](#)). Este proceso nos permite identificar fenómenos que no están en fase con la estimulación (actividad inducida), y que se eliminarían si promediásemos la señal EEG al principio del análisis ([Vilhemsen, Agyei, van der Weel y van der Meer, 2018](#)). Según [Hari, Salmelin, Mäkelä, Salenius y Helle \(1997\)](#), la ventaja de la TSE sobre los métodos de análisis del poder de la frecuencia, como la FFT, es que respeta la amplitud original de la señal, y mejora el análisis de la señal espectral al introducir la variable tiempo ([Vázquez-Marrufo et al., 2001a](#); [Vázquez-Marrufo, Vaquero, Cardoso y Gómez, 2001b](#)).

En ocasiones, se suele aplicar una envolvente mediante un filtro de paso bajo para suavizar la señal obtenida tras la TSE ([Enatsu et al., 2014](#)). Por último, para obtener la actividad no fase (inducida) es necesario extraer la actividad evocada de la señal EEG original mediante otra secuencia de pasos diferente a la que requiere la TSE (segmentar y promediar la señal EEG, y filtrar en la frecuencia deseada). Una vez aplicado ambos protocolos (TSE y actividad evocada), se procede a extraerle a la actividad resultante de aplicar TSE la actividad evocada obteniéndose como resultado la actividad inducida o no fase ([van der Meer, Fallet y van der Weel, 2008](#); [Agyei, Holth, van der Weel y van der Meer, 2015](#); [Agyei, van der Meer y van der Weel 2016](#); [van der Meer y van der Weel, 2017](#); [Vilhemsen et al., 2018](#); [Lasaponara, Pinto, Aiello, Tomaiuolo y Doricchi, 2019](#); [Vázquez-Marrufo, García-Valdecasas, Caballero-Díaz, Martín-Clemente y Galvaó-Carmona, 2019a](#); [Vázquez-Marrufo et al., 2019b](#)).

Figura 7. Procedimiento de la TSE (extraído y modificado de Salmelín y Hari, 1997).

En la columna izquierda se presenta el procedimiento convencional, con el que se pierde información sobre la actividad inducida; mientras que en la columna derecha se muestra la TSE. Lo que se observa es un cambio en el orden de los procedimientos técnicos aplicados que permiten, en el caso de la TSE, mostrar la actividad inducida.



Hz: Hertzio; s: segundos.

1.2.5. El significado de alfa y gamma en la atención

A continuación, se procederá a revisar lo que se conoce sobre el rol funcional de alfa bajo (8-10.5 Hz), alfa alto (10.5-13 Hz) y gamma (30-45 Hz), y cómo se afectan en la esclerosis múltiple. Respecto a la banda alfa no existe un consenso sobre el rol funcional de esta. Si bien es cierto que se ha producido un avance en su comprensión, ya no se considera exclusivamente una banda de frecuencia que aparece solamente en situaciones de relajación o de reposo. En los primeros años del siglo XXI, Klimesch et al. (2007) defendieron que la actividad de alfa no era sinónimo de estado de reposo, sino que también podía jugar un rol en el *timing* del procesamiento de la información y del control inhibitorio de determinados procesos. Más tarde, Romei, Groos y Thut (2012) sugirieron que la presencia de alfa en regiones irrelevantes para la tarea podía estar reflejando procesos inhibitorios para impedir la interferencia de esas áreas en el procesamiento de la información. Esta afirmación es coherente con lo que muestran estudios previos (Worden, Foxe, Wang y Simpson, 2000; Vázquez-Marrufo et al., 2001b), en los que se observó una mayor actividad alfa en aquellas regiones occipitales responsables de procesar las localizaciones espaciales del campo visual que no estaban siendo atendidas.

Por otro lado, si la banda alfa supone un fenómeno unitario o no ha sido otro punto de debate que ha suscitado una gran cantidad de estudios, sugiriéndose que existen diferentes frecuencias de alfa dentro del rango tradicional de esta (8-13 Hz). En este sentido, durante las últimas tres décadas se ha ido sugiriendo dos tipos de alfa distintos, alfa bajo (8-10.5 Hz) y alfa alto (10.5-13 Hz), cada uno con diferentes significados psicofisiológicos (Klimesch, 1999). Alfa bajo estaría relacionado con el nivel de atención general, mientras alfa alto estaría representando procesos más específicos como el procesamiento semántico (Klimesch, Doppelmayr, Shimke y Ripper, 1997a; Klimesch, Doppelmayr, Russegger, Pachinger y Schwaiger, 1998) o la orientación temporal de la atención (Caravaglios, Muscoso, Di Maria y Costanzo, 2015). De hecho, apoyando el nivel de especificidad de ambas frecuencias de alfa, Pfurtscheller, Neuper y Mohl (1994) y Klimesch, Doppelmayr, Pachinger y Russegger (1997b) observaron una distribución topográfica mayor y más generalizada de alfa bajo, en comparación a alfa alto cuya distribución topográfica fue más localizada y específica.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios para tratar de comprender la relación entre la banda alfa y los procesos cognitivos en EM. En un paradigma diferente al ANT (*oddball*), Vázquez-Marrufo et al. (2017) revelaron en población sana un incremento

temprano de alfa (0-200 ms) junto a un decremento posterior, en latencias más tardías. Los autores sugirieron que un mayor decremento de la actividad alfa supone un reclutamiento más eficiente de los procesos cognitivos demandados por la tarea. Bajo esta misma interpretación del decremento de alfa, [Kiiski et al. \(2012\)](#) encontraron en pacientes con EM con afectación cognitiva un decremento del poder de alfa después de la presentación de estímulo, en diferentes latencias del procesamiento de la información y en diferentes regiones cerebrales. Además, aquellos pacientes que mostraron un mayor decremento de alfa rindieron mejor que los pacientes que no mostraron un decremento más intenso. Esto llevó a los autores a sugerir que el mayor decremento de alfa posiblemente reflejaba un mecanismo de compensación en respuesta a los déficits cognitivos, reclutando de forma más eficiente recursos cognitivos para realizar la tarea.

En un estudio más reciente con pacientes de EM, [Keune et al. \(2017\)](#) mostraron que alfa estaba relacionado con procesos atencionales y velocidad de procesamiento, dos de las funciones cognitivas más afectadas en EM. Estos autores observaron que un menor decremento en el poder de alfa estaba asociado a un peor rendimiento en la tarea. Por lo tanto, los autores sugirieron que la presencia de alfa supone una mayor dificultad para reclutar recursos cognitivos con el fin de realizar óptimamente la tarea. Y, además, otras bandas necesarias para que determinados procesos cognitivos puedan realizarse pueden verse afectadas en su funcionamiento por la interferencia que la presencia de alfa produce. Estos hallazgos no son exclusivos de la EEG, [Tewarie et al. \(2014\)](#), aplicando la magnetoencefalografía en pacientes con EM, encontraron una menor conectividad funcional en alfa alto, dificultando el decremento homogéneo de su actividad en diferentes regiones del cerebro, lo que conlleva dificultades en el reclutamiento de procesos cognitivos específicos para la tarea.

Con respecto a la banda gamma, diversos estudios sugieren que se trata de un correlato neurofisiológico de aspectos específicos del procesamiento cognitivo ([Fries, 2015](#); [Mably y Colgin, 2018](#)), concretamente atencionales ([Basar, Basar-Eroglu, Karaka y Schürmann, 2000](#); [González-Andino, Michel, Thut, Landis y Grave de Peralta, 2005](#); [Ray, Niebur, Hsiao, Sinai y Crone 2008](#)). La banda gamma ha sido asociada fundamentalmente al *binding* visual, el proceso de integración perceptual que da lugar a la detección consciente del estímulo ([Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech y Pernier, 1996](#); [Keil, Müller, Ray, Gruber y Elbert, 1999](#); [Busch, Herrmann, Müller, Lenz y Gruber, 2006a](#); [Gruber, Trujillo-Barreto, Giabbiconi, Valdés-Sosa y Müller, 2006](#); [Martinovic, Gruber y Müller, 2007](#)).

Además, la actividad sincrónica en el rango de frecuencia de gamma de un grupo de neuronas coincide en latencia con la detección del estímulo (Tallon-Baudry, Bertrand, Bouchet y Pernier, 1995; Revonsuo, Wilenius-Emet, Kuusela y Lehto, 1997; Csibra, Davis, Spratling y Johnson, 2000; Goffaux, Mouraux, Desmet y Rossion, 2004; Zion-Golumbic y Bentin, 2007). Por otro lado, dicha sincronía de gamma se ha observado en regiones posteriores visuales (Tallon-Baudry, 2009), en ensayos donde el estímulo fue atendido en comparación con ensayos donde no fue atendido (Tallon-Baudry Bertrand, Delpuech y Pernier 1997; Müller, 1998; Gruber, Müller, Keil y Elbert, 1999).

Otra función con la que se ha relacionado la actividad gamma es con la atención espacial, al verse modulada por factores como la frecuencia espacial y la excentricidad del estímulo (Schadow et al., 2007); también se ha asociado a la relevancia del estímulo (Müsch et al., 2014; Pinheiro, Barros y Pedrosa, 2016). Su elevada frecuencia (Hz) permite producir una elevada cantidad de potenciales postsinápticos excitatorios en un breve espacio de tiempo. Este hecho facilita la posibilidad de generar un potencial de acción, y de continuar con el procesamiento espacial y/o de las características del estímulo relevante (Gruber et al., 1999; Müller y Keil, 2004; Vidal, Chaumon, O'Regan y Tallon-Baudry, 2006; Wyart y Tallon-Baudry, 2008). En línea con lo anterior, Fries, Reynolds, Rorie y Desimone (2001) observaron un incremento en el poder de gamma (aumento en su sincronización) en corteza visual extraestriada durante la presentación del estímulo atendido, concretamente en las neuronas activadas por el estímulo atendido, en comparación con las neuronas activadas por los estímulos distractores.

De esta forma, según Tallon-Baudry (2009) la sincronía de la actividad gamma funcionaría como un filtro atencional en el procesamiento bottom-up, y como atención anticipatoria en el control top-down. Esta participación de gamma en ambos tipos de procesamientos ha sido sugerida en otros estudios y ampliamente debatida (Kilner, Bott y Posada, 2005; Schoffelen, Poort, Oostenveld y Fries, 2005; Gross et al., 2006; Summerfield y Mangels, 2006; Womelsdorf, Fries, Mitra y Desimone, 2006; Fan et al., 2007; Landau, Esterman, Robertson, Bentin y Prinzmetal, 2007). Respecto al control top-down durante el periodo de expectativa (atención anticipatoria), González-Andino et al. (2005) observaron que el incremento de la sincronía de la banda gamma en la red fronto-parietal correlaciona negativamente con el tiempo de reacción; algunas de las estructuras que señalan son la corteza orbitofrontal, el área motora suplementaria y el lóbulo parietal superior.

Hay pocos estudios que hayan tratado de arrojar luz sobre la relación entre gamma y el sistema atencional usando el ANT como paradigma. **Fan et al. (2007)**, observaron un incremento de la actividad gamma a los 200 milisegundos después de la presentación de la clave espacial, relacionándolo con la red de orientación. Sin embargo, este trabajo no profundizó en si la modulación observada en gamma estaba en fase (actividad evocada) o no fase (actividad inducida) con la presentación del estímulo. Posteriormente, **Vázquez-Marrufo et al. (2008)** observaron en pacientes EM un incremento del poder espectral de gamma en regiones posteriores, principalmente occipital. Los autores sugirieron que el incremento de la potencia de gamma responde a un mecanismo de compensación frente al progresivo deterioro cognitivo. Los autores también plantearon que el aumento de gamma pueda estar relacionado con procesos de reorganización cerebral adaptativos que ocurren en la EM.

1.3. Attention Network Test (ANT)

Michel I. Posner ha dedicado su carrera científica a estudiar el sistema atencional, tanto su base neuroanatómica como su actividad funcional, y aquellos factores que puedan influir o modular el rendimiento atencional (herencia y factores ambientales). A finales de los años 70 y principios de la década de los años 80 comenzó a realizar estudios sobre la atención, desarrollando años después junto a Petersen uno de los modelos atencionales más conocidos hasta la fecha. Un modelo que propone la existencia de tres redes atencionales cada una con su propio circuito neuronal y función. Este modelo ha estado sujeto a reevaluaciones y actualizaciones desde entonces hasta la actualidad. A continuación, se describirá primero algunos de los estudios previos al desarrollo del modelo atencional, posteriormente se detallará dicho modelo, y se acabará con la descripción del paradigma de investigación desarrollado por Fan en 2001, para el estudio del modelo de redes atencionales.

1.3.1. Antecedentes al modelo de tres redes de Posner y Petersen

En los años previos al desarrollo del modelo de redes atencionales junto a Petersen, Michael Posner se centró en el estudio de la orientación de la atención y su mecanismo neurobiológico subyacente. En 1980 introduce la definición de **orientación**,

entendiéndola como el alineamiento entre la atención y un *input* sensorial externo o semántico interno (Posner, 1980), distinto al **reflejo de orientación** (Sokolov, 1963). También lo distingue de **detección**, proceso que ocurre cuando el estímulo sensorial ha alcanzado la corteza siendo el individuo consciente de su percepción (Posner, 1980). Respecto a la detección, Posner, Snyder y Davidson (1980) ya sugerían que la mejora en el tiempo de reacción (RT, por sus siglas en inglés) en la respuesta al estímulo objetivo, cuando se presenta una clave, puede deberse al proceso de expectativa generado por la clave o por las características físicas de la misma. Posner y Cohen (1980) señalaron que la clave capta la atención, aunque la probabilidad de aparición del estímulo objetivo en la posición donde aparece la clave sea la misma que en el resto de las posiciones. Además, Posner (1980) afirmó que el tiempo de reacción es menor conforme más cerca está el estímulo objetivo del punto donde la atención está focalizada. Por otro lado, Posner et al. (1980) defendieron que la orientación ocurre antes que la detección por parte del sistema nervioso central.

Otro fenómeno descrito en relación con el foco atencional y la orientación es la **inhibición de retorno**, entendida como la dificultad para focalizar la atención en una posición previamente atendida (Posner y Cohen, 1980), controlada por el sistema atencional posterior y que se desarrolla a los 3-6 meses del nacimiento (Clohessy, Posner, Rothbart y Vecera, 1991; Vecera, Rothbart y Posner, 1991; Harman, Posner, Rothbart y Thomas-Thrapp, 1995). Otro concepto similar, y que hay que diferenciarlo con la inhibición de retorno, es la **alternancia espontánea**, que se define como la tendencia a no atender hacia una localización espacial previamente atendida, presenta un desarrollo más tardío (18 meses) (Douglas, 1972; Beracochea y Jaffard, 1990) y es dependiente del sistema atencional anterior (Clohessy et al., 1991). Ambos conceptos se diferencian en que la inhibición de retorno tiene una duración de 2-3 segundos y es dependiente de los colículos superiores, mientras que la alternancia espontánea es de mayor duración, asociada al hipocampo y sus conexiones con el lóbulo frontal (Vecera et al., 1991).

Posner (1980), basándose en trabajos de los años 70, comienza a plantear la posibilidad de que el cambio del foco atencional no se observa exclusivamente a través de los movimientos oculares. De hecho, introduce el concepto de **atención encubierta** para defender que hay un proceso atencional no visible conductualmente (sin movimiento de los ojos), que puede ocurrir unos 150 milisegundos antes del movimiento ocular, y que ya correspondería al proceso de **atención abierta** (Posner, 1980). También defiende que

la orientación abierta y la orientación encubierta dependen de mecanismos neuronales independientes, pero están funcionalmente relacionados e interactuando.

Continuando con la atención encubierta, **Posner, Cohen y Rafal (1982)** sugirieron que el desplazamiento o cambio del foco atencional depende de los colículos superiores y del lóbulo parietal (más concretamente área de Brodmann 7). Sin embargo, en estudios posteriores se concretó aún más la afirmación anterior. **Posner, Walker, Friedrich y Rafal (1984)** y **Posner, Inhoff, Friedrich y Cohen (1987)** propusieron, en base a sus resultados en pacientes con daño neurológico, al lóbulo parietal como el responsable de desenganchar el foco atencional del estímulo y de la posición espacial en la que está fijado, mientras que los colículos superiores se encargan de desplazar el foco atencional a través del campo visual hacia otra localización. Años más tarde, **Rafal y Posner (1987)** sugirieron que el tálamo es la estructura responsable de enganchar el foco atencional sobre el estímulo y una determinada localización espacial, sin poder concretar el núcleo concreto encargado de ello. De esta forma, en base a los estudios anteriores, en la atención encubierta se distinguen tres mecanismos separados: “desenganchar” el foco atencional de una posición para trasladarlo a otra diferente, el movimiento del foco atencional y, por último, volver a “enganchar” la atención sobre algún estímulo o región del espacio. Todos estos estudios sentaron las bases del modelo atencional de Posner y Petersen.

En este modelo, ambos autores defienden la importancia que cumple la atención como función cognitiva dentro de la jerarquía de procesos cognitivos que ocurren en el cerebro. Dicho de otro modo, sin atención no habría consciencia del mundo externo e interno, siendo difícil el funcionamiento de otros procesos cognitivos como la memoria, el lenguaje o la concentración, entre otras (**Posner, Sheese, Odludas y Tang, 2006**). Por esta razón, tratan de acercarse a la comprensión de la atención estableciendo un nexo entre las distintas operaciones cognitivas (expectativa, desplazamiento, alerta, orientación...) que ocurren bajo el “paraguas” de la atención y sus bases neuroanatómicas. Los autores establecen tres principios o ideas generales: el sistema atencional no es sinónimo de procesamiento de la información, aunque interactúa con dicho sistema; la atención está formada por diferentes redes neuronales; y cada una de estas redes cumple una función que puede ser descrita en términos cognitivos. Las redes que describen por primera vez son la red de alerta, la red de orientación y la red de detección; esta última denominación fue sustituida por la red ejecutiva años más tarde (**Posner y Petersen, 1990; Posner y Raichle, 1994**).

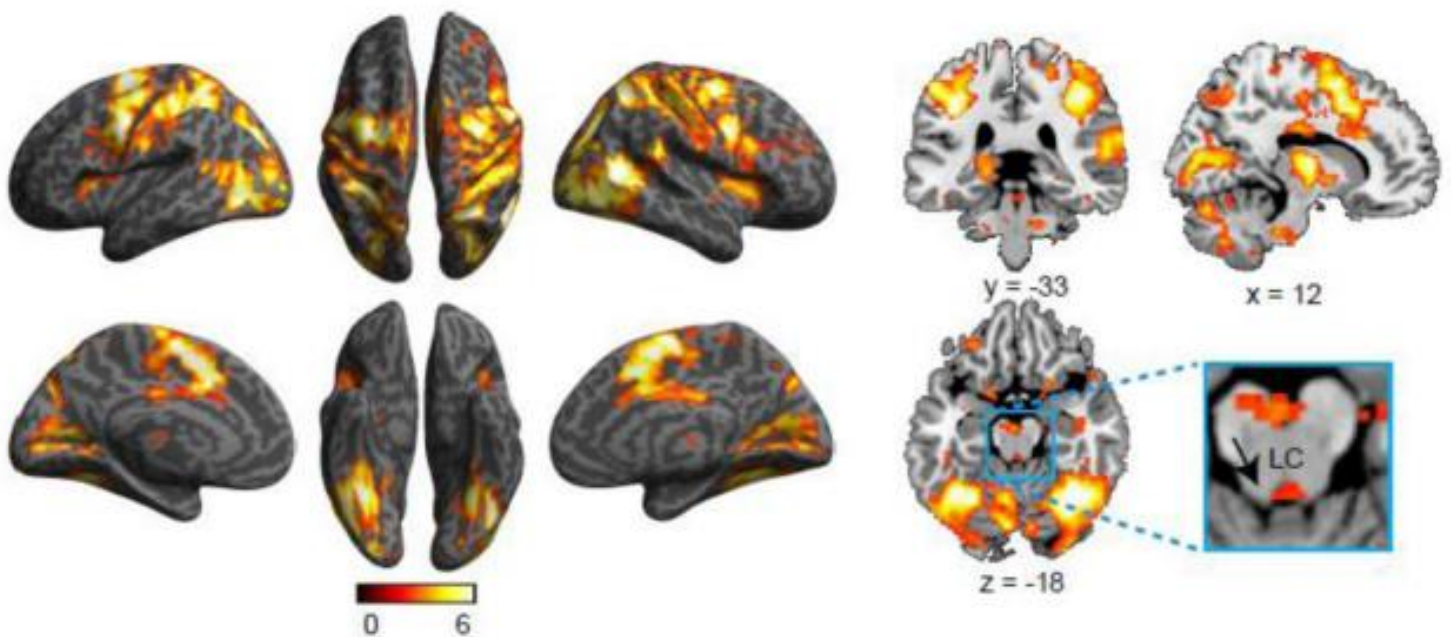
1.3.2. Modelo de tres redes de Posner y Petersen

1.3.2.1. Red de alerta

La red de alerta es la responsable de mantener un estado de *arousal* óptimo, preparando al organismo para responder más rápido en caso de que el entorno demande una respuesta. El neurotransmisor asociado al buen funcionamiento de la red de alerta es la noradrenalina (NA) mediante su proyección desde el Locus Coeruleus (LC) (Fernández-Duque y Posner, 1997; Xuan et al., 2016) (figura 8) hacia áreas corticales frontales y parietales (Morrison y Foote, 1986; Posner, Rothbart, Sheese y Voelker, 2012).

Figura 8. Áreas activadas asociada a la red de alerta (extraído de Xuan et al., 2016).

En la figura se puede observar activación (tonos naranja y rojo) preferentemente en regiones frontales y parietales en ambos hemisferios. Además del cerebelo y regiones del tronco del encéfalo.



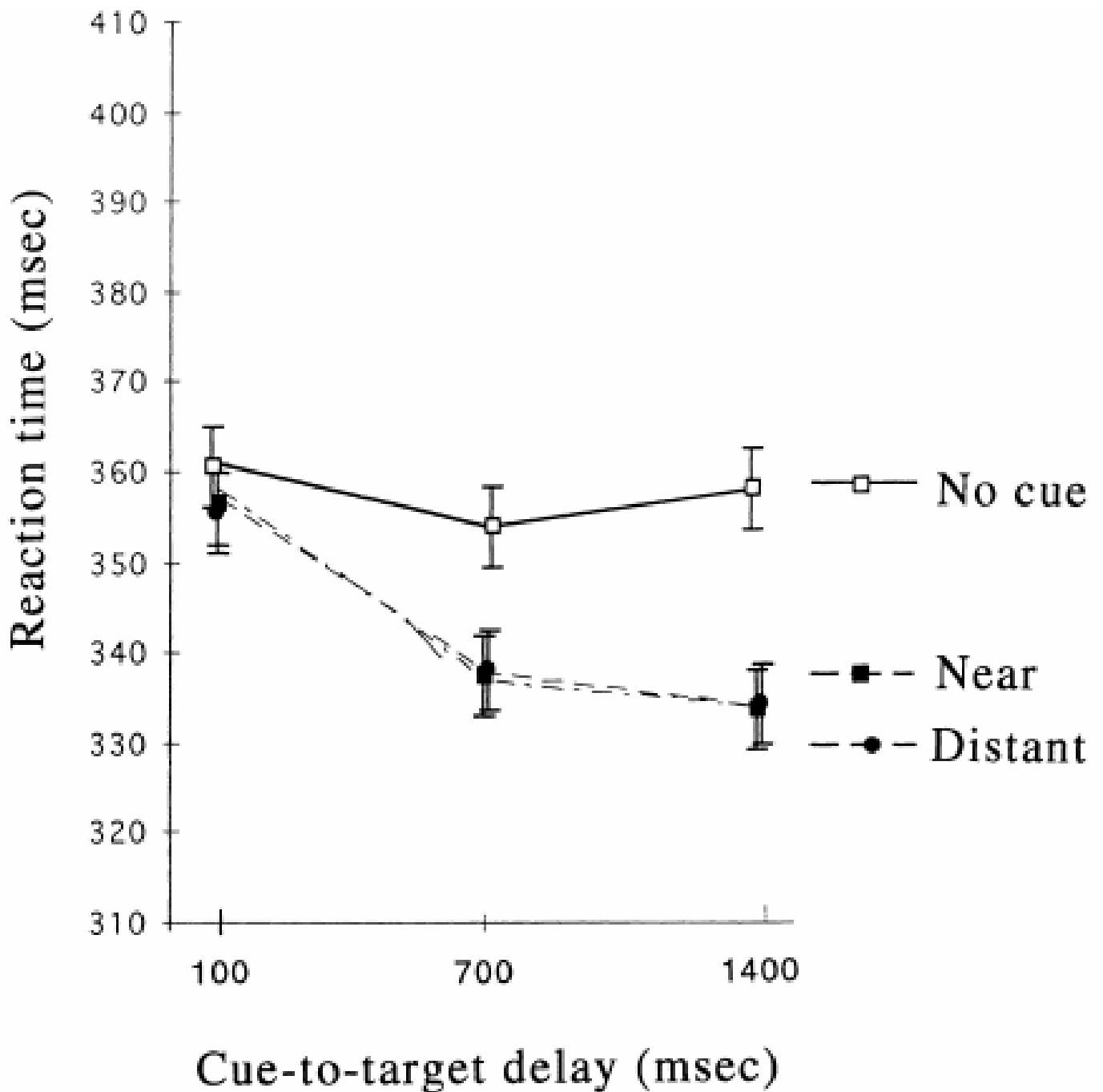
LC: Locus Coeruleus

Una forma de reclutar la alerta es presentar una clave visual o auditiva con algún tipo de información (temporal y/o espacial) antes de la presentación del estímulo objetivo. El nivel de alerta no afecta a la cantidad ni calidad de la información procesada, sino a la velocidad con la que se moviliza la orientación atencional y se ejecuta la respuesta exigida por el estímulo (Posner, 1994; Posner, 2008; Petersen y Posner, 2012; McCormick, Redden, Hurst y Klein, 2019). Niveles elevados de alerta producen respuestas más rápidas, provocando al mismo tiempo una mayor probabilidad de error (Posner y Petersen, 1990). A este fenómeno se le conoce como compensación de la velocidad por precisión (Wickelgren, 1977), entendido como el criterio de decisión del individuo de responder lentamente para cometer pocos errores o su inverso, priorizar las respuestas rápidas con el consiguiente aumento de los errores (Zimmerman, 2011). Este fenómeno ha sido observado sistemáticamente en diferentes paradigmas (*oddball*, tareas de discriminación, tareas de respuesta simple...). Además, se han estudiado las diferencias de género (Bianco et al., 2020), la influencia de la edad (Lucci, Berchicci, Spinelli, Taddei y Di Russo, 2013) y las bases neurales (Perri, Berchicci, Spinelli y Di Russo, 2014) que subyacen a la compensación de la velocidad por precisión. Sin embargo, se ha observado en un estudio de nuestro laboratorio que en el ANT los participantes mostraron un equilibrio entre la velocidad de la respuesta y la precisión de la misma (Galvao-Carmona et al., 2014).

Otro aspecto que ha sido investigado es cómo se distribuye la alerta por el campo visual. Fernández-Duque y Posner (1997) manipularon la distancia de la clave con respecto a la localización del estímulo objetivo generando dos condiciones (cerca y distante). Los autores observaron, contrario a Posner (1980), que no había diferencias en el RT entre ambas condiciones sugiriendo que la red de alerta no opera específicamente sobre la localización atendida (clave), sino que se distribuye homogéneamente por todo el campo visual (Fernández-Duque y Posner, 1997) (figura 9).

Por otro lado, cuando hablamos de alerta es importante distinguir entre alerta tónica (o vigilancia), entendida como un estado de alerta sostenido en el tiempo, y alerta fásica, definida como un cambio fisiológico rápido en respuesta a eventos externos, incrementando la preparación para responder (Posner, 1975; Posner, 2008; McCormick et al., 2019). Moruzzi y Magoun (1949) advirtieron la necesidad de un sistema reticular intacto para poder mantener la alerta (tónica). Por último, Posner et al. (2006) sugirieron que tanto la alerta tónica como la fásica dependen del LC.

Figura 9. Tiempos de reacción en función de la relación espacial entre la clave visual y el estímulo objetivo (extraído de Fernández-Duque y Posner, 1997). En la figura se puede observar que no hay diferencias en el tiempo de reacción entre las condiciones con claves (*near* ■ y *distant* ●). El eje X representa el tiempo en milisegundos entre la clave y el estímulo objetivo, y el eje Y el tiempo de reacción en milisegundos.



Sin embargo, sí se diferencian en la lateralización hemisférica, mientras la alerta tónica parece depender del hemisferio derecho (Posner, 2008; Petersen y Posner, 2012), la alerta fásica muestra relación con el hemisferio izquierdo (Coull, Frith, Buchel y Nobre, 2000; Fan, McCandliss, Fossella, Flombaum y Posner, 2005). De hecho, se ha observado que lesiones en el parietal derecho causan dificultades en el mantenimiento de la alerta (tónica) (Posner et al., 1987), mientras que lesiones del hemisferio izquierdo alteran la alerta fásica (Tartaglione, Bino, Spadavecchia y Favale, 1986).

Recientemente, con el ANT Zani y Proverbio (2017) han analizado la Negatividad del Conflicto (CN, por sus siglas en inglés), un ERP post-estímulo asociado a la resolución de conflictos que muestra mayor amplitud a mayor intensidad del conflicto (Botvinick, Braver, Barch, Carter y Cohen, 2001; Botvinick, 2007; Nakao y Wang, 2009; Nakao y Wang, 2010; Shenhav, Botvinik y Cohen, 2013), revelando mayor amplitud del CN en las condiciones que reclutan a la alerta mediante una clave previa, en comparación con aquellas condiciones que no han estado precedidas por una clave. Además, la amplitud fue mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Este hallazgo fue interpretado por los autores como una evidencia de que la alerta fásica (reclutada por la clave) depende del hemisferio izquierdo. Por otro lado, Mottaghy et al. (2006) han sugerido que el mantenimiento de la alerta (tónica) está sustentado en una red frontoparietal derecha, siendo la corteza cingulada anterior (CCA) la estructura pivotal entre las mismas. Por último, Lin y Lu (2016) han propuesto la existencia de dos tipos de alertas fásicas, una dependiente de mecanismos de control top-down y otra relacionada con procesos bottom-up.

Respecto a las bases neuroanatómicas de la red de alerta, estudios previos al desarrollo del modelo de Posner y Petersen ya señalaban la importancia del hemisferio derecho en el estado de alerta (Heilman, Valenstein y Watson, 1984; Coslett, Bowers y Heilman, 1987; Wilkins, Shallice y McCarthy, 1987; Yokoyama, Jennings, Ackles, Hood y Boller, 1987; Petersen, Fox, Posner, Mintun y Raichle, 1988), especialmente de la corteza frontal derecha (Cohen et al., 1988; Posner, 1994). Con la aparición del ANT (Fan, Wu, Fossella y Posner, 2001) se depura mucho más el conocimiento acerca de las bases neuroanatómicas de las redes. En el caso de la red de alerta hay involucradas estructuras frontales, áreas parietales posteriores, áreas visuales secundarias y tálamo (Posner et al., 2006; Posner, 2008; Kellerman et al., 2011). Además, Ge et al. (2013) señalaron que las conexiones cerebelo-talámicas son importantes para la red de alerta. Con el uso extendido

de las técnicas de neuroimagen se ha ido acumulando evidencias que apuntan hacia la dominancia derecha en la red de alerta (Fan, McCandliss, Sommer, Raz y Posner, 2002; Kellerman et al., 2011; Petersen y Posner, 2012). Sin embargo, Greene et al. (2008), mediante una versión lateralizada del ANT, no encontraron la supuesta dominancia del hemisferio derecho en la red de alerta. Por otro lado, Fan et al. (2005), aplicando el ANT, observaron activación del hemisferio izquierdo en la red de alerta, sugiriendo que la clave también se procesa temporalmente, no solo espacialmente. Por último, Asanowicz, Marzecová, Jaskowski y Wolski (2012), en un estudio de neuroimagen no encontraron un patrón claro de lateralización, concluyendo que la red de alerta se encuentra distribuida bilateralmente. Los autores lo atribuyen a la activación de la alerta fásica y tónica, ambas lateralizadas en el hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente.

1.3.2.2. Red de orientación

La red de orientación o red atencional posterior proporciona la capacidad para desplazar el foco atencional de forma selectiva hacia una posición espacial y/o estímulos relevantes, priorizando su procesamiento. Fernández-Duque y Posner (1997) ya apuntaron, basándose en estudios previos de modelos animales y estudios farmacológicos con pacientes neurológicos, la importancia de la acetilcolina (ACh) para el funcionamiento de la red de orientación. Desde entonces diversos estudios han apoyado la relación entre la acetilcolina y la red de orientación (Davidson y Marrocco, 2000; Parasuraman y Greenwood, 2004; Sundararajan, Fryxel y Parasuraman, 2009; Hasselmo y Sarter, 2011).

Respecto al efecto de beneficio de la orientación sobre las respuestas conductuales hay bastantes evidencias acumuladas. Ejemplo de ello es la mejora en el tiempo de reacción de la respuesta cuando la clave, previa al estímulo objetivo, es válida en comparación con claves no válidas, que fuerzan la reorientación de la atención hacia otra localización y/o estímulo (Posner y Neill, 2019). La causa de esta mejora en las respuestas por la orientación parece producirse por una potenciación del procesamiento sensorial. Esto es lo que han mostrado estudios, al observar que la amplitud del ERP P1 fue mayor sobre regiones occipitales cuando el estímulo objetivo vino precedido de una clave espacial que cuando le precedió una clave central o la condición no clave (Posner y Dehaene, 1995; Galvao-Carmona et al., 2014). De hecho, atender a un estímulo potencia la actividad de las neuronas responsables de procesar tanto la localización como las características de

este (Hillyard, Di Russo y Martinez, 2004; Tallon-Baudry, 2009); siendo la fuente neuronal de esa actividad neuronal la misma con independencia de la modalidad estimular (Driver, Eimer y Macaluso, 2004). Por último, a diferencia de la red de alerta que opera homogéneamente por todo el campo visual, la red de orientación sí muestra un comportamiento selectivo sobre la localización atendida (Fernández-Duque y Posner, 1997).

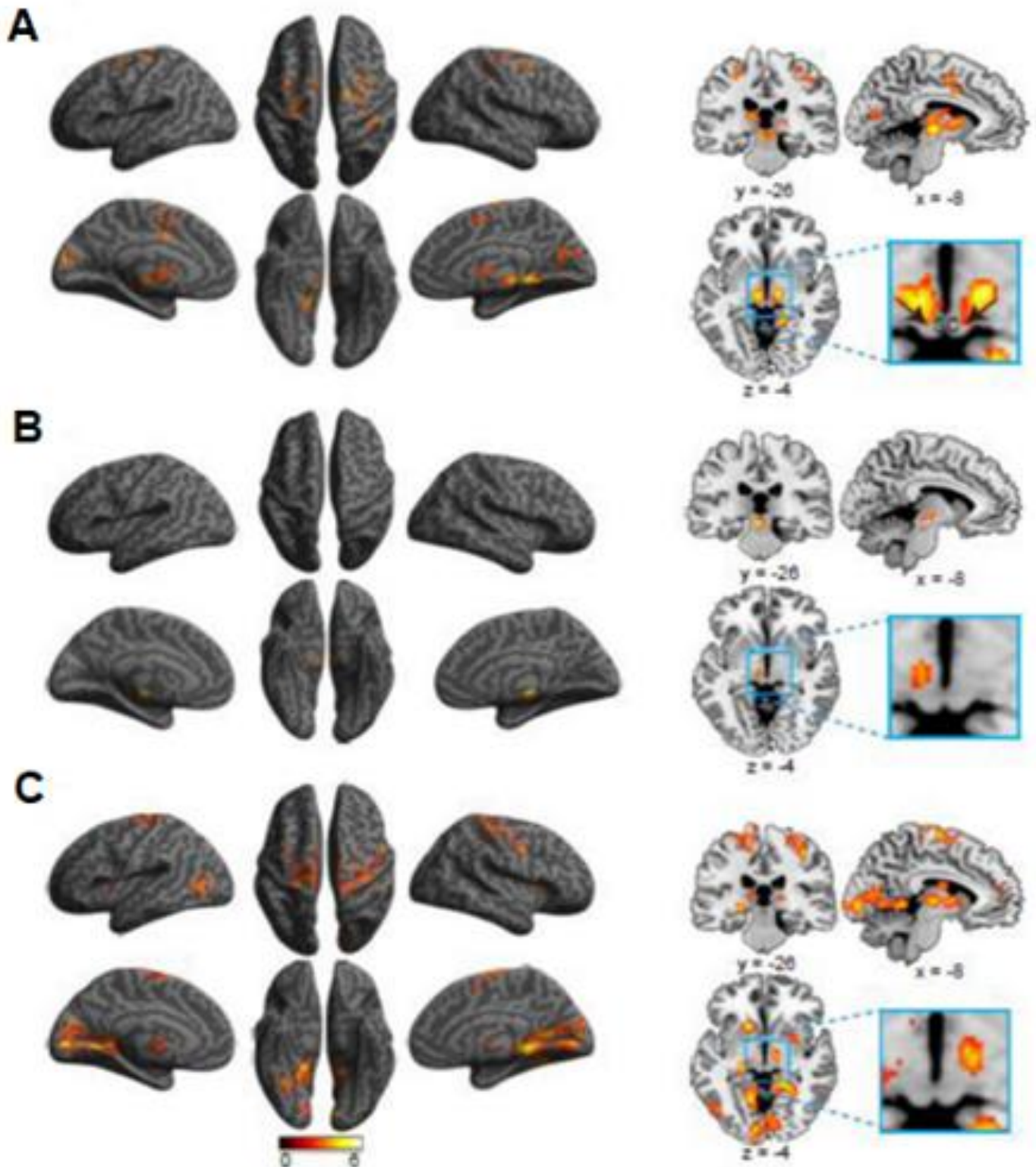
En cuanto a la neuroanatomía de la red de orientación se ha comprobado mediante estudio de lesiones que el hemisferio derecho controla ambos hemicampos visuales, mientras el izquierdo solo el hemicampo derecho (Posner y Deheane, 1995). En línea con lo anterior, Asanowicz et al. (2012) observaron esta mayor dominancia del hemisferio derecho cuando hay que reorientar la atención hacia una localización inesperada fuera del foco atencional actual.

Como se ha dicho anteriormente, las primeras áreas asociadas a la red de orientación y al desplazamiento del foco atencional fueron el lóbulo parietal (“desenganchar” la atención), colículos superiores (desplazamiento del foco atencional) y núcleo pulvinar del tálamo, (“enganche” de la atención) (figura 10) (Posner y Petersen, 1990; Posner, 2012); este último presenta proyecciones hacia corteza prefrontal, temporal y parietal posterior permitiéndole influir en la orientación atencional (Whishaw, 2018).

Un estudio de Coull y Nobre (1998) sentó las bases para una posterior diferenciación de dos redes de orientación. En este estudio observaron mediante tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) activación del campo ocular frontal (COF) y del surco intraparietal, especialmente el derecho. Este último dato es coherente con los estudios que propusieron la dominancia hemisférica derecha para el procesamiento del espacio (red de orientación) (Mesulam, 1981; Corbetta, Miezin, Shulman y Petersen, 1993; Nobre et al., 1997).

Con respecto a la actividad del COF, diferentes estudios también sugirieron una estrecha relación entre la preparación oculomotora y la orientación (Rizzolatti, Riggio, Dascola y Umiltá, 1987; Corbetta, 1998; Corbetta et al., 1998; Nobre, Allison y McCarthy, 1998). Por otro lado, se ha propuesto que en la unión temporoparietal interactúan distintos procesos atencionales, tanto espaciales como no espaciales (Coull y Nobre, 1998; Kellermann et al., 2011).

Figura 10. Áreas activadas asociadas a los diferentes procesos que ocurren en la red de orientación (extraído de Xuan et al., 2016). En tonos naranja y rojo: (A) desenganche del foco atencional, (B) movimiento del foco atencional y enganche del mismo en un punto, y (C) la suma total de la red de orientación.



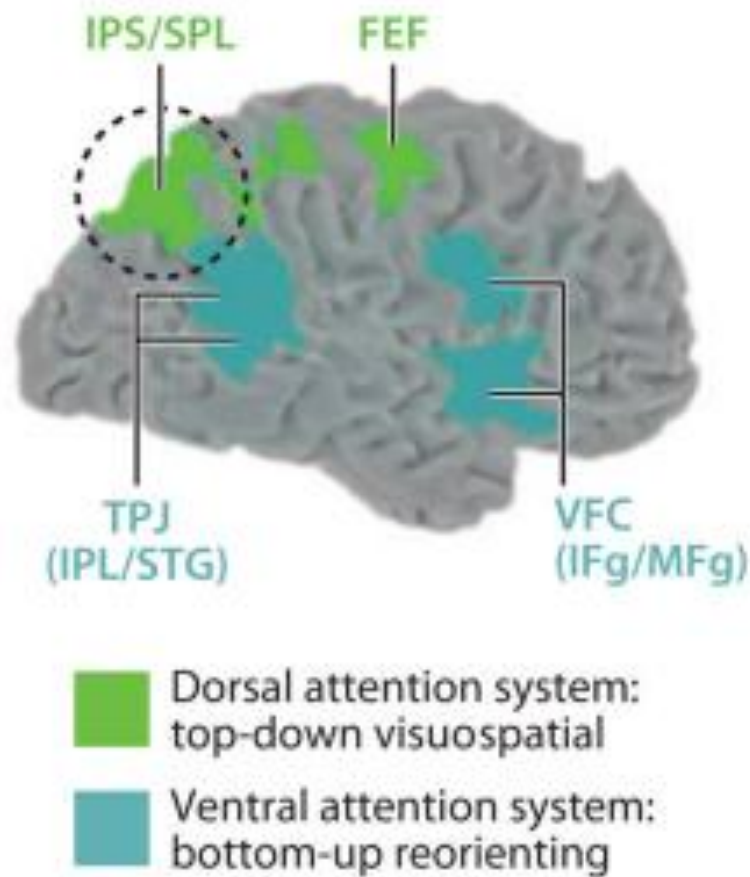
Respecto a la unión temporoparietal [Wu et al. \(2015\)](#) han señalado que es vital para la interacción de procesos de control *top-down* y *bottom-up*. [Posner \(2012\)](#) apuntó que la unión temporoparietal es crucial para la red de orientación. También se ha observado activación cerebelar durante la orientación de la atención ([Coull y Nobre, 1998](#)). Por otro lado, [Corbetta y Shulman \(2002\)](#) identificaron dos redes dentro de la red de orientación. Una dorsal formada por el campo ocular frontal y el surco intraparietal superior, responsable del control del foco atencional, y otra ventral constituida por el córtex frontal ventral y la unión temporoparietal, vital para el traslado del foco atencional, especialmente hacia estímulos periféricos ([figura 11](#)).

Además, en este mismo estudio se observa una bilateralización por parte de la vía dorsal, mientras la vía ventral presenta conexiones más sólidas en el hemisferio derecho. Este modelo de dominancia hemisférica es el que usaron [Asanowicz et al. \(2012\)](#) para explicar la dominancia del hemisferio derecho en el control de la reorientación, dependiente de la vía ventral. Esta función de reorientación de la red de orientación ventral parece confirmarse en el estudio de [Spagna, Martella, Fuentes, Marotta y Casagrande \(2016\)](#) donde se observó mejor rendimiento cuando la atención había que reorientarla hacia el campo visual izquierdo, movimiento controlado por el hemisferio derecho. Sin embargo, esta superioridad solo se muestra cuando la tarea es simple, cuando aumenta en complejidad desaparece. Los autores justifican este fenómeno sugiriendo que tareas complejas requieren de colaboración interhemisférica.

Por otro lado, ante el hallazgo de que la vía ventral sea la responsable de facilitar la reorientación del foco atencional los autores sugirieron que la vía ventral es más sensible a la estimulación sensorial, mostrando mayor activación tras la aparición del estímulo objetivo ([Corbetta y Shulman, 2002](#)). Además, [Womelsdorf et al. \(2007\)](#) sugirieron que para que haya un óptimo funcionamiento de la red de orientación debe haber una sincronización en el ritmo de la actividad entre la vía dorsal atencional y las áreas visuales ventrales. De esta forma, el foco atencional atenderá el estímulo objetivo (áreas visuales ventrales), en la localización exacta (vía dorsal atencional).

Años después, apoyando la existencia de ambas redes de orientación, [Posner \(2016\)](#) argumentó que la red dorsal de la orientación corresponde al control *top-down* voluntario de la atención, mientras que la red ventral responde a un control *bottom-up*, más automático y dependiente de la entrada sensorial. En base a todo lo anterior existe consenso en considerar que la orientación está sustentada en una red frontoparietal.

Figura 11. Redes de orientación dorsal y ventral (extraído y modificado de Petersen y Posner, 2012). Las áreas coloreadas de verde corresponden a la vía dorsal atencional y las áreas azuladas a la vía ventral atencional.



IPS: Surco intraparietal; IPL: Lóbulo intraparietal; SPL: Lóbulo parietal superior; FEF: Campo ocular frontal; VFC: Corteza frontal ventral; TPJ: Unión temporoparietal; STG: Giro supramarginal; IFg: Giro frontal inferior; MFg: Giro frontal medial.

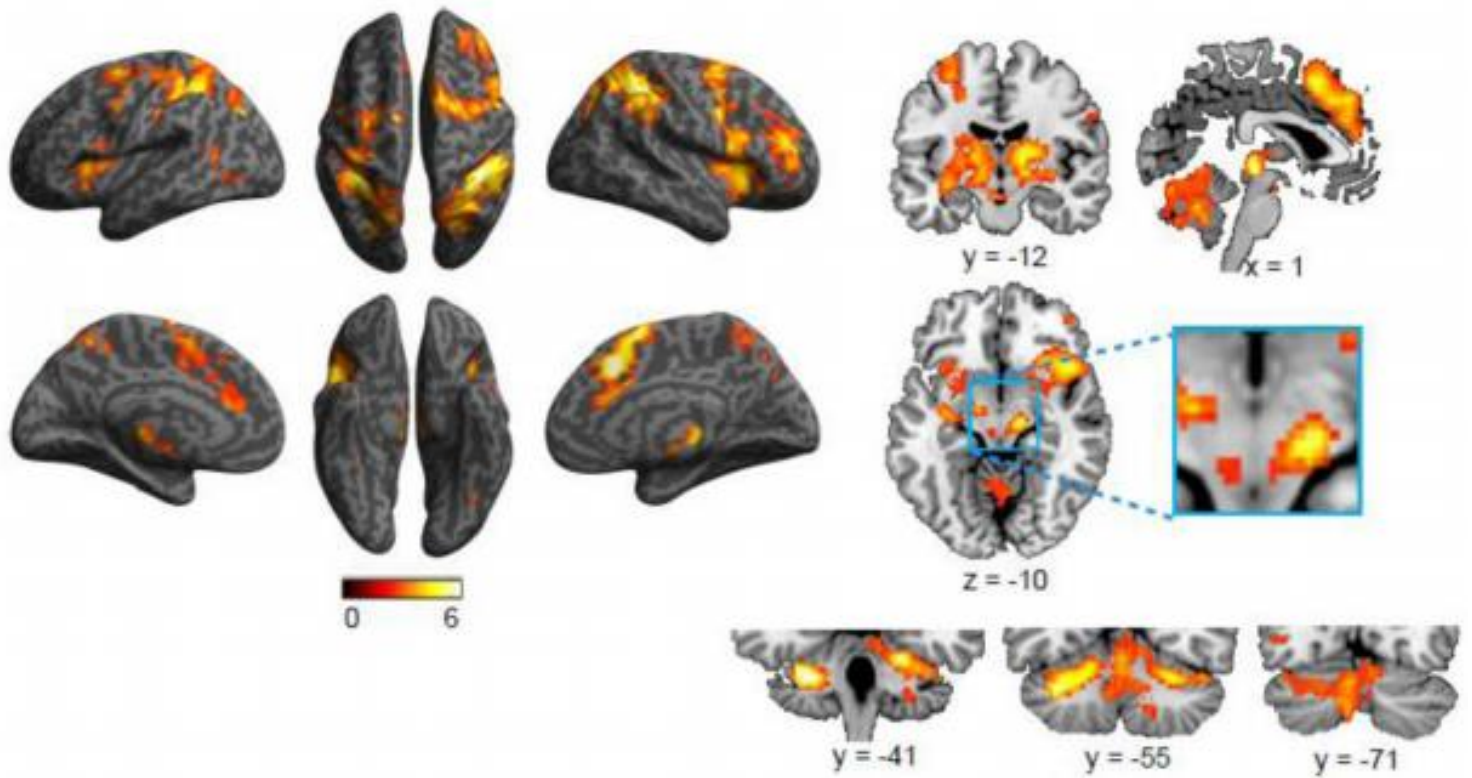
1.3.2.3 Red ejecutiva

La red ejecutiva o red de conflicto o sistema atencional anterior se encarga de monitorizar la tarea, detectar errores y solucionar conflictos cognitivos (Posner y Petersen, 1990; Posner y Dehaene, 1995), supervisando el rendimiento de las regiones cerebrales posteriores (Posner, 1994), reclutando y controlando áreas cerebrales para realizar tareas cognitivas complejas (Posner y Dehaene, 1995). Por otro lado, el neurotransmisor asociado al buen rendimiento de la red ejecutiva es la dopamina (DA) liberada por el área tegmental ventral (ATV) (Williams y Goldman-Rakic, 1998; da Silva Alves et al., 2011); diferentes estudios genéticos confirman la relación entre la DA y la red ejecutiva (Fan, Fossella, Sommer, Wu y Posner, 2003; Sheese, Voelker, Rothbart y Posner, 2007; Zhu et al., 2013). En definitiva, la red ejecutiva potencia la actividad de las redes neuronales relevantes para alcanzar los objetivos de una determinada tarea, mientras inhibe la actividad de aquellas redes que no son necesarias en ese momento y están compitiendo por los recursos (Posner, Rothbart, Sheese y Voelker, 2014).

Los estudios de neuroimagen reflejan claramente que en tareas en las que hay que resolver un conflicto cognitivo la red ejecutiva se activa (Badgalyan y Posner, 1998), siendo mayor su actividad conforme más compleja sea la tarea (Posner et al., 1997). Según Norman y Shallice (1986) y Shallice (1994) hay situaciones en las que los procesos automatizados fallan y hay que activar un mecanismo de control que correspondería a la red ejecutiva. Estas situaciones son: la planificación o toma de decisiones; corrección de errores; emitir respuestas nuevas que no están bien adquiridas; situaciones complejas o peligrosas; y situaciones que exigen respuestas distintas a las habituales. De hecho, se ha observado sistemáticamente que la CCA se activa en todas las situaciones anteriores nombradas (Posner y DiGirolamo, 1998; Petersen y Posner, 2012). No obstante, no es la única región asociada a la red ejecutiva (figura 12). A un nivel más microscópico, se le ha otorgado mucha importancia en el funcionamiento ejecutivo a un tipo de neuronas llamadas “*Von Economo*” presentes exclusivamente en la CCA y en la ínsula (Dosenbach et al., 2007).

En los últimos años, los estudios se han focalizado también sobre la dominancia hemisférica de la red ejecutiva. Acorde con las teorías sobre la especialización hemisférica de la atención, los estudios han observado mejor rendimiento de la red ejecutiva cuando el estímulo se presenta en el hemicampo visual izquierdo, sugiriéndose que el funcionamiento de dicha red depende en mayor medida del hemisferio derecho (Asanowicz et al., 2012; Spagna, Kim, Wu y Fan, 2020).

Figura 12. Áreas activadas asociada a la red ejecutiva (extraído y modificado de Xuan et al., 2016). En la figura se pueden observar activación (tonos naranja y rojo) preferentemente en regiones frontales y parietales en ambos hemisferios. Además, del cerebelo y otras regiones subcorticales y del tronco del encéfalo.

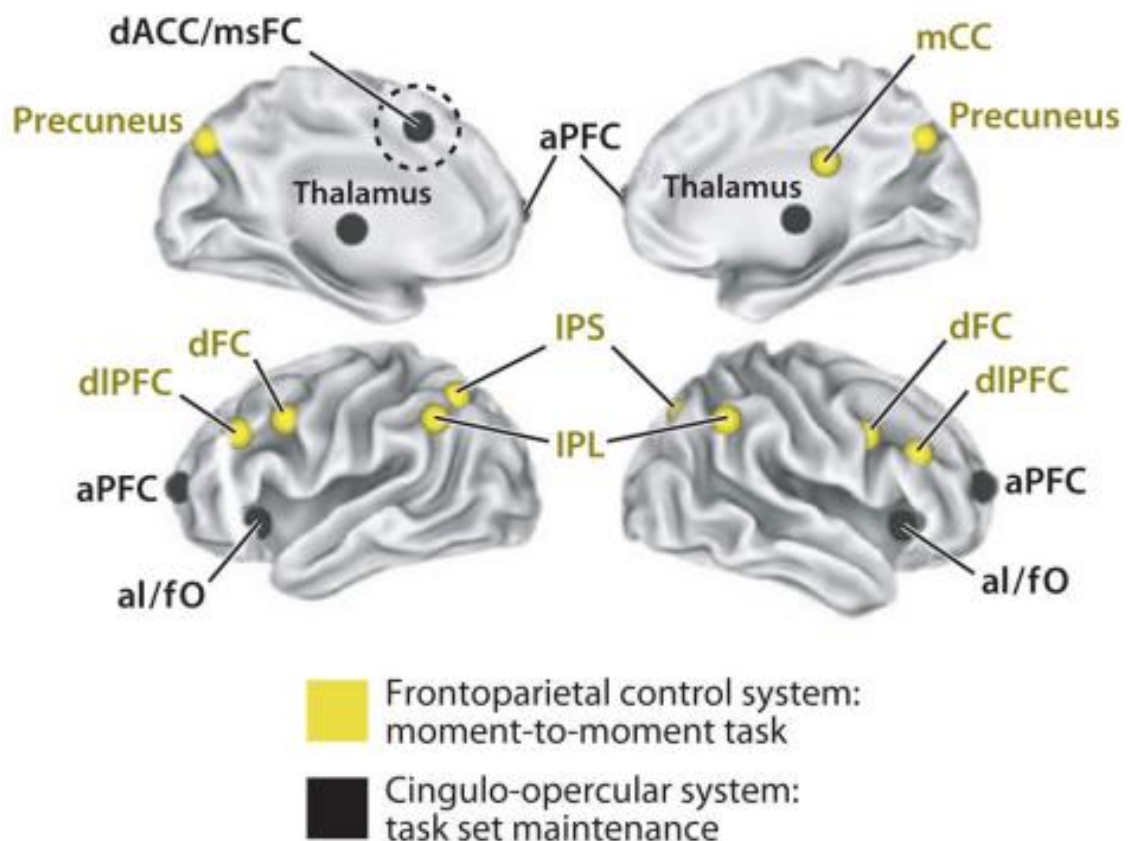


Esta dominancia derecha para la red ejecutiva se puede sustentar en una mayor cantidad de sustancia gris de la CCA derecha en comparación con su homóloga en el hemisferio izquierdo, y en una mayor conectividad intrahemisférica CCA – dIPFC (corteza prefrontal dorsolateral) en el hemisferio derecho, facilitando una transmisión más rápida de la información conflictiva (Yan et al., 2009).

Además, esta superioridad del hemisferio derecho sobre el izquierdo ocurre tanto en condiciones experimentales con la alerta incrementada como con la orientación sobre la localización espacial señalada por la clave, incluso cuando la clave es no válida (Spagna et al., 2020). La lateralidad hemisférica de la red ejecutiva también se ha observado en un estudio de ERPs asociado al procesamiento del conflicto (negatividad del conflicto, CN), en el que la amplitud del CN fue mayor en regiones frontocentrales del hemisferio derecho en las condiciones incongruentes (conflicto) (Zani y Proverbio, 2017). No obstante, otros estudios no han observado dominancia hemisférica derecha en la red ejecutiva (Green et al. 2008; Spagna et al., 2016). Por último, Spagna et al. (2020) para explicar los resultados contradictorios sugieren que la representación bilateral de una red, en este caso la red ejecutiva, no imposibilita la existencia de una dominancia hemisférica, en este caso derecha. En el paradigma del ANT, el uso de estímulos imperativos no verbales puede ser la razón por la que el hemisferio derecho muestre mayor dominancia en este tipo de tareas.

Siguiendo la línea marcada por Bush, Luu y Posner (2000) y al igual que ocurre en la red de orientación, los estudios de Dosenbach et al. (2006, 2007) y Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar y Petersen (2008) apoyan la existencia de dos redes ejecutivas distintas que realizan función de control *top-down* (Figura 13). Una red frontoparietal (regiones parietales y frontales laterales), distinta a la descrita en la red de orientación, y una red cíngulo-opercular (corteza cingulada, línea frontal media e ínsula anterior) que corresponde con la red ejecutiva descrita en los primeros años del modelo. La primera red, la frontoparietal, estaría asociada entre otras funciones al inicio de la tarea, al ajuste del comportamiento durante la misma, y a operar en ventanas temporales breves. La segunda red, cíngulo-opercular, estaría más relacionada con la monitorización de la tarea y análisis de las consecuencias de las respuestas (Petersen y Posner, 2012; Posner et al., 2012). Ambas redes se encuentran integradas durante la infancia, diferenciándose una de otra en la edad adulta (Posner et al., 2012).

Figura 13. Redes ejecutivas frontoparietal y cíngulo-opercular (extraído y modificado de Petersen y Posner, 2012). Se observa en amarillo las áreas que corresponden a la red frontoparietal y en color negro las áreas integradas en la red cíngulo-opercular.



dACC: Corteza cíngulada dorsal; **aPFC:** Corteza prefrontal anterior; **msFC:** Corteza frontal mesial; **mCC:** Corteza central medial; **dIPFC:** Corteza prefrontal dorsolateral; **aI:** Ínsula anterior; **IPS:** Surco intraparietal; **IPL:** Lóbulo intraparietal; **fO:** Opérculo frontal; **dFC:** Corteza frontal dorsal; **mCC:** Corteza central medial.

1.3.3. Paradigma del ANT

El ANT fue desarrollado por Fan et al. (2001) para evaluar la eficiencia de las redes atencionales descritas en el modelo de Posner y Petersen (Posner y Petersen, 1990; Petersen y Posner, 2012). Se trata de una combinación de dos paradigmas experimentales que ya se habían usado previamente.

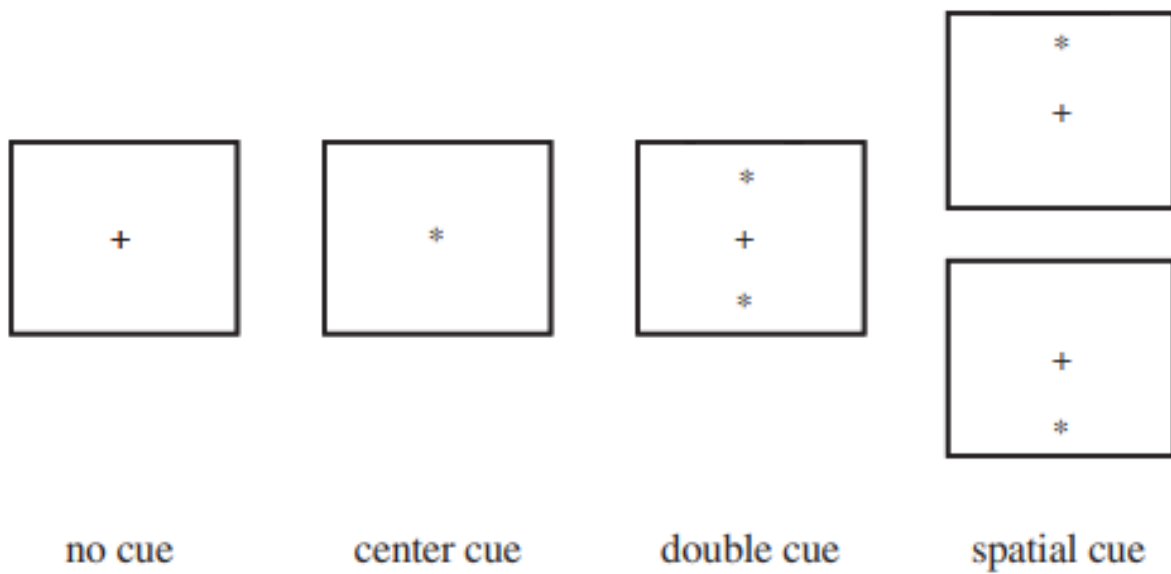
Uno es el “paradigma de claves” que consiste en la presentación de una señal, normalmente visual, que avisa de la llegada de un estímulo objetivo al que hay que responder según las indicaciones recibidas. El otro paradigma empleado para el diseño del ANT es el paradigma de flancos o *flankers* (Eriksen y Eriksen, 1974). Esta tarea consiste en presentar el estímulo objetivo, al que tienen que responder los sujetos en función de las indicaciones recibidas, rodeado o flanqueado por estímulos distractores.

De manera sistemática, los estudios han mostrado un aumento en la velocidad de la respuesta en aquellas condiciones donde el estímulo es precedido de una clave, en comparación con las condiciones donde hay ausencia de claves. Estas claves pueden ser: temporales, avisando de la llegada inminente del estímulo, o espaciales, que indican, con cierta probabilidad o total certeza, dónde aparecerá.

Con el objetivo de que el ANT fuese útil para evaluar la red de alerta y la red de orientación, Fan et al. (2001) establecen cuatro situaciones de claves posibles: no clave (NC), clave central (CC), doble clave (DC) y clave espacial (SC, por sus siglas en inglés) (Figura 14). La clave consiste en un asterisco, ausente en la condición no clave (se mantiene la cruz de fijación), sustituyendo en el centro de la pantalla a la cruz de fijación en la condición clave central, colocado arriba y debajo de la cruz en la condición doble clave o únicamente arriba o abajo en la condición clave espacial.

Estas cuatro condiciones son suficientes para poder obtener una medida de la eficiencia de las redes de alerta y orientación, pero no para la red ejecutiva ni para las interacciones entre las redes atencionales. Es importante saber que en el diseño original la clave espacial era siempre válida, es decir, el estímulo objetivo fue presentado siempre en el lugar indicado por la clave. En posteriores versiones se introducen las claves no válidas con el objetivo de obtener una medida del mecanismo de reorientación (Callejas, Lupiáñez, Funes y Tudela, 2005; Fan et al., 2009).

Figura 14. Las cuatro condiciones de claves de la versión original del ANT (extraído y modificado de Fan et al., 2002).



Siguiendo con el diseño de la tarea, para poder obtener una medida de la red ejecutiva y de las interacciones entre las redes [Fan et al. \(2001\)](#) emplearon tres tipos de estímulos objetivos, precedidos siempre por alguna de las condiciones de claves (NC, CC, DC o SC) ([figura 15](#)). El estímulo objetivo consiste en cinco flechas dispuestas horizontalmente, de las cuales la flecha central es el estímulo objetivo y las flechas restantes son los estímulos distractores. Estas flechas distractoras apuntan en el mismo sentido que la flecha central (condición congruente) o en sentido opuesto (condición incongruente). Otra posibilidad de la versión original es que el estímulo objetivo no esté rodeado por flechas, sino por líneas horizontales que no apuntan hacia ningún sentido (condición neutra). Estos tres tipos de estímulos permiten obtener una medida de la red ejecutiva y de las interacciones con las redes de alerta y orientación.

En definitiva, el ANT consta de dos intervalos, el intervalo de clave o de expectativa y el intervalo del estímulo objetivo o de respuesta. En la [figura 16](#) se presenta la estructura de la versión original del ANT. Al igual que ocurre con las claves y los estímulos objetivos, la secuenciación de la tarea también ha sido objeto de modificaciones; concretamente el intervalo temporal entre la clave y el estímulo objetivo o la duración de la presentación de ambos estímulos (clave y estímulo objetivo) en la pantalla. Las manipulaciones de las claves, de los estímulos objetivos o del curso temporal de la tarea han conducido a resultados y hallazgos diferentes, sin necesidad de ser excluyentes entre ellos. Además de facilitar una observación más detallada de los efectos, estas modificaciones han permitido observar nuevas interacciones entre redes, dando cuenta de la verdadera complejidad del sistema atencional y de la cantidad de procesos cognitivos que ocurren, de forma paralela o secuencial, durante la tarea.

Por último, esta tarea arroja unos resultados conductuales observados de forma sistemática en los distintos estudios que han empleado el ANT. La condición SC genera tiempos de reacción más rápidos (menores) que las condiciones CC, DC y NC (en este orden). Con respecto al factor congruencia, los estímulos congruentes producen menores RT (más rápidos) que los estímulos incongruentes. Con respecto a la precisión de la respuesta, la condición clave espacial (SC) es la que presenta mayores niveles de precisión, siendo la condición no clave (NC) la que produce mayor tasa de error (menor precisión). De igual modo, los estímulos congruentes facilitan la respuesta del sujeto generando respuestas más precisas en promedio que con los estímulos incongruentes.

Figura 15. Tipos de estímulos objetivos usados en la versión original del ANT
(extraído y modificado de Fan et al., 2002).

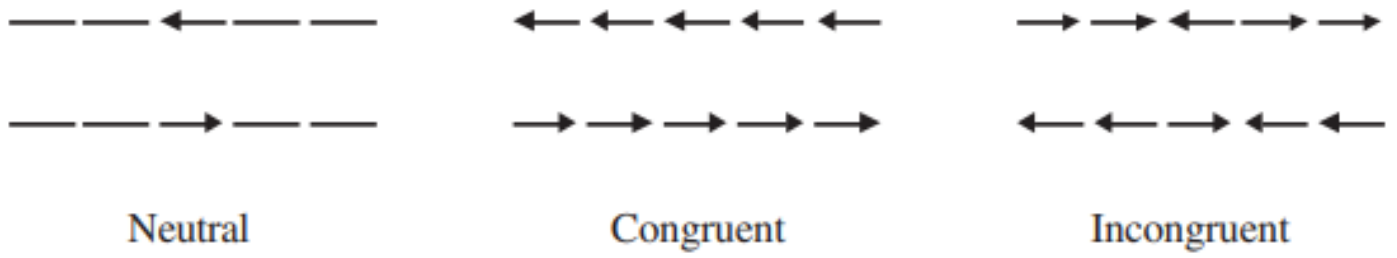
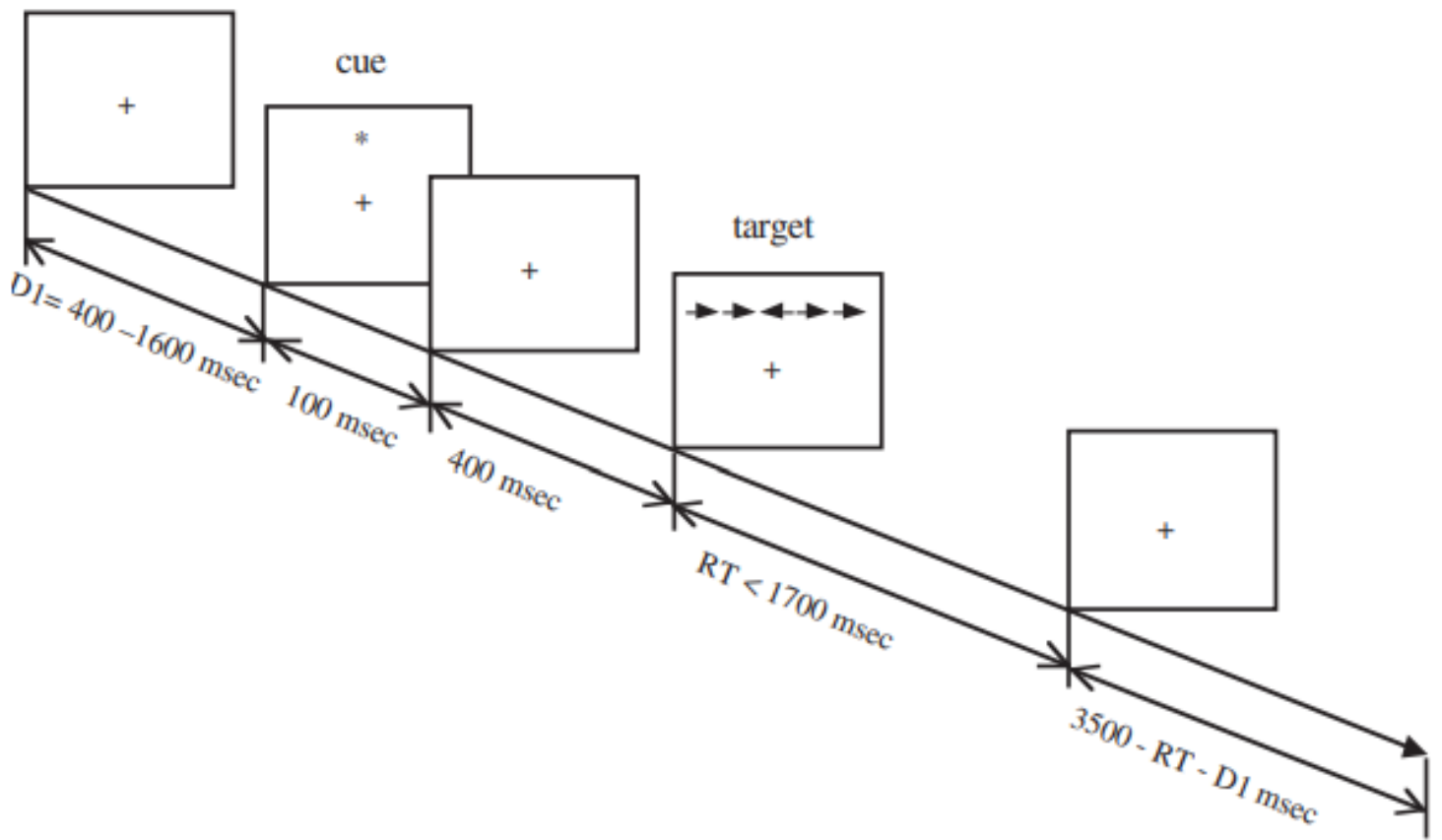


Figura 16. Secuencia de un ensayo del diseño original del ANT (extraído y modificado de Fan et al., 2002).



RT: Tiempo de reacción; msec: milisegundos.

1.4. El deterioro atencional en la EM estudiado con el *Attention Network Test*

Comprender qué alteraciones se producen en la anatomía y en la funcionalidad del cerebro en los procesos cognitivos afectados en las enfermedades neurodegenerativas es aún un desafío para la neurociencia actual. Desde la neurociencia experimental, algunos test computarizados, como el ANT, han sido desarrollados para mejorar nuestro conocimiento de las redes neurales involucradas en la cognición, en este caso de las redes atencionales.

El ANT es una prueba computarizada que se ha empleado en más de 400 estudios publicados desde su aparición en el 2001 (Fan et al., 2001). La mayoría de estos estudios defienden su utilidad como prueba para evaluar la actividad de las redes atencionales en sujetos humanos. Una prueba de la transversalidad del ANT es la ingente cantidad de variables tan diversas que han sido estudiadas con esta tarea.

El ANT se ha empleado para analizar el rendimiento de las redes atencionales en conductores, en deportistas, en personas bilingües, en personas con alteraciones neuronales, con patologías médicas (diabetes, cáncer, fibromialgia...) o psiquiátricas (depresión, ansiedad, esquizofrenia, autismo, TDAH...). También se ha investigado el efecto que determinadas sustancias (modafinilo, antihistamínicos, cafeína, glutamina, sustancias volátiles...) pueden producir en el sistema atencional. Otros aspectos estudiados con el ANT son los procesos psicológicos (tolerancia, locus de control, resolución de conflictos, anticipación...) o la genética asociada a las redes atencionales. Por último, las enfermedades neurodegenerativas como la EM también han sido objeto de estudio en investigaciones que han usado el ANT como paradigma, aportando conocimiento acerca del funcionamiento atencional y su deterioro en enfermedades neurodegenerativas (véase revisión Sarrias-Arrabal, Izquierdo-Ayuso y Vázquez-Marrufo, 2020). Sin duda, comprender las bases anatómico-funcionales del deterioro de las redes neurales cognitivas en las enfermedades neurodegenerativas es uno de los desafíos de la neurociencia actual.

A pesar de que el ANT fuese desarrollado en el 2001 (Fan et al., 2001), no fue hasta 2010 cuando se aplicó por primera vez en población con EM. En este primer estudio, Urbanek et al. (2010) encontraron alteraciones en la red de alerta en pacientes con EM, mientras que la red de orientación y la red ejecutiva se mostraron intactas. Los autores sugirieron que el déficit en la alerta refleja la dificultad para aprovechar la información aportada por la clave y preparar la respuesta, o la falta de capacidad del paciente para mantener un nivel

de alerta adecuado para responder en ausencia de la clave, generando respuestas menos precisas y más tardías. Además, los autores observaron una mayor interferencia de la alerta sobre la red ejecutiva en pacientes con EM que en el grupo control sano. Otros autores, [Crivelli et al. \(2012\)](#) confirmaron la alteración de la red de alerta en etapas tempranas de la enfermedad, antes de que surjan otros déficits clínicos y cognitivos. Al igual que en el estudio de [Urbanek et al. \(2010\)](#) encontraron que la influencia negativa de la alerta sobre la red ejecutiva fue mayor en pacientes con EM que en el grupo control sano. De hecho, en ambos estudios la interacción entre la red alerta y red ejecutiva en el grupo control sano no fue significativa, aunque sí mostró tendencia a la significación; mientras que en pacientes sí fue significativa la interacción entre la red de alerta y red ejecutiva ([Urbanek et al., 2010](#); [Crivelli et al., 2012](#)). Sin embargo, en el trabajo de [Vázquez-Marrufo et al. \(2014\)](#), la red de alerta mostró menor interferencia sobre la red ejecutiva en pacientes con EM, atribuido a un déficit en la red de alerta que no alcanza el nivel de actividad necesario para que se produzca dicha interferencia sobre la red ejecutiva. A pesar de que no se proporcionan evidencias anatómico-funcionales, diversos autores proponen al tálamo como la estructura principal bajo la que subyace el déficit en la red de alerta ([Urbanek et al., 2010](#); [Crivelli et al., 2012](#)).

Con respecto a la red ejecutiva, parece que también puede verse afectada desde las fases iniciales de la enfermedad ([Wojtowicz et al., 2013](#)). Por otro lado, empleando el ANT-Interacción (ANT-I) en pacientes con EM, no se han encontrado déficits en las redes de alerta o de orientación, pero sí de la red ejecutiva, sugiriéndose alteraciones en los mecanismos de control atencionales *top-down* y en la asignación de recursos cognitivos ([Omisade et al., 2012](#); [Wojtowicz et al., 2013](#)). Además, [Omisade et al. \(2012\)](#) mostraron en pacientes con EM mediante resonancia magnética (RM) que, a mayores alteraciones estructurales, peor rendimiento ejecutivo.

Por otro lado, se han aplicado técnicas como la electroencefalografía o la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS, por sus siglas en inglés) en el ANT con el objetivo de profundizar en las bases neurales de las alteraciones atencionales en pacientes con EM ([Vázquez-Marrufo et al., 2014](#); [Ayache et al., 2016](#)). En este sentido, [Vázquez-Marrufo et al. \(2014\)](#) encontraron, analizando variables psicofisiológicas como los ERPs, que la amplitud de la CNV puede ser un posible correlato de las alteraciones en la red de alerta y en la red de orientación. Concretamente, los autores observaron menor amplitud de la CNV en pacientes con EM, respecto a los controles sanos, en el intervalo temporal

entre la clave y el estímulo objetivo. Esto sugiere posibles alteraciones en las diversas regiones responsables de la CNV en la corteza de los pacientes con EM.

Con respecto a la tDCS, [Ayache et al. \(2016\)](#) comprobaron si la tDCS sobre la dlPFC izquierda producía en pacientes con EM efectos terapéuticos en el rendimiento de las redes atencionales evaluadas con el ANT. Los autores observaron que la estimulación sobre dlPFC izquierda producía cambios en la sensación de dolor, mientras que no causaba cambios en la eficiencia de las redes atencionales. Los autores lo atribuyen a la complejidad de las redes atencionales con conexiones cortico-corticales y cortico-subcorticales, siendo insuficiente la estimulación de una región exclusiva para provocar efectos observables. Otro argumento puede ser que las alteraciones estructurales y funcionales presentes en EM asociadas a las redes atencionales ([Urbanek et al., 2010](#); [Crivelli et al., 2012](#); [Wojtowicz et al., 2013](#); [Vázquez-Marrufo et al., 2014](#)) impidan o dificulten obtener beneficios mediante la tDCS.

En cuanto a las medidas conductuales aplicando el ANT en pacientes con EM, [Wojtowicz et al. \(2013\)](#) observaron mayor variabilidad intraindividual de las respuestas (VII) en los pacientes con EM. Sin embargo, no encontraron correlaciones entre la VII y el rendimiento de las redes atencionales, sugiriéndose que la VII podría funcionar como una medida aislada del funcionamiento cognitivo. De hecho, [Wojtowicz et al. \(2014\)](#) propusieron que la VII podía ser útil para el seguimiento longitudinal de las alteraciones cognitivas en pacientes con EM con discapacidad neurológica leve y sintomatología clínica estable. En este sentido, en otras poblaciones clínicas una mayor VII respecto a los controles sanos ha sido asociada a daños en la sustancia blanca y gris ([MacDonald, Li y Bäckman, 2009](#)).

Respecto al aspecto metodológico del ANT, [Roth et al. \(2015\)](#) calcularon diferentes formas de computación de las redes atencionales empleando los tiempos de reacción como medida, obteniendo déficits en la red de alerta o en la red ejecutiva según el método de cálculo. Por último, [Galvao-Carmona et al. \(2014\)](#) concluyeron que el cálculo de redes atencionales mediante sustracciones puede inducir a errores en la interpretación de los datos, señalando que no se trata de un método fiable. Los autores argumentaron por un lado la imposibilidad de aislar los efectos de cada red debido a las interacciones que se producen entre las redes durante la tarea, y, por otro lado, el desconocimiento acerca de la razón por la que el valor del efecto de la red ha cambiado. Dicho de otra forma, si el valor de la sustracción para la red de alerta es de 57 ms, y posteriormente de 83 ms, este

cambio puede ser provocado por el empeoramiento en una condición determinada (NC) o por la mejora en el rendimiento de la otra condición empleada para la substracción de la red de alerta (DC o CC). Por ello, basándonos en estas dos últimas investigaciones no se han calculado los efectos de redes en el presente estudio.

2. Hipótesis y objetivos

Tras lo planteado en la introducción, se puede observar que no existe ningún trabajo que haya estudiado las redes atencionales del modelo de Posner y Petersen en EM mediante un análisis tiempo-frecuencia de la actividad cerebral. Por lo tanto, la novedad de este trabajo radica en aplicar dicho análisis a las bandas alfa (alfa bajo y alfa alto) y gamma de la actividad cerebral registrada tanto en controles sanos como en pacientes con EM mientras realizan el ANT. Además, otras de las novedades de este estudio es el análisis de la actividad no fase, poco estudiada en general, y con ningún trabajo previo realizado en EM.

Dicho esto, este estudio reúne las condiciones necesarias, por las novedades que introduce, para aumentar el conocimiento básico sobre la alteración de las redes atencionales y su dinámica funcional en EM. Incluso, es posible desgranar en profundidad las redes atencionales encontrando cuáles son los posibles mecanismos cognitivos atencionales afectados.

Por lo tanto, las novedades de este trabajo nos han permitido analizar de forma más precisa las redes atencionales descritas en el modelo de Posner y Petersen. Por ello, en la presente tesis doctoral se plantean los siguientes objetivos:

- a) Analizar si la banda gamma puede ser un correlato psicofisiológico de algunos de los mecanismos cognitivos implicados en el sistema atencional durante la realización del Attention Network Test.
- b) Analizar si la actividad de la banda alfa (alfa bajo y alfa alto) puede ser un correlato psicofisiológico de algunos de los mecanismos cognitivos implicados en el sistema atencional durante la realización del Attention Network Test.
- c) Comprobar si las modulaciones asociadas a las alteraciones atencionales, en las bandas estudiadas, se producen en la actividad evocada, en la inducida o en ambas.
- d) Integrar todos los resultados para precisar el déficit atencional que los pacientes con EM padecen.

3. Materiales y Métodos

3.1. Participantes

La muestra empleada para este trabajo fue la misma con la que se realizó una tesis doctoral previa focalizada en el estudio de los ERPs (Galvao-Carmona, 2014). Esta muestra estaba formada por 52 sujetos divididos en dos grupos de 26 cada uno. Un grupo fue constituido por pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), 16 mujeres y 10 hombres con un rango de edad de 29-45 años (34.42 ± 6) (media \pm desviación estándar; SD, por sus siglas en inglés).

Por otro lado, el grupo control sano contaba con 26 sujetos equivalentes en variables sociodemográficas con el grupo de pacientes. Este grupo constaba de 11 mujeres y 15 hombres, con un rango de edad de 22-52 años (30.31 ± 9.3) (tabla 3). En ambos grupos hubo una persona con dominancia manual izquierda. El nivel educativo de la muestra se valoró mediante los años de escolarización del grupo control sano (18.58 ± 3.87) y del grupo de pacientes EM (17 ± 4.92), sin observar diferencias estadísticas entre ambos grupos en esta variable ($p = 0.124$).

Los pacientes con EMRR fueron reclutados en la unidad de Esclerosis Múltiple del hospital Virgen Macarena y diagnosticados acorde a los criterios McDonald 2010 (Polman et al., 2011), también fueron evaluados con la EDSS (Kurtzke, 1983) y se registraron los años de enfermedad hasta el momento de la evaluación. Además, se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: no sufrir otra forma de EM, recaídas clínicas en los últimos 30 días, puntuación en la EDSS superior a 6, comorbilidad psiquiátrica o neurodegenerativa, traumatismo craneoencefálico, historia de abuso de alcohol o drogas, enfermedad vascular, convulsiones, depresión severa, déficits motores significativos e incapacitantes o déficits visuales. Por otro lado, todos los sujetos del grupo control carecían de condiciones neurológicas.

Este estudio se realizó cumpliéndose la Declaración de Helsinki. Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio. Por último, el protocolo fue aprobado por el comité ético de la Universidad de Sevilla (código del proyecto: PSI2016-78133-P).

Tabla 3. Datos sociodemográficos de ambos grupos.

	EM	Controles
Sexo (m/f)	10/16	15/11
Edad (años, media \pm SD)	34.42 \pm 6	30.31 \pm 9.3
Dominancia (izquierda/derecha)	1/25	1/25
Educación (años, media \pm SD)	17 \pm 4.92	18.58 \pm 3.87
Duración de la enfermedad (años, media \pm SD)	7.15 \pm 4.35	-
EDSS (media, rango)	2.4 (1-10)	-
SDMT (media \pm SD)	44 \pm 13.82	-
PASAT (media \pm SD)	45.56 \pm 14.34	-
BDI-II (media \pm SD)	7.44 \pm 6.3	-

EM: Esclerosis múltiple; m: masculino; f: femenino; SD: Desviación estándar; EDSS: Escala de estado de discapacidad de Kurtzke.

3.2. Evaluación neuropsicológica y psiquiátrica

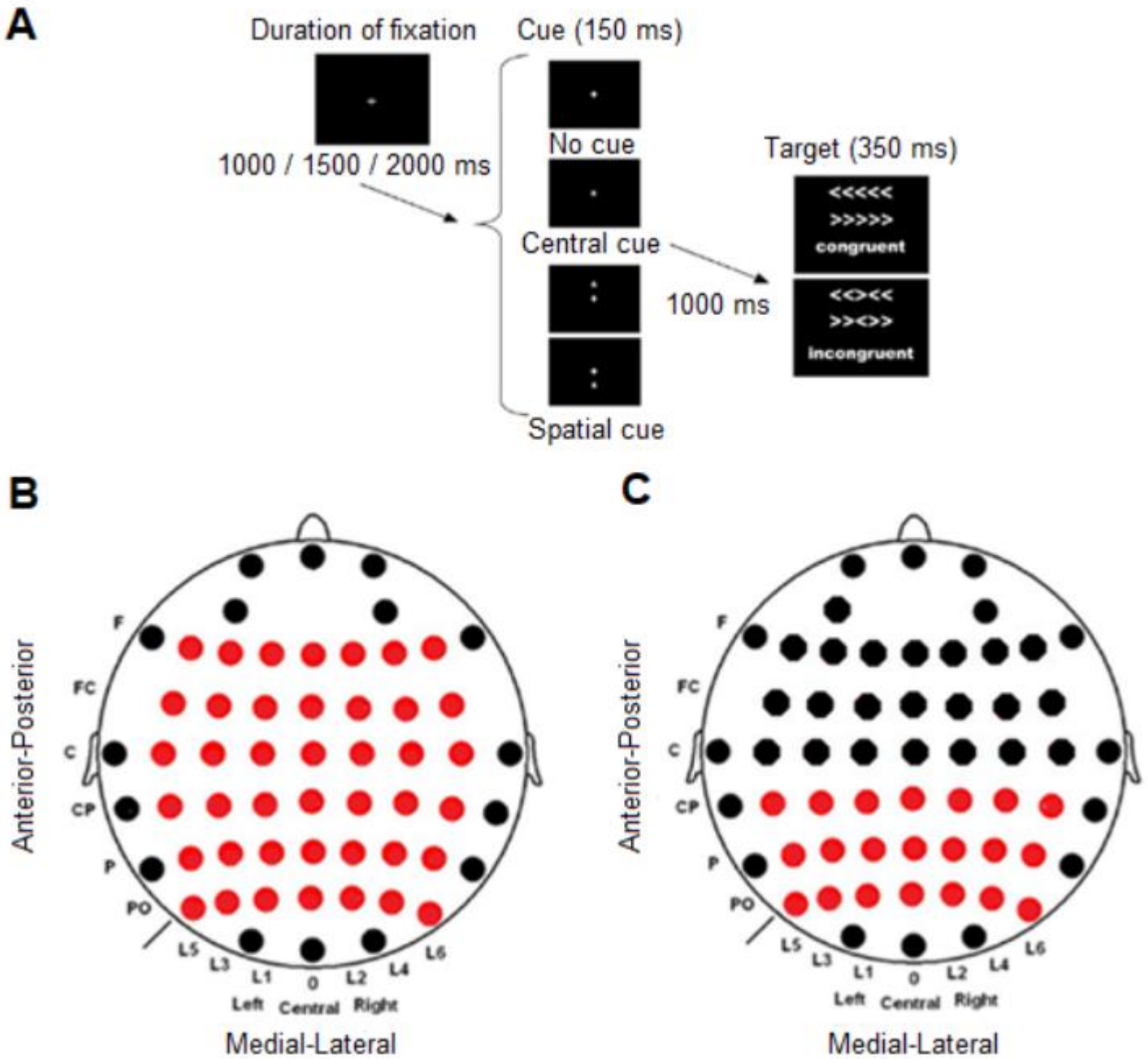
A los pacientes se les realizó una evaluación neuropsicológica y de la sintomatología depresiva llevada a cabo por psicólogos entrenados que desconocían los objetivos del estudio. La atención y la velocidad de procesamiento fueron evaluadas mediante el *Paced Auditory Serial Addition Test*, la versión de 3 segundos (PASAT-3s) (Gronwall, 1977; Tombaugh, 2006) y el *Symbol Digit Modality Test* (SMDT) (Smith, 1968, 1982). El posible deterioro cognitivo se identificó siguiendo las puntuaciones normalizadas establecidas por Sepulcre (Sepulcre et al., 2006). Por último, para evaluar la sintomatología depresiva se empleó el *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck, Steer, Ball y Ranieri, 1996; Beck, Steer y Brown, 1996).

3.3. Tarea cognitiva

En este estudio se empleó una versión modificada del ANT original (Fan et al., 2002) (figura 17A), creada con E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc. Pittsburgh, PA). Los participantes se sentaron frente a una pantalla donde se proyectaron los estímulos (clave y objetivo), sobre un fondo negro en el cual se mostró una cruz de fijación a lo largo de la tarea.

La tarea constaba de dos intervalos, definidos por el inicio de una clave o de un estímulo objetivo, de los cuales el sujeto tiene que responder en el intervalo del estímulo objetivo o intervalo de respuesta. En este intervalo el sujeto respondía a un estímulo formado por 5 flechas que podían señalar hacia la derecha o hacia la izquierda. La respuesta del sujeto dependía de la orientación de la flecha central, presionando con el pulgar izquierdo el botón izquierdo cuando la flecha central señalaba hacia la izquierda, o el botón derecho con el pulgar derecho cuando la flecha central señalaba hacia la derecha. El estímulo objetivo era congruente (C) cuando las flechas flanqueadoras apuntaban en la misma dirección que la flecha central, o incongruente (I) cuando las flechas flanqueadoras señalaban en la dirección opuesta a la de la flecha central. El estímulo objetivo se presentó con un ángulo visual de 3.28 en el eje X y 0.41 en el eje Y. El estímulo se proyectó a 0.86 grados de ángulo visual sobre o debajo de la cruz de fijación. Los estímulos congruentes e incongruentes se presentaron en proporciones equivalentes. Además, la mitad de los estímulos objetivos apuntaban hacia la derecha y la otra mitad hacia la izquierda.

Figura 17. (A) Esquema del ANT aplicado en este estudio; (B) matriz de electrodos 6x7; (C) matriz de electrodos 3x7 (extraído y modificado de Vázquez-Marrufo et al., 2014).



ms: milisegundos.

El intervalo de respuesta o del estímulo objetivo estuvo precedido por el intervalo de la clave o de expectativa. Durante este intervalo hubo 3 posibles condiciones que generan diferencias en la preparación de la respuesta. Una de ellas fue la condición no clave (NC) que consistía únicamente en la presentación de la cruz de fijación en el centro de la pantalla previo a la aparición del estímulo objetivo. Esta condición no aportaba información temporal ni espacial sobre la llegada del estímulo objetivo. Otra de las condiciones fue la condición clave central (CC) en la que se proyectó un asterisco (clave) en el centro de la pantalla. A diferencia de la NC, la condición CC proporcionaba información temporal sobre la llegada del estímulo objetivo. Por último, la condición clave espacial (SC) en la que el asterisco se proyectó debajo o encima de la cruz de fijación, proporcionando información tanto temporal como espacial sobre la llegada del estímulo objetivo. En la versión usada en este trabajo todas las claves espaciales fueron válidas, es decir, el estímulo apareció el 100% de las veces donde indicó la clave espacial. Con el objetivo de evitar que los datos estuviesen sesgados hacia un tipo de preparación u otra, las claves se presentaron en la misma proporción. Las claves tuvieron un tamaño de 0.41 sobre el eje X y 0.41 sobre el eje Y. Al igual que el estímulo objetivo la clave se presentó a 0.86 grados de ángulo visual sobre o debajo de la cruz de fijación.

Los tiempos de presentación de los estímulos también se modificaron con respecto a la versión original (Fan et al., 2001). La duración de la presentación de los estímulos fue de 150 ms para la clave y 350 ms para el estímulo objetivo. La ventana temporal entre el final de la presentación de la clave y el inicio del estímulo objetivo fue de 1000 ms. Tras el inicio del estímulo objetivo los participantes tuvieron 1000 ms para responder. El intervalo temporal que separa el final de un ensayo y el comienzo del siguiente podía variar entre 1000, 1500 o 2000 ms. La tarea se realizó en dos bloques separados de 144 ensayos cada uno, 288 en total. La presentación de los ensayos (pares de claves y estímulos objetivos) fue pseudoaleatoria.

En todas las condiciones experimentales se registraron las respuestas de los participantes, calculándose el tiempo de reacción y la precisión de las respuestas. Todos los sujetos fueron instruidos para que respondiesen lo más rápido y lo más preciso que les fuese posible. Finalmente, para analizar las diferencias entre grupos en condiciones específicas, siguiendo las recomendaciones de Fernández-Duque y Black (2006) se corrigieron los tiempos de reacción para eliminar el potencial efecto que puede producir el enlentecimiento general en las respuestas de los pacientes de EM. Este procedimiento

consiste en dividir el tiempo de reacción promedio de una persona en una condición por el tiempo de reacción promedio de ese individuo en todas las condiciones por las que ha pasado. Dicho cálculo proporciona valores en torno a 1, indicando la velocidad de las respuestas en una condición con respecto a la media general de todas las condiciones al eliminar la influencia de la velocidad de procesamiento. De esta forma, valores por encima de 1 en una condición señalan respuestas más lentas respecto a la media general, y respuestas más rápidas si el valor se sitúa por debajo de 1.

3.4. Procedimiento EEG

La electroencefalografía (EEG) fue realizada con un gorro de registro con 58 electrodos implantados siguiendo el sistema 10-10, establecido por la *American Electroencephalographic Society*, en 1994, que registra la señal presente en el cuero cabelludo. La actividad recogida por cada electrodo se comparó con la actividad de un electrodo de referencia resultante de una derivación común de los lóbulos de cada oreja. La referencia fue colocada bilateralmente para no distorsionar la amplitud real de la actividad registrada. Posteriormente, se realizó una re-referencia de tipo promedio común (*common average*). La actividad ocular fue registrada mediante electrooculograma vertical (VEOG) y horizontal (HEOG). Los electrodos VEOG se colocaron en la zona superior (por encima de la ceja) e inferior (zona superior del pómulos, próximo al párpado) del ojo derecho, mientras que los electrodos HEOG se posicionaron en el lateral externo de ambos ojos. La señal registrada fue amplificada con amplificadores *BrainAmp* y almacenada digitalmente por el software *Brain Vision Recorder* (*Brain Products GmbH, Germany*). Además, la señal se digitalizó a 500 Hz y fue filtrada usando un filtro de paso de banda de 0.01-100 Hz. La impedancia se mantuvo por debajo de 5 kOhms durante el experimento. Los ensayos con una señal HEOG fuera del rango de $\pm 75\mu\text{V}$ fueron rechazados. Basándonos en las recomendaciones de algunos autores, todos los promedios individuales incluyeron al menos 45 ensayos libres de artefactos (Polich, 1986).

La señal EEG fue procesada con el siguiente procedimiento: usando el algoritmo de Gratton, Coles y Donchin (1983) se aplicó la corrección ocular para eliminar los artefactos producidos por el parpadeo; se establecieron dos segmentos temporales, el de la clave y el del estímulo objetivo, con una duración cada uno de 1200 ms (-200 a 1000

ms), siendo 0 el inicio de la clave y del estímulo objetivo en sus respectivos intervalos; se aplicó también una corrección de la línea base (-100 a 0 ms); ambos intervalos fueron promediados; posteriormente se aplicó un filtro de paso de banda para obtener el contenido de alfa bajo (8-10.5 Hz), alfa alto (10.5-13 Hz) y gamma (30-45 Hz), obteniendo de esta forma la respuesta evocada o en fase. Finalmente, la señal se rectificó y se le aplicó una corrección de la línea base (-100 a 0 ms). Por último, señalar con el objetivo de no ser repetitivo que todos los filtros aplicados durante el análisis de los datos tuvieron las mismas características (48 dB/octava, Butterworth).

Por otro lado, para calcular la *Temporal Spectral Evolution* (TSE), se aplicó un filtro de paso de banda (8-10.5 Hz, 10-13 Hz y 30-45 Hz) después de la corrección de la línea base aplicada a la segmentación de la señal EEG (-200 a 1000 ms). Posteriormente, se rectificó la señal, se promediaron las condiciones en ambos intervalos y se aplicó una corrección de la línea base (-100 a 0 ms). Finalmente, para calcular la actividad inducida o no fase, la actividad evocada fue sustraída de la actividad TSE, posteriormente se aplicó a la actividad inducida resultante una corrección de la línea base (-100 a 0 ms). Los valores de amplitud y de latencia, tanto para alfa (bajo y alto) como para gamma, se exportaron desde el electrodo Pzp siguiendo el protocolo establecido para el análisis de la señal EEG por [Keil et al. \(2014\)](#). Este criterio se aplicó en todas las condiciones experimentales en ambos grupos. Por otro lado, en función de las modulaciones observadas en cada banda (alfa bajo, alfa alto y gamma), la latencia y la amplitud máxima se analizaron en diferentes ventanas temporales.

Siguiendo el criterio de [Keil et al. \(2014\)](#), la actividad evocada de gamma en el intervalo de expectativa fue casi inexistente en todas las condiciones. En cambio, en la actividad inducida la condición SC mostró un incremento de la actividad gamma en el intervalo de 210-225 ms. En el intervalo de respuesta, el pico de actividad se concentró en el intervalo 175-245 ms. La latencia de la máxima amplitud fue obtenida individualmente para cada participante. En ambos intervalos, el análisis de la amplitud de la modulación gamma (evocada e inducida) se realizó usando el valor medio de la amplitud de cada electrodo de la matriz 3x7, que cubría el área posterior del cuero cabelludo donde la actividad gamma fue prominente.

Respecto a alfa bajo y alfa alto, la actividad evocada fue analizada en ambos intervalos (de expectativa y de respuesta) en la ventana temporal 0-350 ms. Al igual que para la actividad gamma, se determinó para cada sujeto la latencia que mostraba mayor amplitud

evocada. Por otro lado, se exportó para todos los sujetos el valor medio de la amplitud evocada de cada electrodo para el intervalo 0-350 ms, en una matriz de electrodos 6x7 en el intervalo de expectativa y de 3x7 en el intervalo de respuesta (figura 17B y 17C).

En el caso de la actividad inducida, la latencia del valle de máxima amplitud fue identificada en alguno de los dos tramos temporales definidos para la actividad inducida (0-350 ms; 350-700 ms) para el intervalo de expectativa y el intervalo de respuesta. Para el análisis de la latencia, se definieron los valores individuales de la latencia en la que se observaba la máxima amplitud de la actividad para cada uno de los sujetos de ambos grupos. Por último, como en la actividad evocada, la amplitud fue analizada en dos intervalos temporales distintos (0-350 ms; 350-700 ms).

3.5. Análisis de fase de la actividad evocada e inducida

Debido a que el primer pico de la actividad evocada y el primer valle de la actividad inducida presentaban su máxima amplitud en latencias muy similares, tanto tras la presentación de la clave como del estímulo objetivo, creímos necesario descartar la posibilidad de que la actividad evocada estuviese contribuyendo a la amplitud de la actividad inducida. Por esta razón, se chequeó en todas las bandas estudiadas (alfa bajo, alfa alto, y gamma) si la actividad inducida fue realmente actividad no fase. De esta forma, también se puede aportar una prueba más de que ambos tipos de actividades (evocada e inducida) representan procesos diferentes. Para comprobar este fenómeno, se obtuvo el promedio de la respuesta evocada de todos los ensayos para luego abstraerla a cada ensayo individual (Truccolo, Ding, Knuth, Nakamura y Bressler, 2002; David, Kilner y Friston, 2006). El procedimiento a seguir fue el siguiente: los ensayos fueron filtrados en las bandas deseadas (alfa bajo: 8-10.5 Hz; alfa alto: 10.5-13 Hz; 30-45 Hz, en todos los casos, 48 dB/octava, Butterworth) y se aplicó la transformada de Hilbert para calcular la fase instantánea.

La fase de la actividad gamma fue medida en el intervalo 210-225 ms (intervalo de expectativa) y 175-245 ms (intervalo de respuesta) en cada ensayo, correspondiendo al intervalo donde se observó el pico máximo de la actividad inducida. En el caso de la banda alfa, el cálculo de la fase se realizó en el tramo temporal de 0-350 ms tanto para alfa bajo como alfa alto en ambos intervalos, siguiendo el protocolo descrito

anteriormente para el gamma. Por último, las fases de las respuestas evocadas fueron calculadas mediante el mismo protocolo empleado para la actividad inducida y en los mismos intervalos para todas las bandas analizadas.

3.6. Análisis estadístico

Un análisis exploratorio de los datos reveló que no había diferencias en la variable “congruencia” o en su interacción con el factor grupo, tanto en alfa como en gamma. Por esta razón y para facilitar los análisis, las condiciones congruentes e incongruentes se colapsaron para cada clave (NC, CC y SC) (véase anexo 1).

Se chequeó la normalidad de todas las variables mediante el test de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$). Por otro lado, para estudiar las posibles diferencias en las variables conductuales se emplearon test paramétrico (ANOVA) o no paramétrico (Kruskal-Wallis) en función de si se cumplía el supuesto de normalidad o no.

El análisis del tiempo de reacción se realizó con un ANOVA de dos factores: factor grupo (niveles: controles sanos (CON) y pacientes EM) y factor clave (no clave, clave central y clave espacial). Después de realizar la corrección de los datos sugerida por **Fernández-Duque y Black (2006)**, se aplicó una prueba t-test para comprobar si ambos grupos respondían de forma diferente a las claves. La precisión de las respuestas de los sujetos fue analizada aplicando Kruskal-Wallis con los mismos factores que en el ANOVA para el tiempo de reacción. Por último, el rendimiento en la evaluación neuropsicológica, la presencia de alteración o no, se determinó por el punto de corte establecido en los valores normativos de **Sepulcre et al. (2006)**; no hubo comparación entre grupos en esta variable porque no se realizó una evaluación neuropsicológica del grupo control.

En ambos intervalos, el análisis de la latencia y la amplitud se realizó de forma separada e independiente para cada actividad (evocada e inducida) y en todas las bandas (alfa bajo, alfa alto y gamma). En alfa bajo y alto, la latencia fue analizada en el intervalo de expectativa con un ANOVA de dos factores: factor grupo (CON y EM) y factor clave (CC y SC). La NC no se introdujo en el análisis debido a la ausencia de picos en la actividad evocada, y de valles en la actividad inducida. En cuanto al intervalo de respuesta, la latencia sí fue analizada para todas las claves. De esta forma, el ANOVA de dos factores quedaba así: factor grupo (CON y EM) y factor clave (NC, CC y SC).

Para el análisis de la latencia de la actividad gamma, en el intervalo de expectativa solamente se analizó la latencia de la condición SC, por lo que el único factor del ANOVA realizado fue el factor grupo. Por otro lado, en el intervalo de respuesta el ANOVA de dos factores para la actividad evocada e inducida tuvo la siguiente estructura: factor grupo (CON y EM) y factor clave (NC, CC y SC).

Respecto a la amplitud, esta fue analizada mediante un análisis topográfico tanto en la actividad evocada como inducida, por separado. El objetivo del análisis fue el mismo para todas las bandas estudiadas (alfa bajo, alfa alto y gamma). Sin embargo, las matrices empleadas y las ventanas temporales analizadas no fueron las mismas.

En el caso de alfa bajo y alto, en el intervalo de expectativa se utilizó una matriz de electrodos 6x7, mientras que en el intervalo de respuesta fue de 3x7. De esta forma, el análisis de la topografía en el intervalo de expectativa se llevó a cabo mediante un ANOVA de 3 factores: factor grupo (CON y EM), factor anteroposterior (frontal, frontocentral, central, centro-parietal, parietal y parietal posterior) y factor lateral-medial (línea 5, línea 3, línea 1, central, línea 2, línea 4 y línea 6). Por el contrario, el ANOVA para analizar la topografía, en el intervalo de respuesta tuvo menos niveles en el factor anteroposterior (centro-parietal, parietal y parietal posterior). Hay que señalar que tanto en el intervalo de expectativa como en el intervalo de respuesta la actividad evocada fue analizada en el intervalo 0-350 ms, y la actividad inducida en diferentes tramos temporales en función del valle de máxima amplitud (0-350 ms; 350-700 ms).

Con respecto a la actividad gamma, se empleó la matriz 3x7 para ambos intervalos (de expectativa y de respuesta), con los mismos 3 factores y niveles usados en el ANOVA para la actividad alfa en el intervalo de respuesta. La actividad evocada e inducida se analizaron por separado. Las ventanas temporales analizadas fueron las mismas que para el estudio de las fases (210-225 ms intervalo de expectativa; 170-245 ms intervalo de respuesta). Por último, la esfericidad se corrigió mediante la corrección de Greenhouse-Geisser. Se consideró un resultado estadísticamente significativo a partir de $p < 0.05$. En el caso del ANOVA, y para todos aquellos factores o interacción de factores con resultados significativos, se llevó a cabo un análisis post-hoc de todas las comparaciones y se aplicó la corrección de Bonferroni.

4. Resultados

4.1. Datos conductuales

El grupo control sano mostró de forma significativa tiempos de reacción más rápidos que el grupo de pacientes con EM [$F(1,50) = 26.551$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.438$]. Respecto al factor clave, también se obtuvieron diferencias significativas, siendo la condición NC la que arrojó tiempos de reacción mayores, seguida de la CC y de la SC, siendo esta última la condición más rápida [$F(2,100) = 287.04$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.930$] (tabla 4). Estas diferencias entre las claves fueron confirmadas por las comparaciones post-hoc Bonferroni ($p < 0.001$).

Por otro lado, tras aplicar la corrección de Fernández-Duque y Black (2006), se encontraron diferencias en la condición NC entre grupos [$t(1,50) = 2.186$; $p = 0.03$]. Este resultado no indica que los pacientes con EM fueran más rápidos que los controles sanos en esta condición; lo que señala es que los pacientes fueron más rápidos en la condición NC en comparación con la condición CC y SC, de lo que lo fueron los controles sanos para la misma condición (NC) en comparación con el resto de las condiciones (CC y SC). Por último, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en la precisión de las respuestas para ninguna de las condiciones (tabla 4).

4.2 Evaluación neuropsicológica y del nivel de depresión

Siguiendo el punto de corte establecido por Sepulcre et al. (2006) para el BRB-N, instrumento que incluye al SDMT y al PASAT, y que considera la existencia de alteración cuando la puntuación se sitúa 2 desviaciones estándar por debajo de la media, los resultados obtenidos en nuestra muestra de pacientes indican que solamente el SDMT (44 ± 13.82) mostró la presencia de deterioro atencional en los pacientes EM, mientras que el PASAT-3s no arrojó valores por debajo de 2 desviaciones estándar. Por último, la puntuación obtenida mediante el BDI-II (7.44 ± 6.3) indicó niveles de depresión leves.

Tabla 4. Resultados conductuales de ambos grupos en el ANT.

Tiempo de reacción (media ± SD)						Precisión (media ± SD)		
Condiciones	Corrección no aplicada		*P-valor	Corrección aplicada		*P-valor		
	EM	Controles		EM	Controles			
NC	638±81	531±71	< 0.001	1.05±0.02	1.06±0.01	0.03	92.90±11.21	96.51±2.49
CC	614±85	505±74	< 0.001	1.01±0.02	1.00±0.01	0.72	94.07±9.73	96±3.86
SC	568±78	462±63	< 0.001	0.93±0.02	0.92±0.02	0.12	95.35±5.26	96.78±2.43
Media	607±80	500±69	< 0.001	-	-	-	94.11±8.52	96.42±2.39

SD: Desviación estándar; EM: Esclerosis múltiple; NC: No clave; CC: Clave central; SC: Clave espacial.

4.3. Análisis EEG

4.3.1. Actividad gamma

Intervalo de clave o expectativa

La actividad evocada gamma no mostró diferencias en la latencia después de la presentación de la SC entre ambos grupos (tabla 5). No hubo modulaciones apreciables para la condición NC y CC para calcular la latencia. Respecto a la amplitud, la actividad evocada gamma tampoco reveló diferencias después de la presentación de cualquier clave (NC, CC o SC) entre ambos grupos (tabla 5). El factor clave y su interacción con el factor grupo fue significativo [$F(2,100) = 3.7100, p = 0.027, \eta^2 0.131$]. Sin embargo, la comparación post-hoc no confirmó diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la interacción “clave x posición anteroposterior x posición lateralmedial” arrojó que la SC fue superior en amplitud a la NC y CC en 9 canales de la matriz 3x7 ($p < 0.001$), localizados principalmente en la región más posterior de la matriz (figura 18).

Respecto a la actividad inducida, el análisis de la latencia no arrojó diferencias entre ambos grupos en la condición SC (tabla 5). En el caso del análisis de la amplitud, el factor clave reveló diferencias significativas entre las distintas claves [$F(2,100) = 53.89, p < 0.001, \eta^2: 0.666$], siendo la SC superior a la CC y NC. Sin embargo, la comparación post-hoc no confirmó la diferencia entre niveles para este factor. No obstante, en la comparación post-hoc para la interacción “clave x posición anteroposterior x posición lateralmedial” se observó que la condición SC fue más amplia en comparación con la condición NC y CC en todos los electrodos ($p < 0.001$) (figura 18).

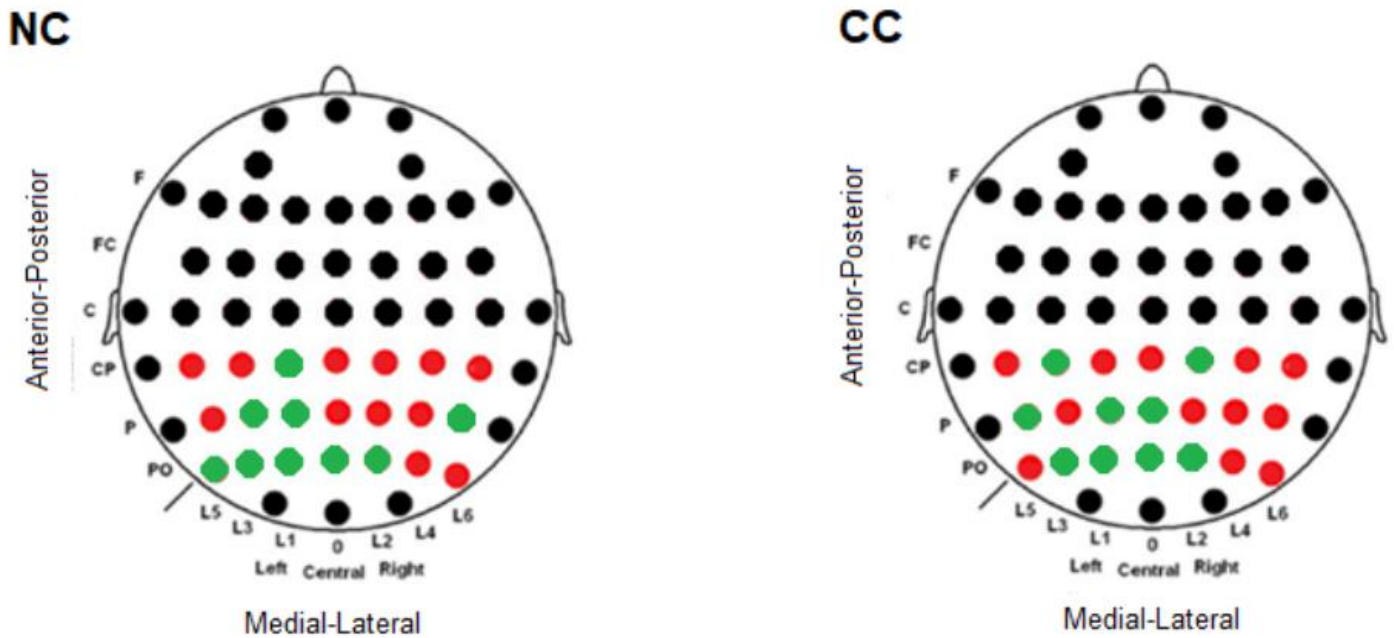
Por otro lado, el factor grupo sí mostró diferencias significativas [$F(1,50) = 4.51, p = 0.038, \eta^2: 0.136$] entre ambos grupos, siendo más amplia la amplitud de la actividad inducida gamma en pacientes con EM que en los controles sanos (figura 19 y tabla 5). Por último, no se encontraron diferencias estadísticas para el factor grupo y sus interacciones con los factores de localización.

Tabla 5. Valores de la latencia y de la amplitud de la actividad evocada e inducida gamma de ambos grupos.

Latencia (media ± SD)					
Intervalo de expectativa			Intervalo de respuesta		
Condiciones	EM	Controles	Condiciones	EM	Controles
Actividad evocada			Actividad evocada		
NC	-	-	NC	199 ± 55	220 ± 53
CC	-	-	CC	209 ± 46	186 ± 58
SC	-	-	SC	201 ± 50	208 ± 58
Actividad inducida			Actividad inducida		
NC	-	-	NC	212 ± 82	214 ± 76
CC	-	-	CC	212 ± 67	208 ± 72
SC	222 ± 29	210 ± 37	SC	224 ± 80	222 ± 63
Amplitud (media ± SD)					
Intervalo de expectativa (210-225 ms)			Intervalo de respuesta (170-245 ms)		
Actividad evocada			Actividad evocada		
NC	-0.11 ± 0.03	-0.01 ± 0.04	NC	0.06 ± 0.10	0.06 ± 0.11
CC	-0.01 ± 0.05	-0.02 ± 0.06	CC	0.06 ± 0.13	0.09 ± 0.08
SC	0.06 ± 0.08	-0.01 ± 0.06	SC	0.01 ± 0.07	0.03 ± 0.07
Actividad inducida			Actividad inducida		
NC	0.01 ± 0.28	0.01 ± 0.27	NC	0.45 ± 0.30	0.29 ± 0.36
CC	0.01 ± 0.20	-0.03 ± 0.24	CC	0.50 ± 0.30	0.24 ± 0.40
SC	0.40 ± 0.27	0.24 ± 0.22	SC	0.16 ± 0.19	0.07 ± 0.21

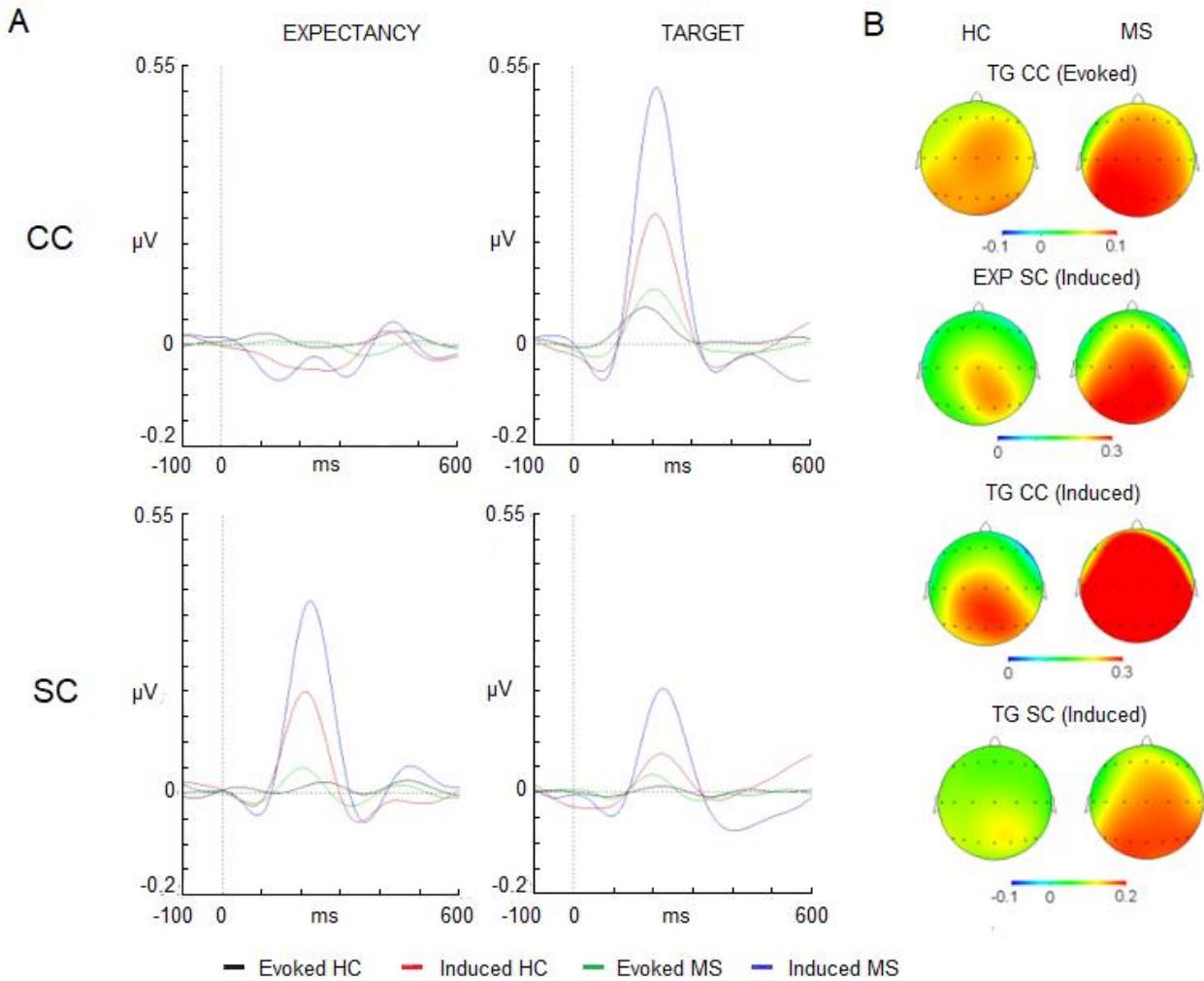
SD: Desviación estándar; EM: Esclerosis múltiple; NC: No clave; CC: Clave central; SC: Clave espacial; ms: milisegundos

Figura 18. Posiciones en las que la amplitud de la actividad evocada gamma de la SC fue superior a la NC y CC en el intervalo de expectativa. En verde se muestran las localizaciones (electrodos) donde la SC fue superior en amplitud a la NC y CC, respectivamente.



NC: No clave; CC: Clave central.

Figura 19. Oscilación de la actividad evocada e inducida gamma. (A) Modulaciones en el intervalo de expectativa y de respuesta de las condiciones CC y SC. **(B)** Topografía de los picos de máxima amplitud. Mapas topográficos de la columna izquierda controles sanos (HC) y columna derecha pacientes con EM (MS).



MS: Esclerosis múltiple; HC: Controles sanos; TG: Target o estímulo objetivo; EXP: Expectativa CC: Clave central; SC: Clave espacial; ms: milisegundos; µV: Microvoltios.

Intervalo del estímulo objetivo o de respuesta

Al contrario que en el intervalo de expectativa, la actividad evocada gamma de la respuesta al estímulo objetivo estuvo presente en las tres condiciones (NC, CC y SC). La latencia a la que se observó la máxima amplitud no fue diferente entre condiciones. Sin embargo, la amplitud sí presentó diferencias significativas en el factor clave [F (2,100) = 6.42, p = 0.002, η^2 : 0.204] (figura 19 y tabla 5). En el análisis post-hoc, no se encontraron diferencias entre las distintas claves. No obstante, la comparación post-hoc para la interacción “clave x anteroposterior x lateralmedial” reveló que la condición SC tuvo menor amplitud que NC y CC, en todos los electrodos de la matriz (3x7) analizada. No existieron diferencias entre las condiciones NC y CC (figura 19). Ni el factor grupo, ni sus interacciones con los factores de posición mostraron diferencias significativas.

Con respecto a la actividad inducida, no hubo diferencias en latencia ni en el factor grupo ni en el factor clave. En cambio, el análisis de la amplitud mostró diferencias significativas en la interacción “clave x anteroposterior x lateralmedial” [F (24,1200) = 1.80, p = 0.009, η^2 : 0.068] (tabla 5). El análisis post-hoc demostró que la amplitud fue mayor para las condiciones NC y CC en comparación a la condición SC (p<0.001). Por último, el factor grupo también mostró diferencias significativas [F (1,50) = 6.24, p = 0.015, η^2 : 0.177], exhibiendo mayor amplitud el grupo de pacientes con EM que los controles sanos (tabla 5). No se encontraron diferencias en las interacciones entre el factor grupo y los factores de posición.

4.3.2. Alfa bajo (8-10.5 Hz) y alfa alto (10.5-13 Hz)

Intervalo de clave o de expectativa

En el análisis de la latencia de la actividad evocada no se encontraron diferencias entre grupos ni en alfa bajo (figura 20) ni en alfa alto (figura 21). Sin embargo, el análisis de la amplitud sí reveló diferencias, observándose mayor amplitud en el grupo control que en los pacientes con EM tanto en alfa bajo [F (1,50) = 7.1205; p = 0.010; η^2 = 0.237] como en alfa alto [F (1,50) = 4.4794; p = 0.039; η^2 = 0.164] (figura 20 y 21) (véase los valores de latencia y amplitud en tabla 6). A pesar de las diferencias en amplitud, no hubo

diferencias en la distribución topográfica entre grupos (interacción entre factor grupo y factores de posición).

Por otro lado, en la actividad inducida, el análisis de la latencia en la que ambos grupos alcanzaron la máxima amplitud arrojó diferencias intragrupalas en el factor clave tanto en alfa bajo [$F(1,50) = 0.77980$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.714$] (figura 20) como en alfa alto [$F(1,50) = 6.3649$; $p = 0.014$; $\eta^2 = 0.773$] (figura 21). La comparación post-hoc Bonferroni mostró que la condición SC alcanzó la máxima amplitud en latencias superiores a la condición CC, tanto en alfa bajo como alto ($p < 0.001$). No hubo diferencias en latencia en el factor grupo o en la interacción entre el factor grupo y el factor clave (véase tabla 6 para valores de latencia).

A diferencia de la actividad evocada, en la actividad inducida no se encontraron diferencias significativas en amplitud en ninguno de los tramos temporales analizados (0-350 ms; 350-700 ms), a pesar de la mayor amplitud en el grupo control (tabla 6). Del mismo modo, el análisis topográfico no arrojó resultados estadísticos significativos para el factor grupo ni sus interacciones con otros factores.

Intervalo del estímulo objetivo o de respuesta

Al igual que en el intervalo de expectativa, el análisis de la latencia no arrojó diferencias significativas en la actividad evocada entre ambos grupos, ni en alfa bajo (figura 20) ni en alfa alto (figura 21). Por otro lado, los controles mostraron mayor amplitud que los pacientes tanto en alfa bajo [$F(1,50) = 8.4645$; $p = 0.005$; $\eta^2 = 0.242$] (figura 20), como en alfa alto [$F(1,50) = 4.5503$; $p = 0.037$; $\eta^2 = 0.125$] (figura 21) en el segmento 0-350 ms. No se encontraron diferencias significativas en la distribución topográfica entre ambos grupos. Véase los valores de latencia y de amplitud para todas las condiciones en la tabla 7.

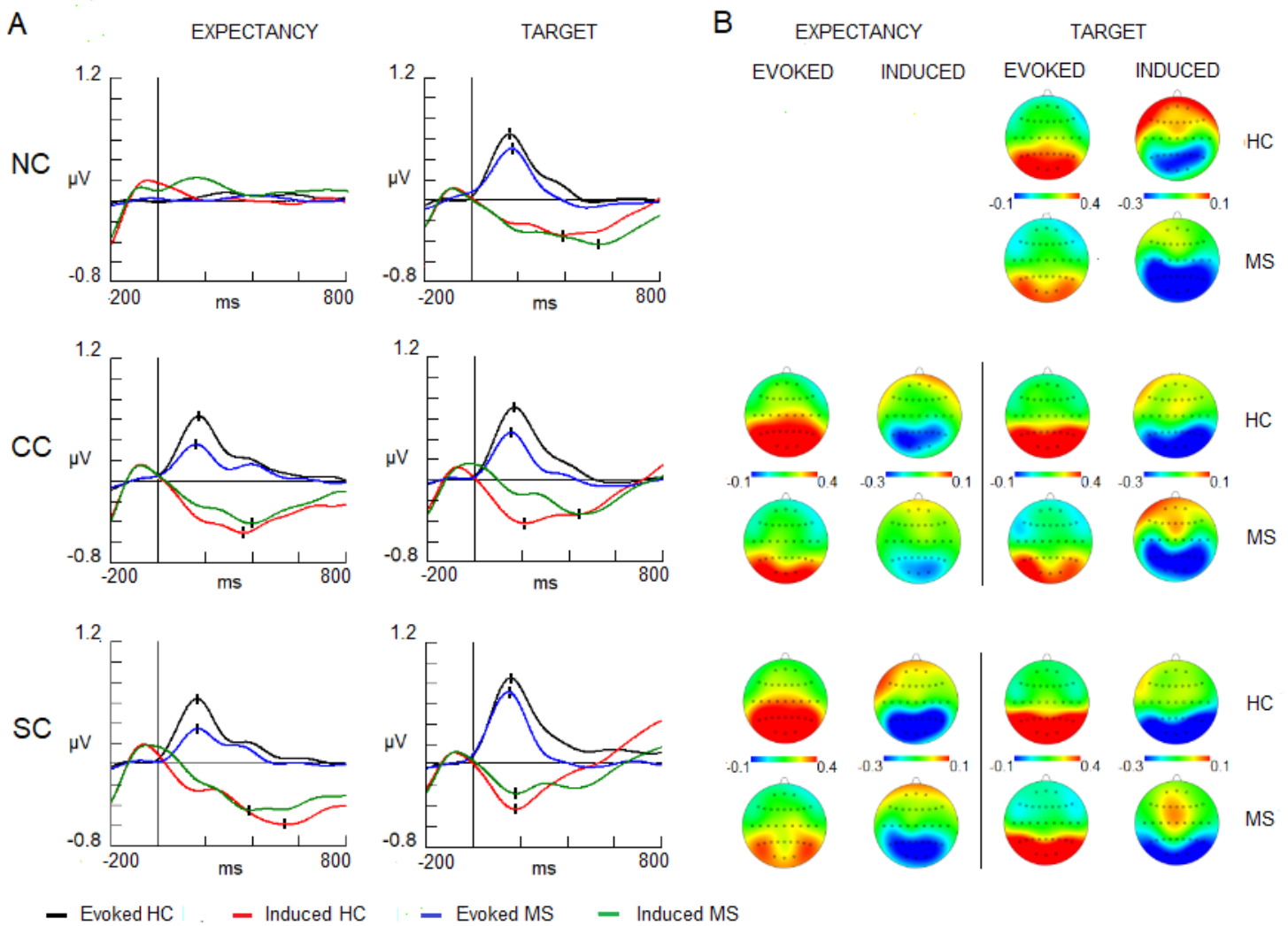
En el análisis de la latencia en la actividad inducida, la interacción entre el factor grupo y el factor clave fue significativa para alfa bajo y alto [$F(2,204) = 81.212$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.599$] [$F(2,204) = 87.305$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.644$], respectivamente (figura 20 y 21). La comparación post-hoc Bonferroni reveló que los pacientes alcanzaron en las condiciones NC y CC la máxima amplitud en la actividad inducida en latencias más tardías ($p < 0.001$).

Tabla 6. Valores de la latencia y de la amplitud de la actividad evocada e inducida de alfa (alfa bajo y alfa alto) en el intervalo de expectativa.

Latencia (media ± SD)					
Alfa bajo (8 – 10.5 Hz)			Alfa alto (10.5 - 13 Hz)		
Condiciones	EM	Controles	Condiciones	EM	Controles
Actividad evocada			Actividad evocada		
CC	173 ± 67	176 ± 45	CC	192 ± 78	164 ± 56
SC	183 ± 65	157 ± 42	SC	173 ± 70	187 ± 62
Actividad inducida			Actividad inducida		
CC	403 ± 96	362 ± 158	CC	370 ± 80	441 ± 90
SC	542 ± 77	556 ± 68	SC	556 ± 60	519 ± 75
Amplitud (media ± SD)					
Alfa bajo (8 – 10.5 Hz)			Alfa alto (10.5 - 13 Hz)		
Actividad evocada (0 - 305 ms)			Actividad evocada (0 - 350 ms)		
NC	0.004 ± 0.14	0.023 ± 0.12	NC	0.001 ± 0.09	0.015 ± 0.08
CC	0.155 ± 0.22	0.259 ± 0.23	CC	0.093 ± 0.14	0.160 ± 0.17
SC	0.181 ± 0.22	0.277 ± 0.23	SC	0.131 ± 0.16	0.181 ± 0.17
Actividad inducida (0 - 350 ms)			Actividad inducida (0 - 350 ms)		
NC	0.103 ± 0.21	0.061 ± 0.23	NC	0.057 ± 0.15	0.084 ± 0.22
CC	-0.098 ± 0.24	-0.145 ± 0.20	CC	-0.077 ± 0.17	-0.110 ± 0.19
SC	-0.101 ± 0.19	-0.129 ± 0.22	SC	-0.087 ± 0.14	-0.101 ± 0.20
Actividad inducida (350 - 700 ms)			Actividad inducida (350 -700 ms)		
NC	0.053 ± 0.23	0.034 ± 0.22	NC	0.029 ± 0.16	0.067 ± 0.24
CC	-0.190 ± 0.34	-0.248 ± 0.36	CC	-0.121 ± 0.28	-0.168 ± 0.26
SC	-0.260 ± 0.48	-0.277 ± 0.43	SC	-0.204 ± 0.38	-0.207 ± 0.31

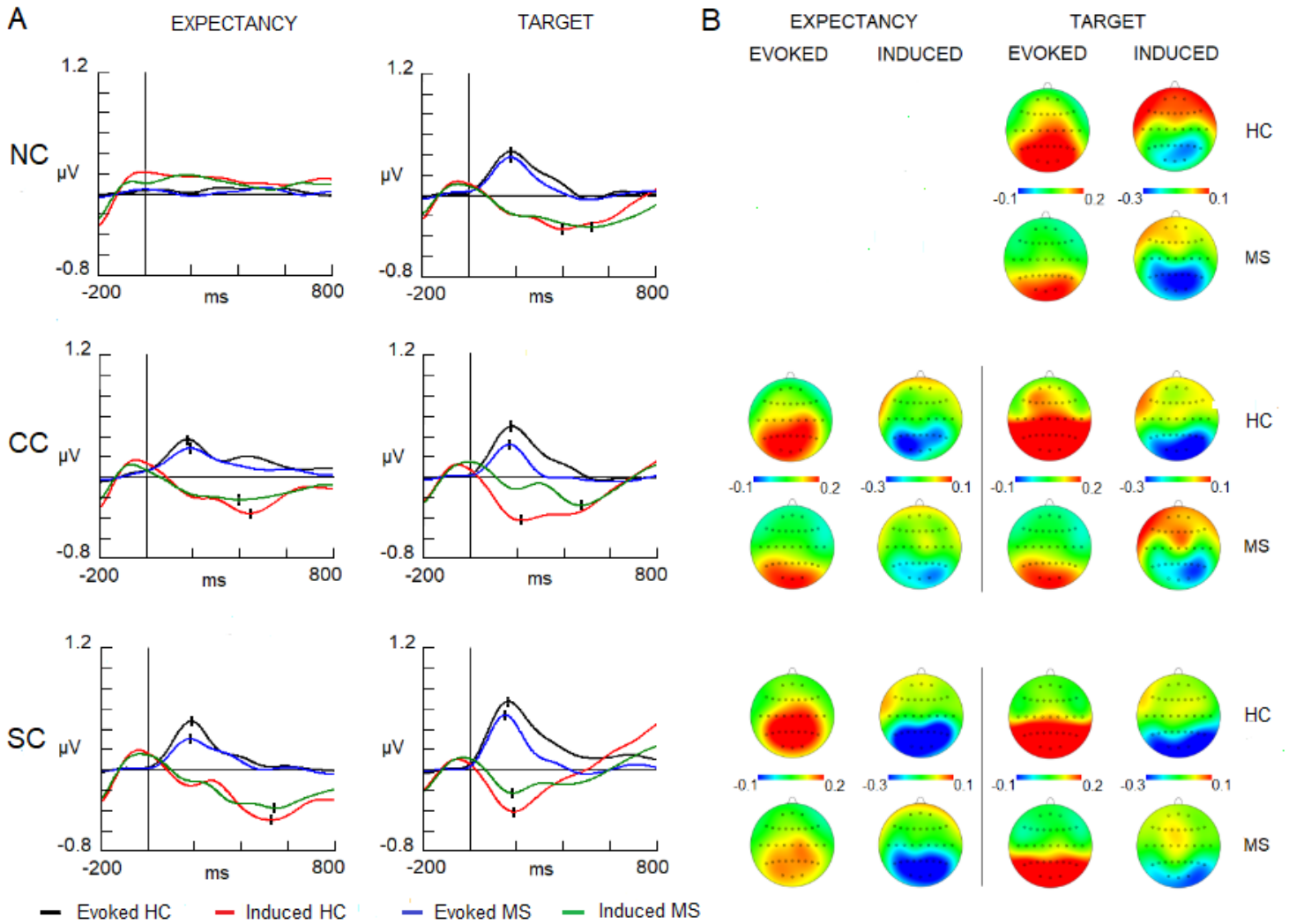
SD: Desviación estándar; EM: Esclerosis múltiple; NC: No clave; CC: Clave central; SC: Clave espacial; ms: milisegundos; Hz: Hertzios.

Figura 20. Oscilaciones de la actividad evocada e inducida de alfa bajo en ambos intervalos. (A) Modulaciones en el intervalo de expectativa y de respuesta de las condiciones NC, CC y SC. (B) Topografía de los picos de máxima amplitud. Columna izquierda intervalo de expectativa y columna derecha intervalo de respuesta. En las filas superiores correspondientes a cada condición se sitúan los mapas de los controles sanos (HC) y en la fila inferior los de pacientes EM (MS).



MS: Esclerosis múltiple; HC: Controles sanos; NC: No clave; CC: Clave central; SC: Clave espacial; ms: milisegundos; μV : Microvoltios.

Figura 21. Oscilaciones de la actividad evocada e inducida de alfa alto en ambos intervalos. (A) Modulaciones en el intervalo de expectativa y de respuesta de las condiciones NC, CC y SC. (B) Topografía de los picos de máxima amplitud. Columna izquierda intervalo de expectativa y columna derecha intervalo de respuesta. En las filas superiores correspondientes a cada condición se sitúan los mapas de los controles sanos (HC) y en la fila inferior los de pacientes EM (MS).



MS: Esclerosis múltiple; HC: Controles sanos; NC: No clave; CC: Clave central; SC: Clave espacial; ms: milisegundos; µV: Microvoltios.

Tabla 7. Valores de la latencia y de la amplitud de la actividad evocada e inducida de alfa (alfa bajo y alfa alto) en el intervalo de respuesta.

Latencia (media ± SD)					
Alfa bajo (8 – 10.5 Hz)			Alfa alto (10.5 - 13 Hz)		
Condiciones	EM	Controles	Condiciones	EM	Controles
Actividad evocada			Actividad evocada		
NC	170 ± 55	167 ± 48	NC	172 ± 49	174 ± 66
CC	158 ± 57	172 ± 49	CC	167 ± 71	170 ± 63
SC	154 ± 52	158 ± 38	SC	155 ± 38	156 ± 44
Actividad inducida			Actividad inducida		
NC	540 ± 81	404 ± 78	NC	487 ± 82	414 ± 76
CC	473 ± 72	195 ± 73	CC	466 ± 67	206 ± 72
SC	191 ± 80	178 ± 55	SC	183 ± 80	180 ± 63
Amplitud (media ± SD)					
Alfa bajo (8 – 10.5 Hz)			Alfa alto (10.5 - 13 Hz)		
Actividad evocada (0 - 350 ms)			Actividad evocada (0 - 350 ms)		
NC	0.070 ± 0.36	0.353 ± 0.35	NC	0.141 ± 0.09	0.216 ± 0.08
CC	0.277 ± 0.31	0.410 ± 0.32	CC	0.134 ± 0.15	0.235 ± 0.17
SC	0.376 ± 0.34	0.476 ± 0.33	SC	0.218 ± 0.16	0.329 ± 0.17
Actividad inducida (0 - 350 ms)			Actividad inducida (0 - 350 ms)		
NC	-0.183 ± 0.35	-0.148 ± 0.26	NC	-0.106 ± 0.15	-0.129 ± 0.22
CC	-0.106 ± 0.29	-0.257 ± 0.33	CC	-0.071 ± 0.17	-0.220 ± 0.19
SC	-0.177 ± 0.25	-0.261 ± 0.23	SC	-0.128 ± 0.14	-0.207 ± 0.20
Actividad inducida (350 - 700 ms)			Actividad inducida (350 -700 ms)		
NC	-0.360 ± 0.67	-0.262 ± 0.56	NC	-0.270 ± 0.16	-0.205 ± 0.24
CC	-0.300 ± 0.54	-0.215 ± 0.57	CC	-0.203 ± 0.27	-0.150 ± 0.26
SC	-0.208 ± 0.36	-0.056 ± 0.54	SC	-0.099 ± 0.38	0.037 ± 0.31

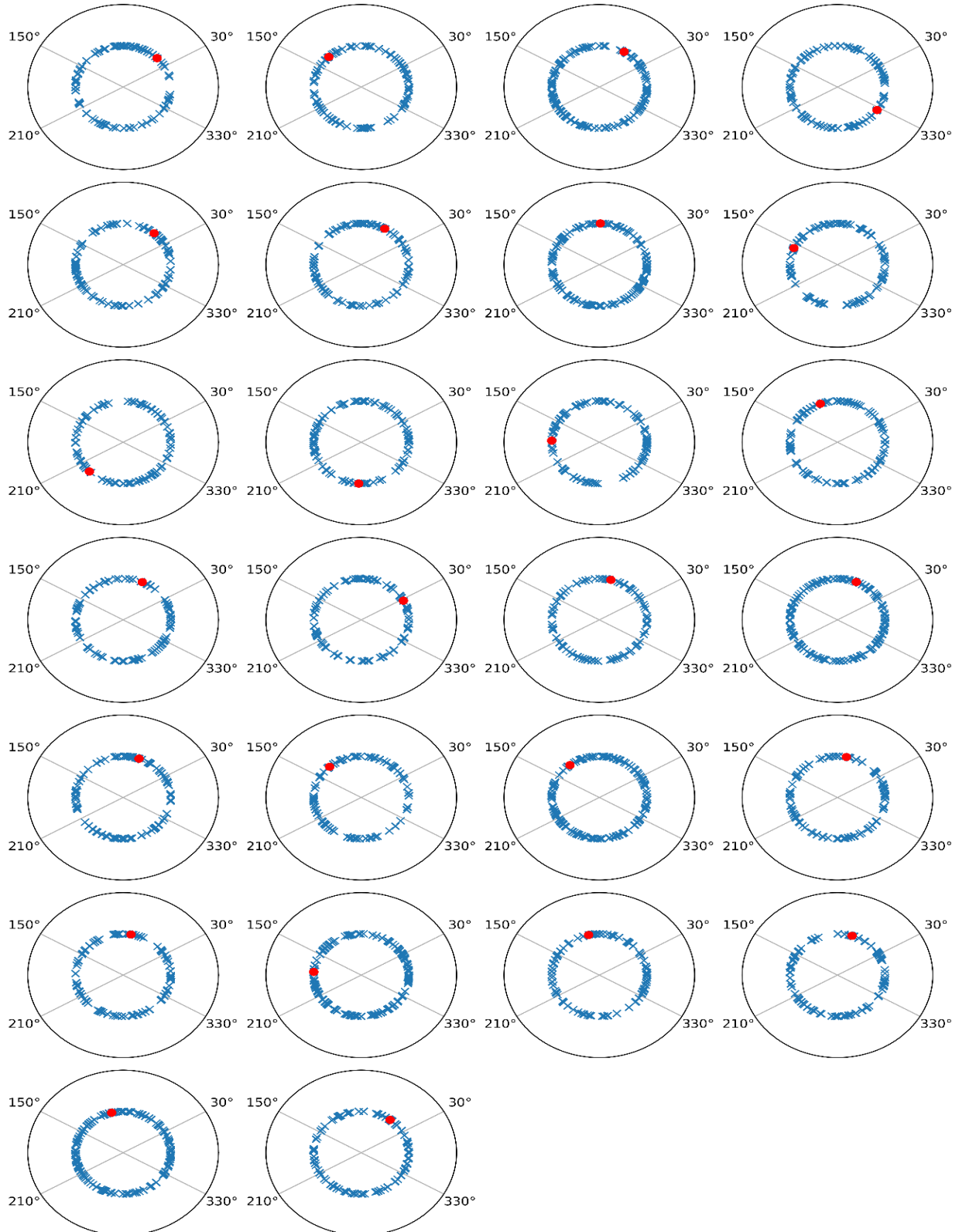
SD: Desviación estándar; EM: Esclerosis múltiple; NC: No clave; CC: Clave central; SC: Clave espacial; ms: milisegundos; Hz: Hertzios.

Sin embargo, en la condición SC no se encontraron diferencias entre grupos en la latencia en la que ambos grupos alcanzan la mayor amplitud (figura 20 y 21). Con respecto a la amplitud, las diferentes ventanas temporales analizadas en ambos alfa (0-350 ms; 350-700 ms) no arrojaron diferencias entre grupos. Tampoco se observaron diferencias en la distribución topográfica entre ambos grupos en alfa bajo (figura 20) ni en alfa alto (figura 21). Véase valores de amplitud y latencia en tabla 7.

4.4. Análisis de las fases de la actividad evocada e inducida

Tras realizar el análisis de fases para la actividad evocada e inducida en las frecuencias estudiadas en este trabajo (alfa bajo, alfa alto y gamma) en ambos grupos, es posible concluir que la potencial contribución de la actividad evocada sobre la actividad inducida puede ser descartada. En la figura 22 es posible observar que los valores de las fases de la actividad inducida para el grupo control en alfa bajo en respuesta al estímulo objetivo precedido por una clave central muestran valores aleatorios. Además, dichos valores de la actividad inducida no están concentrados en el mismo valor que muestra la fase de la actividad evocada. Resultados similares se observaron en el resto de las condiciones, en las otras bandas y para el grupo pacientes EM (véase anexo 2).

Figura 22. Fases de la actividad evocada e inducida de alfa bajo en controles sanos en el intervalo de respuesta. Las cruces azules representan las fases de la actividad inducida, y el círculo rojo las fases de la actividad evocada. Cada reloj corresponde a un sujeto.



5. Discusión

5.1. Datos conductuales

Los resultados conductuales mostraron enlentecimiento en los tiempos de reacción (alrededor de 100 ms de retraso) en todas las condiciones en pacientes con EM, confirmando el enlentecimiento en el procesamiento de la información descrito en otros trabajos previos (Kail, 1998; De Sonneville et al., 2002). Sin embargo, en la precisión de las respuestas no se observaron diferencias, ambos grupos alcanzaron niveles superiores al 90% de precisión. Por lo tanto, la compensación velocidad-precisión fue descartada ya que tanto los controles sanos como los pacientes con EM mantuvieron un equilibrio entre la velocidad y la precisión. Respecto a las dos pruebas neuropsicológicas aplicadas solo el SMDT reveló daño atencional en pacientes EM, ya que el PASAT-3s no arrojó valores que indicasen alteración. Por último, la evaluación de la sintomatología depresiva mediante el BDI no reflejó la presencia de depresión severa en pacientes con EM. Antes de continuar, hay que aclarar que los datos conductuales se han incorporado de un trabajo de nuestro laboratorio publicado anteriormente (Vázquez-Marrufo et al., 2014).

Centrándonos en las redes neuronales atencionales descritas en el modelo de Posner y Petersen, el mayor enlentecimiento observado en las condiciones NC y CC sugiere la existencia de alteraciones en los mecanismos de alerta (fásica o tónica), como ya se describió en estudios anteriores (Urbanek et al., 2010; Crivelli et al., 2012; Vázquez-Marrufo et al., 2014); mientras que el mayor tiempo de reacción observado en la condición SC por parte de los pacientes con EM podría estar reflejando una afectación en el mecanismo de orientación (Vázquez-Marrufo et al., 2014). La alteración en la red de alerta y de orientación coincide con lo encontrado en la mayoría de los estudios que han estudiado la EM aplicando el ANT (Sarrias-Arrabal et al., 2020). Sin embargo, no parece razonable justificar el retraso (100 ms) común en todas las condiciones mediante múltiples y distintas alteraciones, como los mecanismos de alerta y/o de orientación. Por lo tanto, con los datos conductuales no es posible descartar un mecanismo común como el responsable del retraso general observado en pacientes con EM en todas las condiciones.

Por otro lado, las respuestas de ambos grupos fueron más rápidas en la condición SC, y más lentas en la condición NC (tabla 4). Un resultado relevante para entender mejor el daño atencional observado en el grupo pacientes con EM es el que se obtuvo después de

aplicar la corrección de [Fernández-Duque y Black \(2006\)](#), descrita en el apartado de métodos. La prueba t-test mostró que los pacientes con EM respondieron significativamente más rápido que los controles sanos en la condición NC, en comparación a la velocidad media global de todas las condiciones ([tabla 4](#)). Este resultado no implica que los pacientes con EM sean más rápidos que los controles sanos, en la [tabla 4](#) se puede observar que fueron 100 ms más lentos en todas las condiciones. Lo que este resultado sugiere es que los pacientes con EM intentan estar más preparados, en comparación con los controles sanos, en la condición NC (sin clave) que en las condiciones CC y SC (con claves), en un intento de compensar sus déficits cognitivos y la falta de información temporal y espacial de la condición NC. Esto podría ser una estrategia de compensación de los pacientes con EM para reducir el tiempo de reacción a nivel general en el experimento.

En la tesis de [Galvao-Carmona \(2014\)](#) se planteó que los déficits atencionales radicaban en ambas redes (alerta y orientación). Sin embargo, una interpretación más intrincada es propuesta en este estudio en base a nuevas medidas neurofisiológicas, como se verá en los siguientes párrafos. Primero se procederá a describir los roles funcionales de las distintas actividades (evocada e inducida) tanto de gamma como de alfa, posteriormente se detallarán las diferencias grupales, y al final se definirán los diversos mecanismos cognitivos que suceden desde la presentación de la clave hasta la respuesta del sujeto al estímulo objetivo.

5.2. Gamma

La actividad de la banda gamma se ha relacionado ampliamente con el sistema atencional, necesario para un rendimiento óptimo en tareas cognitivas ([González-Andino et al., 2005](#); [Schadow et al., 2007](#); [Tallon-Baudry, 2009](#); [Pinheiro et al., 2016](#); [Magazzini y Singh, 2018](#)). Sin embargo, aún no se conoce del todo en qué rangos de frecuencia de gamma pueden estar representados los diversos roles funcionales atribuidos a esta banda. El estudio referente con el que poder comparar nuestros datos es el de [Fan et al. \(2007\)](#). Al igual que ellos hemos observado un incremento de la actividad gamma alrededor de los 200 ms tras la presentación de la clave espacial. Sin embargo, nuestros datos también revelan dicho aumento después de la presentación del estímulo objetivo en las

condiciones CC y NC, y en menor medida en SC. Esto no supone contradecir el estudio de [Fan et al. \(2007\)](#), sino complementarlo.

5.2.1. Intervalo de expectativa o de la clave (banda gamma)

Un aspecto a tener en cuenta es que [Fan et al. \(2007\)](#) no distinguieron entre actividad evocada e inducida. Por lo tanto, el aporte novedoso de nuestro estudio es que observamos efectos tanto en el dominio evocado como inducido. Además, otro aspecto interesante es que ambas actividades muestran amplitudes diferentes, apoyando la hipótesis de que probablemente representan actividades distintas.

Respecto a la actividad evocada, se observó diferencia de amplitud de la actividad evocada entre las claves, siendo mayor en la condición SC en comparación con la NC y CC. Además, esta diferencia no se produjo en todos los canales de la matriz 3x7 analizada, sino que los efectos son más localizados en las canales más posteriores, probablemente debido a la modalidad visual de la tarea.

La mayor amplitud de la SC se puede interpretar de varias formas distintas. Hay estudios previos que han atribuido a la banda gamma funciones relacionadas con la atención visual espacial, más concretamente con el procesamiento del atributo espacial o la excentricidad del estímulo ([Busch et al., 2004](#); [Schadow et al., 2007](#)); cuánto de alejado se encuentra el estímulo (en este caso la clave) del centro del campo visual. Este rol funcional puede ser coherente con la mayor amplitud de la SC, puesto que es la única condición que en el intervalo de expectativa se presenta un estímulo (clave) alejado del centro de la pantalla. Por tanto, la mayor amplitud de la actividad evocada en gamma de nuestro estudio podría estar representando parte del procesamiento del atributo espacial de la clave. Otra interpretación posible es que sea un correlato psicofisiológico del necesario desplazamiento del foco atencional hacia la clave espacial. Sin embargo, en el presente estudio no es posible especificar lo que representa la actividad gamma, si una de las dos interpretaciones o una combinación de ambas.

Cualquiera de los roles atribuidos a la actividad evocada ocurriría simultáneamente con el proceso asociado a la actividad inducida gamma; al igual que la actividad evocada, la actividad inducida podría estar relacionada con el desplazamiento del foco atencional hacia la localización espacial visual señalada por la clave. Sin embargo, esta actividad

inducida estaría ocurriendo probablemente en otros acoplamientos neurales, distintos a los de la actividad evocada, guiada por las expectativas que el sujeto se ha generado por las instrucciones de la tarea. De hecho, la única condición en el intervalo de expectativa que muestra un incremento significativo de la amplitud en gamma fue la condición SC, donde los sujetos deben desplazar el foco atencional a una región espacial específica indicada por claves 100% válidas. Esta interpretación es coherente con lo que se encontró en las condiciones NC o CC, que mantienen el foco atencional alrededor de la cruz de fijación, y, por lo tanto, al no exigir un desplazamiento del foco atencional no se observó un incremento significativo de la actividad inducida gamma. En cualquier caso, y al igual que con la actividad evocada, la fracción inducida de la actividad gamma podría estar representando los atributos espaciales de la clave y estudios futuros tendrán que dilucidar el rol específico de cada una de ellas.

5.2.2. Intervalo de respuesta o del estímulo objetivo (banda gamma)

El patrón observado en el intervalo de respuesta es el inverso al del intervalo de expectativa. Es decir, en este intervalo la amplitud de la actividad evocada gamma fue superior en las condiciones NC y CC que en la SC. Sin embargo, esta mayor amplitud no estuvo focalizada en las regiones más posteriores, sino que fue una diferencia más generalizada que la que se observó en el intervalo de expectativa, posiblemente influida por la relevancia del estímulo objetivo (Müsch et al., 2014; Pinheiro et al., 2016). Además, la amplitud que se observa en la actividad evocada gamma en el intervalo de respuesta es más amplia que en el intervalo de expectativa, por lo que es probable que estén involucrados varios procesos sensoriales y cognitivos, de los nombrados en el apartado anterior u otros, asociados simultáneamente a la actividad gamma evocada.

La influencia de la relevancia del estímulo sobre la actividad gamma ha sido descrita en estudios previos en los que se propuso que la alta frecuencia de la actividad gamma funcionaría como un filtro atencional para facilitar el procesamiento del estímulo relevante (Tallon-Baudry, 2009; Müsch et al., 2014; Pinheiro et al., 2016). Sin embargo, si la actividad evocada gamma en el intervalo de respuesta estuviese modulada exclusivamente por la relevancia del estímulo, no debería de haber diferencias en amplitud entre las condiciones (NC, CC y SC), como mostraron los análisis estadísticos sobre la amplitud de la actividad, ya que en todas las condiciones el estímulo objetivo es

el mismo. Esto nos lleva a sugerir que la actividad evocada puede estar reflejando varios procesos, y que, en este caso, las diferencias halladas en la amplitud entre condiciones (NC, CC y SC) podrían estar causadas en parte por el atributo espacial.

Esta interpretación es coherente con el rol atribuido a la actividad evocada gamma en el apartado anterior (intervalo de expectativa), ya que en el intervalo de respuesta el atributo espacial de la SC ya está procesado desde el intervalo de expectativa, por lo que es de esperar que su respuesta evocada sea menor; mientras que en las condiciones NC y CC el atributo espacial se define con la aparición del estímulo objetivo, de ahí que la respuesta evocada en estas condiciones (NC y CC) sea superior a la de la condición SC.

Los resultados obtenidos en la actividad inducida van en la misma línea que los encontrados en la actividad evocada. En este caso, las condiciones NC y CC demandan una orientación del foco atencional provocada por la presentación del estímulo. Este desplazamiento del foco atencional se traduce en un incremento de la amplitud de la actividad inducida gamma, tal y como ocurría en la condición SC en el intervalo de expectativa.

Respecto a la condición SC en el intervalo de respuesta, se observó un pequeño incremento en gamma inducida que podría explicarse por una menor necesidad de reajustar el foco atencional de forma precisa sobre la flecha central del estímulo objetivo, ya que el foco atencional se encuentra probablemente situado próximo a la localización del estímulo objetivo desde la aparición de la clave espacial en el intervalo de expectativa.

Por otro lado, aunque no aportemos datos sobre las fuentes neuronales de la actividad gamma, podemos sugerir basándonos en el modelo de redes de orientación descrito por [Corbetta y Shulman \(2002\)](#), y en los estudios de [Asanowicz et al. \(2012\)](#) y [Spagna et al. \(2016\)](#) que tanto la actividad evocada como inducida, que podrían ser un correlato psicofisiológico del traslado del foco atencional en diferentes estructuras, representan la actividad de la red dorsal atencional, más relacionada con los aspectos espaciales.

A modo de resumen, respecto a los aspectos comunes entre la actividad evocada e inducida, hay que señalar que la topografía de ambas fue claramente parieto-occipital, y que el incremento de la actividad (evocada e inducida) supone o refleja un aumento de la sincronía de las neuronas, tal y como describieron [Fries et al. \(2001\)](#) y [Tallon-Baudry \(2009\)](#). La distribución parieto-occipital de la topografía era de esperar por la modalidad

visual de la tarea, tal y como se ha descrito en estudios de oscilaciones de las frecuencias y de los ERPs (Fan et al., 2007; Vázquez-Marrufo et al., 2014).

5.3. Alfa bajo y alto

En las modulaciones de alfa bajo y alto, observamos un incremento en la sincronización de la actividad evocada alfa, y desincronización en la actividad inducida alfa, en ambos intervalos (expectativa y de respuesta). Teniendo en cuenta que otros estudios previos no distinguieron entre actividad evocada e inducida, el patrón es similar al encontrado en los estudios de Klimesch et al. (2007a) y Vázquez-Marrufo et al. (2017), que observaron en la banda alfa una sincronización temprana y una desincronización más tardía tras la presentación del estímulo objetivo.

Sin embargo, existen diferencias entre estos trabajos y el nuestro. La primera de ellas es el paradigma empleado en estos estudios, que carecen de un periodo de expectativa con claves, donde nosotros también observamos sincronización y desincronización de alfa. La segunda es que nuestros datos muestran que la desincronización está presente desde la aparición de la clave y del estímulo objetivo, haciéndose más o menos amplia a través del tiempo en función de las demandas de la tarea; mientras que la desincronización observada en Klimesch et al. (2007a) y Vázquez-Marrufo et al. (2017) no comienza con la presentación del estímulo, sino que lo hace posteriormente (300-500 ms). La última diferencia, y la que realmente supone un paso adelante en el conocimiento del comportamiento de la banda alfa, es la distinción que nosotros hacemos entre actividad evocada e inducida, diferenciación que no se tiene en cuenta en los estudios anteriormente citados.

5.3.1. Intervalo de clave o de expectativa (banda alfa)

Al contrario de lo que se observa en gamma donde el comportamiento de la actividad evocada e inducida fue similar, en alfa no ocurre así, mostrando un comportamiento en el tiempo diferente en ambas bandas de alfa (alfa bajo y alto). La actividad evocada de alfa, tanto alfa bajo como alfa alto, parece representar parte del contenido espectral de los ERPs tempranos (P1 y N1) (Gruber, Klimesch, Sauseng y Doppelmayr, 2005; Hanslmayr et al.,

2007) por lo que se sugiere que la actividad evocada alfa cumple un rol activo en el procesamiento sensorial del estímulo (Klimesch et al., 2007). Sin embargo, el comportamiento y el rol asociado a la actividad inducida de alfa son diferentes.

En primer lugar, en la actividad inducida se observó un decremento (desincronización), mientras que la actividad evocada incrementó su poder (sincronización). En segundo lugar, la modulación de la actividad inducida fue más duradera que la de la actividad evocada que inició la recuperación hacia niveles de amplitud similares a la línea base antes que la actividad inducida (figura 20 y 21). Y, por último, la actividad evocada no se vio influida por las diferentes claves, no existiendo diferencias en la amplitud ni en la latencia; mientras que la actividad inducida sí estuvo modulada por las claves, el mayor decremento de la actividad inducida en la condición SC se alcanzó en latencias superiores al mayor decremento de la condición CC.

Se ha sugerido que la desincronización de alfa es una señal de que la influencia de esta banda de frecuencia sobre la actividad cortical está desapareciendo, aumentándose el nivel de arousal o atención inespecífica (alfa bajo) y permitiendo que otras bandas/procesos relevantes para la tarea pueden tomar su lugar (alfa alto) (Klimesch et al., 2007a; Romei et al., 2012; Tewarie et al., 2014; Keune et al., 2017). Por lo tanto, esta reducción de la sincronización de alfa observada en nuestro estudio podría estar en concordancia con estos estudios previos que asociaron el decremento de alfa a la necesidad de reducir su actividad para que los procesos cognitivos que oscilan en otras bandas puedan ser reclutados. Como ya hemos señalado previamente, la novedad o el avance que aporta este trabajo es determinar que el decremento de la banda alfa ocurre en la actividad no fase o inducida.

En el caso particular de las modulaciones de alfa durante la realización del ANT, un estudio observó un decremento de la actividad (no distinguió entre actividad fase o no fase), asociado a la red de alerta, en el intervalo 200-450 ms después de la presentación de la clave (Fan et al., 2007), fuese esta central o espacial. Estos autores indicaron que la desincronización estaba relacionada con el inicio abrupto de la clave, que implica una respuesta de la red de alerta. Sin embargo, en nuestro estudio, el ANOVA indicó que la desincronización en la condición CC alcanzó su amplitud máxima antes que en la condición SC. Nosotros sugerimos que la razón de esta diferencia radica en la diferente carga de información que contienen ambas claves. La CC proporciona información temporal, mientras que la SC añade información espacial a la expectativa temporal de la

llegada del estímulo objetivo. A mayor carga de información, se necesita más tiempo (mayor latencia) para alcanzar la máxima desincronización, y además el decremento también es mayor en la SC, como ocurre con la CNV (Galvao-Carmona et al., 2014). Aunque el análisis no haya arrojado diferencias estadísticamente significativas en este parámetro (amplitud), se puede observar una mayor amplitud de la desincronización de la SC con respecto a la CC en la [tabla 7](#).

En línea con lo anterior, Galvao-Carmona et al. (2014) observaron que la CNV alcanzó mayor amplitud a mayor información (temporal y/o espacial) dada por la clave (Galvao-Carmona et al., 2014). Sin embargo, la tendencia de la CNV es mantenerse hasta que el estímulo objetivo es presentado (al menos con SOA de un segundo), mientras que la modulación inducida alfa comienza a recuperar su nivel de línea base justo después de alcanzar la máxima negatividad, y antes de que aparezca el estímulo objetivo. Esta última modulación parece estar más relacionada con un mecanismo específico para extraer información de la clave (alfa alto), con la ayuda del incremento en el nivel de atención general (alfa bajo); mientras que la tendencia descendente sostenida de la CNV estaría representando la expectativa y la preparación para la respuesta.

5.3.2. Intervalo de respuesta o del estímulo objetivo (banda alfa)

En el intervalo de respuesta, la actividad evocada de alfa, que participa en el procesamiento sensorial temprano, no mostró diferencias en la latencia de las respuestas al estímulo objetivo en ninguna condición (NC, CC y SC), al igual que en el procesamiento de la clave en el intervalo de expectativa. Por otro lado, la actividad inducida alfa presentó un comportamiento distinto al de la actividad evocada (decremento, mayor duración y modulada por las claves), tal y como ocurría en el intervalo de expectativa.

La influencia del factor clave sobre la actividad inducida se observó en la mayor o menor duración del decremento de dicha actividad. Mientras que en la condición SC la actividad inducida comenzó a recuperar en ambos grupos niveles de línea base tras el primer decremento (primer valle), dentro del rango temporal 0-350ms; en las condiciones NC y CC, la recuperación requirió más tiempo, especialmente en la condición NC cuyo máximo decremento en ambos grupos se alcanzó en latencias tardías (400-500 ms). Estas modulaciones son coherentes con el rol atribuido al decremento (desincronización) de

alfa (Romei et al., 2012), ya que la condición que más esfuerzo exige (NC) es la que mostró un decremento más sostenido en el tiempo, indicando una mayor necesidad de mantener la atención general inespecífica (alfa bajo) y los recursos cognitivos reclutados demandados por la tarea (alfa alto).

Con el fin de resumir las roles funciones de ambos alfa, la sincronización de la actividad evocada de alfa bajo (8-10.5 Hz) y alfa alto (10.5-13 Hz) estaría representando el procesamiento sensorial temprano del estímulo (Gruber, Klimesch, Sauseng y Doppelmayr, 2005; Hanslmayr et al., 2007), mientras que la desincronización de la actividad inducida de alfa bajo supone la reducción de su actividad cortical para aumentar el nivel de arousal o atención general e inespecífica, y no interferir con el funcionamiento de otras bandas (Kiiski et al., 2012; Keune et al., 2017). (Klimesch et al., 1997b; Klimesch et al., 1998; Klimesch et al., 2007). Por otro lado, la desincronización de la actividad inducida de alfa alto puede estar asociada a la orientación temporal de la atención (Caravaglios et al., 2015), con el objetivo de poder reclutar en determinados momentos temporales, recursos cognitivos que operan en otras bandas de frecuencia, entre ellos un procesamiento cognitivo de más alto orden del estímulo (Klimesch et al., 2007a).

Respecto a la función atribuida a la desincronización de la actividad inducida de alfa alto (orientación temporal de la atención) quizás sea necesario un comentario más en detalle para evitar posibles confusiones. Para entender este concepto vamos a poner como ejemplo la condición SC en el intervalo de expectativa (figura 20). En este intervalo su máxima desincronización ocurre a los 540-560 ms. En este momento, la orientación temporal de la atención permite reclutar los procesos cognitivos necesarios para extraer la información que contiene la clave espacial. Una vez que estos procesos han realizado su función, la orientación temporal de la atención ya no es necesaria, por lo que alfa alto inicia su recuperación hacia niveles de actividad de la línea base; mientras que es la CNV la responsable de mantener activa la información extraída para preparar mejor la respuesta al estímulo y optimizar el rendimiento. Hay que recordar que Coull y Nobre (1998) definieron la orientación temporal de la atención como la habilidad para focalizar recursos cognitivos en un momento particular del tiempo con el objetivo de optimizar el comportamiento cognitivo y motor.

5.4. Análisis de fases de la actividad evocada e inducida de gamma y alfa

El análisis de fases mostró que las fases de la actividad inducida proyectaron valores aleatorios y que no estaban concentrados en un único valor de fase como ocurre con la actividad evocada (figura 22). Este resultado se constató tanto para el grupo control sano como para los pacientes con esclerosis múltiple (véase el resto de las figuras en anexo 2). Por otro lado, también se demostró la independencia entre las fases de la actividad evocada e inducida para ambos intervalos, el de expectativa (clave) y el de respuesta (estímulo objetivo). Por último, para descartar que la independencia entre ambas actividades (evocada e inducida) no estaba sujeta a una única banda espectral, se analizó tanto en alfa como en gamma obteniéndose el mismo resultado, la independencia entre ambas actividades (evocada e inducida) al margen de la banda de frecuencia analizada.

Estos resultados sugieren que es posible descartar la potencial contribución de la actividad evocada sobre la actividad inducida en términos de amplitud de la modulación. Por lo tanto, la actividad inducida es de forma fiable actividad no fase y no está provocada por la actividad evocada. Un resultado similar se obtuvo en nuestro laboratorio durante la realización de una tarea *oddball* (Vázquez-Marrufo et al., 2019a).

5.5. Diferencias grupales

Los resultados conductuales obtenidos en la presente tesis doctoral apoyan a los estudios previos (Urbanek et al., 2010; Crivelli et al., 2012; Vázquez-Marrufo et al., 2014) que sugieren alteración en las redes de alerta y orientación en pacientes con EM. Sin embargo, los diversos parámetros neurofisiológicos analizados en el presente estudio sugieren una interpretación más detallada de las causas del déficit cognitivo en pacientes con EM.

Para comprender cuál es el mecanismo atencional que sugerimos que se encuentra alterado en pacientes con EM antes hay que entender un aspecto esencial de la tarea. A los sujetos se les explica, a través de las instrucciones, que deben localizar un estímulo en una localización espacial concreta (arriba o abajo de la cruz de fijación). Esta información conduce al desarrollo de una representación de las características del estímulo objetivo (*attentional template*) “espacio-objeto” de lo que percibirá en la presentación del estímulo

objetivo. Este modelo perceptual o *attentional template* facilita en primer lugar la detección del estímulo, y en segundo lugar la posterior respuesta motora (Kerzel, 2019). Otro factor a tener en cuenta es el sesgo atencional que genera el *attentional template*, exagerando las diferencias entre el *target* y los estímulos distractores con el objetivo de favorecer la respuesta (Geng y Witkowski, 2019). Por último, Rothlein et al. (2018) observaron mejor rendimiento gracias al *attentional template* en aquellos sujetos que mostraron mejor atención sostenida. Este resultado junto a la alteración en atención sostenida descrita en pacientes con EM en otros trabajos (McCarthy et al., 2005; Vázquez-Marrufo et al., 2014; Ojera-Guevara et al., 2019), podrían explicar el mejor rendimiento por parte de los controles sanos en este trabajo.

Desde aquí sugerimos que el déficit atencional de los pacientes con EM se encuentra en la dificultad para mantener el foco atencional, afectando al procesamiento del *attentional template* espacio-objeto, en una localización determinada. La propuesta de la alteración en el mantenimiento del foco atencional en pacientes EM se basa en que consideramos que tal alteración es coherente con el mecanismo común que afectaría por igual a todas las condiciones, como evidencia el retraso de 100 ms en cada una de ellas, y que propusimos en el apartado de los resultados conductuales como alternativa al planteamiento de alteraciones en cada red por separado. Además, las evidencias neurofisiológicas que aportamos, y que veremos a continuación, también apoyan la existencia de este mecanismo cognitivo común afectado en EM.

5.5.1. Diferencias grupales en la actividad gamma

Una primera observación es la ausencia de diferencias entre grupos en la latencia en la que se alcanzó la máxima amplitud tanto de la actividad evocada como inducida de gamma. Se sabe que la EM normalmente implica retrasos en el *timing* de los procesos cognitivos, a causa de la desmielinización (Arrondo et al., 2009; Vázquez-Marrufo et al., 2009; Keune et al., 2019). Sin embargo, hay diferentes estudios, que, como nosotros, no encontraron retrasos en la latencia, ya sea en los datos conductuales o en parámetros EEG en pacientes EM durante la ejecución de tareas cognitivas (Vázquez-Marrufo et al., 2008, Binetruy et al., 2016).

Donde sí se encontraron diferencias entre los dos grupos fue en la amplitud de la actividad inducida gamma, que fue mayor en los pacientes con EM que en los controles sanos, mientras que en la actividad evocada no hubo diferencias. Parece contraintuitivo que los pacientes con EM exhiban mayor amplitud inducida en una latencia similar comparado con el grupo de controles sanos. Si como se ha sugerido previamente el significado funcional de la modulación gamma inducida es representar el desplazamiento del foco atencional a través del campo visual, una posible interpretación es que la alteración de los pacientes para mantener de forma adecuada el foco atencional en una localización apropiada (por ejemplo, en la cruz de fijación), fuerza al paciente a una constante reorientación, con el consecuente aumento de la amplitud de gamma. Esta interpretación es plausible para el incremento de la actividad inducida gamma en ambos intervalos (expectativa y respuesta). En este caso, gamma está reflejando un mecanismo de compensación más que uno alterado.

Otra posible interpretación del rol atribuido a la actividad inducida gamma es que los pacientes con EM probablemente necesiten incrementar el rendimiento de los mecanismos de alerta y orientación para mejorar su reacción en cada ensayo, redirigiendo su foco atencional tan pronto como sea posible. El mantenimiento de esta estrategia para compensar el déficit es probablemente la causa de la fatiga cognitiva observada en algunos pacientes con EM durante tareas atencionales (Kluckow, Rehbein, Schwab, Witte y Bublak, 2016; Berard, Smith y Walker, 2018). Sin embargo, en este trabajo no se ha evaluado el nivel de fatiga y no podemos confirmar esta interpretación para la cual haría falta un análisis pormenorizado ensayo tras ensayo o por bloques. Sin embargo, por las condiciones del experimento e incluso por el estado clínico de los pacientes, que no estaban muy afectados (2.4 sobre 10 en la escala EDSS) es posible que no se produjese suficiente fatiga en los participantes de este estudio.

Por último, estos roles funcionales atribuidos a la respuesta evocada e inducida no son incompatibles con otras funciones asociadas a la banda gamma, como la integración perceptual (*binding*) (Tallon-Baudry et al., 1996; Gruber et al., 2006; Martinovic et al., 2007). En este sentido, Brovelli et al. (2005) defendieron la participación de gamma en diferentes procesos cognitivos, debido entre otros factores a los múltiples subrangos de frecuencias, como en alfa o beta, que se han hecho de la banda gamma.

5.5.2. Diferencias grupales en la actividad alfa

Al igual que en la evocada de gamma, no se observaron diferencias entre grupos en la latencia de la actividad evocada de alfa, que puede representar parte del contenido espectral de los ERPs tempranos (P1 y N1) (Gruber et al., 2005). Por lo tanto, debido a la ausencia de diferencias en la latencia de la actividad evocada de ambas bandas (gamma y alfa) podríamos afirmar que en nuestros datos no se observó el enlentecimiento de la latencia, atribuido a la desmielinización, de los ERPs tempranos descrito en los estudios previos en pacientes con EM (Polich, Romine, Sipe, Aung y Dalessio, 1992; Aminoff y Goodin, 2001; González-Rosa et al., 2011; Vázquez-Marrufo et al., 2014). No obstante, hay otros estudios que al igual que nosotros tampoco encontraron diferencias en la latencia de ERPs visuales tempranos entre pacientes con EM y controles sanos (Whelan et al., 2010; Covey, Shucard & Shucard, 2017). Este resultado se da tanto en el intervalo de expectativa como en el de respuesta, por lo que descartamos que la latencia de la actividad evocada pueda estar reflejando algún retraso en esta etapa temprana del procesamiento en pacientes con EM.

Respecto a la amplitud de la actividad evocada, algunos estudios que han aplicado un paradigma de claves han informado que los ERPs tempranos (P1/N1) se potencian como resultado de la preparación sensorial (Mangun y Hillyard, 1991; Mishra, Martínez, Schroeder y Hillyard, 2011). No obstante, estudios previos observaron menor amplitud en P1 (Covey et al., 2017) y del complejo N1-P2 en pacientes con EM (Jung, Morlet, Mercier, Confavreux y Fischer, 2005; González-Rosa et al., 2006), es decir, no se produjo la potenciación de los ERPs tempranos descrita al principio de este párrafo, mostrando por tanto menos amplitud. Nuestros resultados en la amplitud de la actividad evocada de ambos intervalos (de expectativa y de respuesta) coinciden con estos últimos estudios.

Este decremento en pacientes con EM podría estar reflejando un menor número de neuronas sincronizadas para provocar la respuesta evocada, pero con la conectividad preservada permitiendo mantener una latencia adecuada. Otros autores han obtenido resultados similares interpretándolos como un daño en el mecanismo de sincronía de los generadores neurales del procesamiento visual temprano en EM (Tewarie et al., 2014). Esta supuesta menor sincronía sería la responsable de la menor amplitud observada en pacientes con EM respecto a los controles sanos en la respuesta evocada en regiones occipitales; este hecho es plausible ya que la actividad de los generadores de estos

componentes evocados (N1 y P1) se encuentran mayormente en corteza extraestriada (Martínez et al., 1999; Posner y Gilbert, 1999; Bollini, Sánchez-López, Savazzi y Marzi, 2017). Por otro lado, la menor amplitud evocada alfa en pacientes con EM en el intervalo de respuesta puede estar causado por un daño en los mecanismos de preparación en pacientes con EM (CNV), mostrado en estudios previos (Vázquez-Marrufo et al., 2014). En definitiva, sugerimos que los pacientes con EM presentan alteraciones en el procesamiento sensorial temprano de los estímulos (clave y estímulo objetivo). Por último, en cuanto al rol funcional de ambos alfa en la actividad evocada, P1 y N1 no tienen por qué estar representados solamente por una banda. Posiblemente, tanto alfa bajo como alfa alto participen en la modulación de P1 y N1.

Por otro lado, la ausencia de diferencias en latencia y en amplitud en la actividad inducida del intervalo de expectativa sugiere que los procesos atencionales asociados a la actividad alfa inducida, y que contribuyen al mecanismo de expectativa parecen estar preservados en los pacientes con EM. Atendiendo a las funciones atribuidas en estudios previos, se podría sugerir que alfa bajo estaría relacionado con el estado de alerta general e inespecífico (Klimesch et al., 1997b; Klimesch et al., 1998), que sería menor en los pacientes con EM, mientras que alfa alto estaría asociado a la atención anticipatoria (Romei et al., 2012) o a la orientación temporal de la atención (Caravaglios et al., 2015).

En nuestra opinión, en base a la explicación dada anteriormente usando como ejemplo la desincronización de la condición SC en el intervalo de expectativa, alfa alto podría estar más relacionado con la orientación temporal de la atención; ya que la atención anticipatoria se mantendría hasta la llegada del estímulo objetivo, duración que no se observa en la desincronización de alfa alto inducido. Sin embargo, no es posible descartar que en este caso las modulaciones espectrales no muestren la sensibilidad necesaria para poder detectar diferencias entre ambos grupos, y, por ende, las posibles alteraciones atencionales asociadas en este caso a la actividad inducida de alfa permanezcan ocultas.

En la actividad inducida del intervalo de respuesta se encontraron diferentes modulaciones para el estímulo objetivo dependiendo de la clave que lo precedía. En ninguna de las condiciones (NC, CC y SC) hubo diferencias en la amplitud entre grupos experimentales. No obstante, en la condición NC los pacientes alcanzaron valores más amplios en amplitud, mientras que en la condición CC y SC fueron los controles sanos (tabla 7). La explicación que nosotros sugerimos ante la excepción de la condición NC puede ser la dificultad de la propia condición. Al ser la más difícil, como se puede sugerir

por los tiempos de reacción, requiere un mayor decremento de alfa en pacientes con EM para que puedan reclutar los recursos cognitivos necesarios para la correcta realización de la tarea. En cambio, parece ser que los controles sanos no necesitan decrementar en la condición NC la actividad alfa tanto o más que los pacientes con EM. De hecho, esta mayor amplitud de la condición NC en pacientes con EM puede ser coherente con la mayor rapidez en términos relativos (mayor esfuerzo) de los pacientes con EM que se observó en la corrección de [Fernández-Duque y Black \(2006\)](#). Insistimos de que se trata de una sugerencia no refrendada por diferencias estadísticamente significativas, por lo que es necesario confirmar esta propuesta en estudios futuros.

Sin embargo, sí se encontró en los pacientes con EM un incremento significativo de la latencia a la que alcanzan la máxima negatividad en las condiciones NC y CC, respecto a los controles sanos. Como se puede observar en las [figuras 20 y 21](#), los pacientes realizan una primera desincronización que se puede apreciar en el primer valle (0-350 ms), pero que tal vez no resulte suficientemente eficiente en términos de procesamiento cognitivo (menor amplitud), por lo que necesitan realizar un nuevo decremento de la sincronía de alfa en un segundo valle (350-700 ms) que es donde alcanzan el mayor nivel de desincronización. Por otro lado, la condición SC no mostró este retraso significativo en pacientes con EM, con una amplitud ligeramente mayor en el primer valle que en el segundo. Sin embargo, la presencia del segundo valle que se observa en pacientes con EM, y que no presentan los controles sanos, sugiere que también podrían presentar cierto déficit para esta condición. Estos rebotes en el decremento de la modulación alfa podrían reflejar un esfuerzo de los pacientes EM por compensar los daños cognitivos como ha sido sugerido en estudios previos ([Kiiski et al., 2012](#)).

5.6. Relación entre la actividad gamma y alfa en la atención

La mayor necesidad de potenciar, como mecanismo de compensación, el desplazamiento del foco atencional (gamma) a causa del déficit en el mantenimiento del foco atencional (alteración principal); la dificultad en el procesamiento sensorial de la clave (alfa) en el intervalo de expectativa; la peor preparación para la respuesta para la llegada del estímulo objetivo siendo el correlato neurofisiológico la CNV ([Galvao-Carmona, 2014](#); [Vázquez-Marrufo et al., 2014](#)); el déficit en el procesamiento sensorial del estímulo objetivo (alfa) y el retraso en la actividad inducida (alfa) en el intervalo de respuesta representarían los

diversos mecanismos afectados o compensatorios que podría explicar el retraso conductual general de 100 ms observado en pacientes con EM en todas las condiciones.

Por otro lado, que la latencia del pico de actividad de gamma no esté retrasada en los pacientes con EM, sugiere que la relocalización del foco atencional espacial no es suficiente para justificar el retraso en las respuestas conductuales. Esta última evidencia nos conduce a considerar que el daño en el mantenimiento del foco atencional no solo es en términos de propiedad espacial, sino también involucra a las propiedades del objeto (pudiendo incluir sus respuestas adecuadas), haciendo referencia al *attentional template* espacio-objeto descrito anteriormente. De este modo, la actividad gamma parece ser el correlato psicofisiológico asociado al foco atencional y su desplazamiento hacia el adecuado *attentional template* “espacio-objeto”, mientras que la actividad alfa es responsable de las características físicas del estímulo (procesamiento sensorial temprano y decremento inducido para reclutar otros procesos cognitivos implicados indirectamente en el procesamiento del estímulo).

Nuestra conclusión es que los pacientes con EM tienen dificultades para mantener un foco atencional “espacio-objeto” apropiado. Como se señaló en un estudio con niños TDAH (Ortega, López, Carrasco, Anllo-Vento y Aboitiz, 2012), el daño atencional no está provocado necesariamente por el proceso de orientación, sino por la dificultad de mantener la información relevante para la tarea (espacio y propiedades del objeto) durante el intervalo de preparación hasta el procesamiento del estímulo objetivo.

El parámetro neurofisiológico preciso para la alteración específica en el mantenimiento del foco atencional espacio-objeto puede estar representado en la CNV. En un estudio anterior de nuestro laboratorio con la misma muestra de pacientes y controles sanos (Vázquez-Marrufo et al., 2014), se observó una menor amplitud significativa de la CNV en todas las condiciones en los pacientes con EM, por lo que es plausible considerar que la CNV puede estar representando el mecanismo común alterado en todas las condiciones, en este caso el mantenimiento del foco atencional espacio-objeto. Por último, sugerimos, que siendo necesaria la memoria de trabajo para mantener el *attentional template* “espacio-objeto” (van Moonselaar, Theeuwes y Olivers, 2014), es posible que el correlato espectral del mantenimiento del *attentional template* se encuentre en la banda theta por su estrecha relación con la memoria de trabajo (Roux y Uhlhaas, 2013; Ku, Bodner y Zhou, 2015). Sin embargo, es necesario realizar estudios futuros para constatar esta última sugerencia.

Como reflexión final, hemos de puntualizar que la atención no deja de ser un constructo sustentado en diferentes redes neuronales, en este caso atencionales, que operan en frecuencias diferentes cada una de estas redes con una dinámica temporal distinta, como ya sugirió Fan et al. (2007), y además en diferentes dominios (evocada e inducida), como hemos demostrado en este trabajo. Por otro lado, Tallon-Baudry (2009) advirtió que esperar encontrar una relación exclusiva entre una función o proceso cognitivo y una banda de frecuencia determinada es un error de enfoque, ya que son varias las bandas de frecuencias las que participan en el funcionamiento de un determinado proceso cognitivo, en este caso la atención. En nuestro estudio hemos comprobado que tanto gamma como alfa cumplen una función importante en el proceso atencional al representar mecanismos atencionales concretos. Por último, Tallon-Baudry (2009) también señaló que una banda de frecuencia puede participar en diferentes procesos cognitivos al mismo tiempo, como demostramos en este estudio mediante la actividad evocada e inducida.

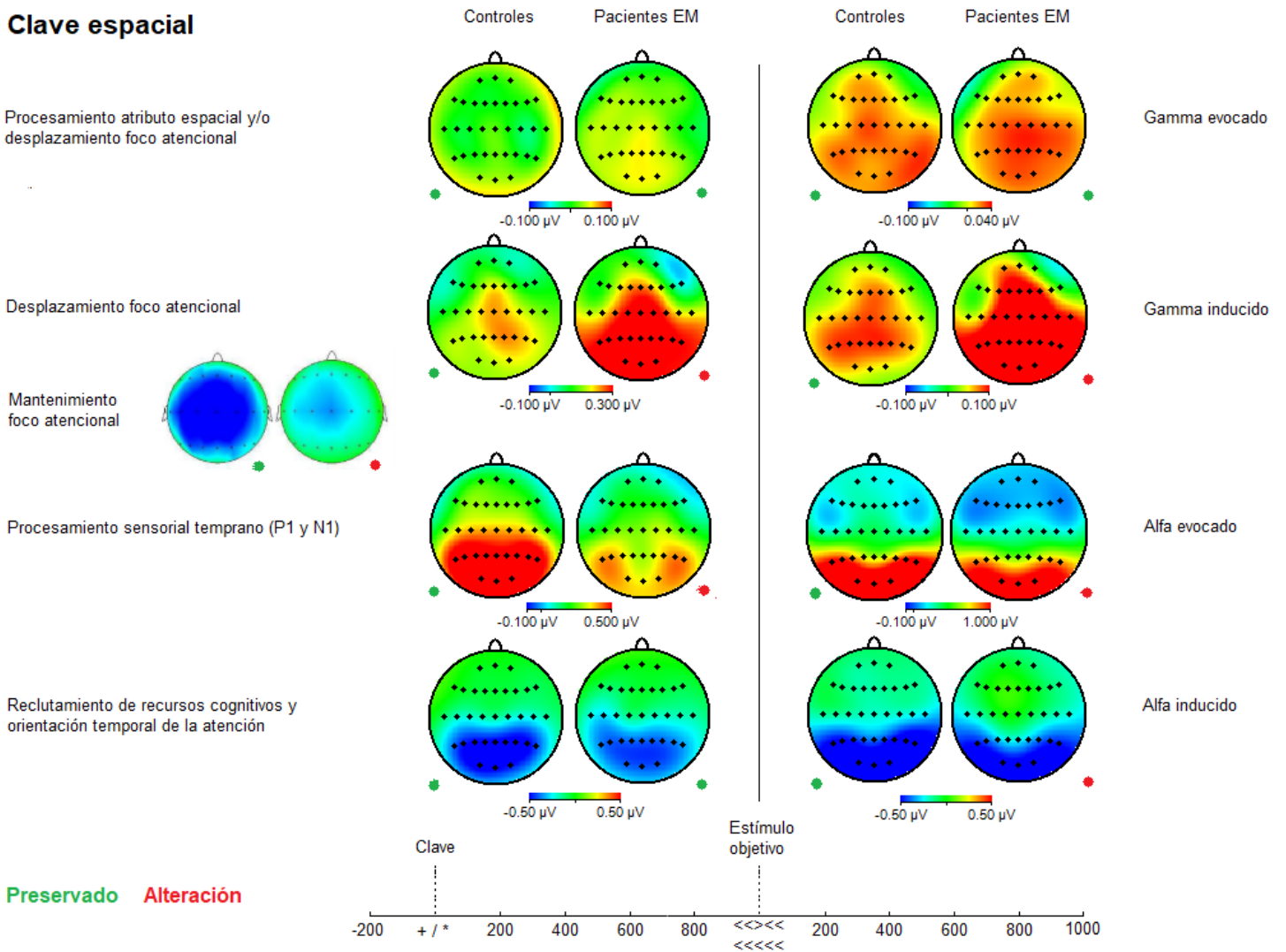
En definitiva, no existe relación exclusiva entre una banda de frecuencia – un proceso cognitivo. En cualquier caso, el estudio de la actividad no fase en la señal EEG ha exhibido mecanismos cognitivos (compensatorios y alterados) que estaban “escondidos” en los tradicionales estudios sobre la actividad evocada, y que nos han permitido completar nuestro conocimiento de las bases neurales del daño cognitivo en pacientes con EM. Por último, este trabajo evidencia la diversidad y complejidad funcional de las bandas espectrales, en este caso gamma y alfa, con sus diferentes roles ejercidos simultáneamente en diferentes dominios (evocado e inducido).

5.7. Secuencia de procesos cognitivos y correlatos asociados en el paradigma del ANT.

A continuación, procedemos a presentar por claves, cuáles son los procesos cognitivos y en qué momento ocurren desde la presentación de la clave hasta la respuesta motora, uniendo ambos intervalos (figura 23, 24 y 25).

Figura 23. Secuencia de los procesos cognitivos en la condición SC en ambos intervalos. La actividad topográfica que se muestra corresponde a los picos de máxima sincronización (rojo) o desincronización (azul) según la dinámica de la actividad espectral. Los mapas topográficos mayoritariamente verdes representan que no hay sincronización ni desincronización de la actividad.

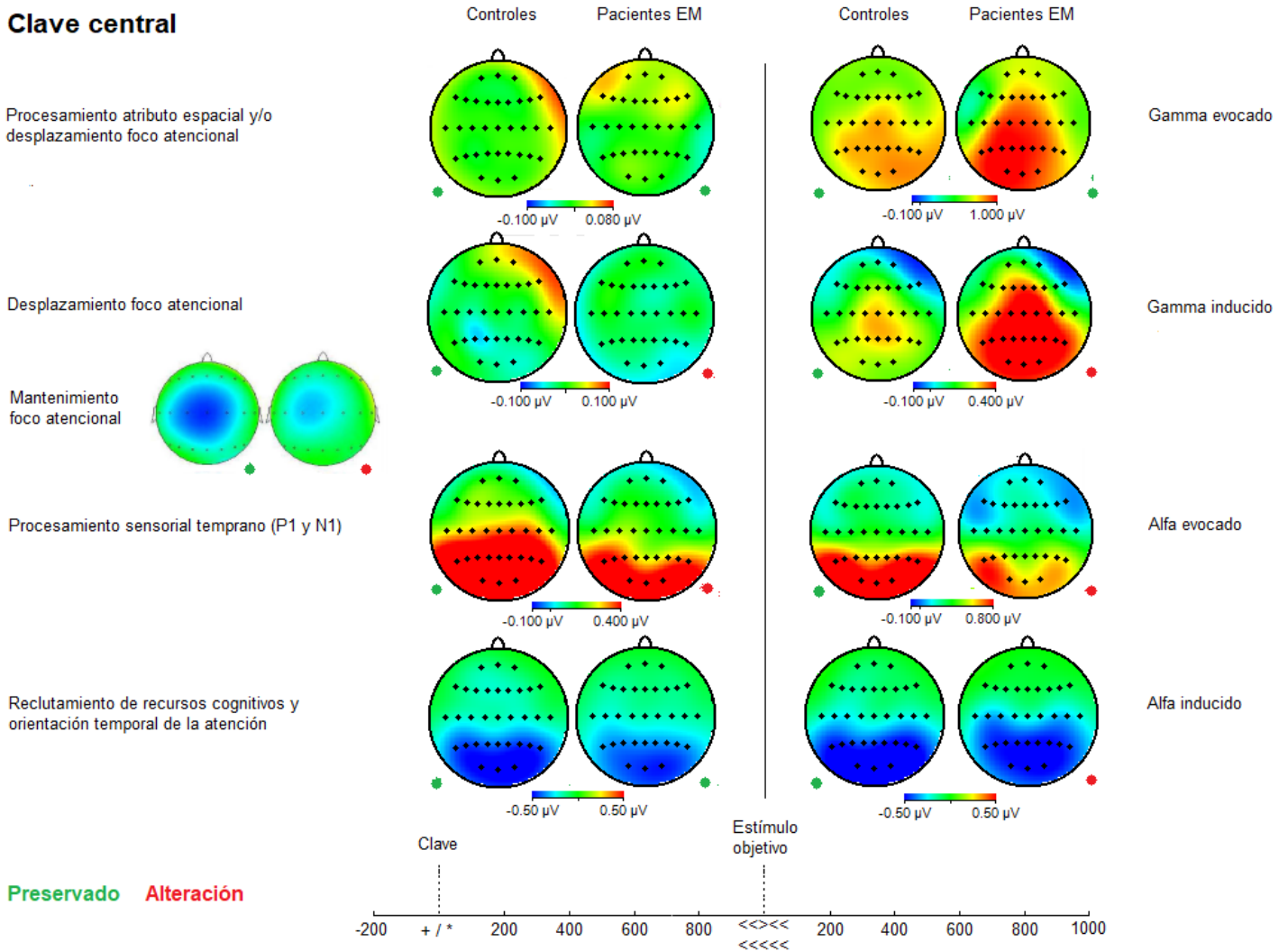
Clave espacial



EM: Esclerosis múltiple; μV : microvoltio.

Figura 24. Secuencia de los procesos cognitivos en la condición CC en ambos intervalos. La actividad topográfica que se muestra corresponde a los picos de máxima sincronización (rojo) o desincronización (azul) según la dinámica de la actividad espectral. Los mapas topográficos mayoritariamente verdes representan que no hay sincronización ni desincronización de la actividad.

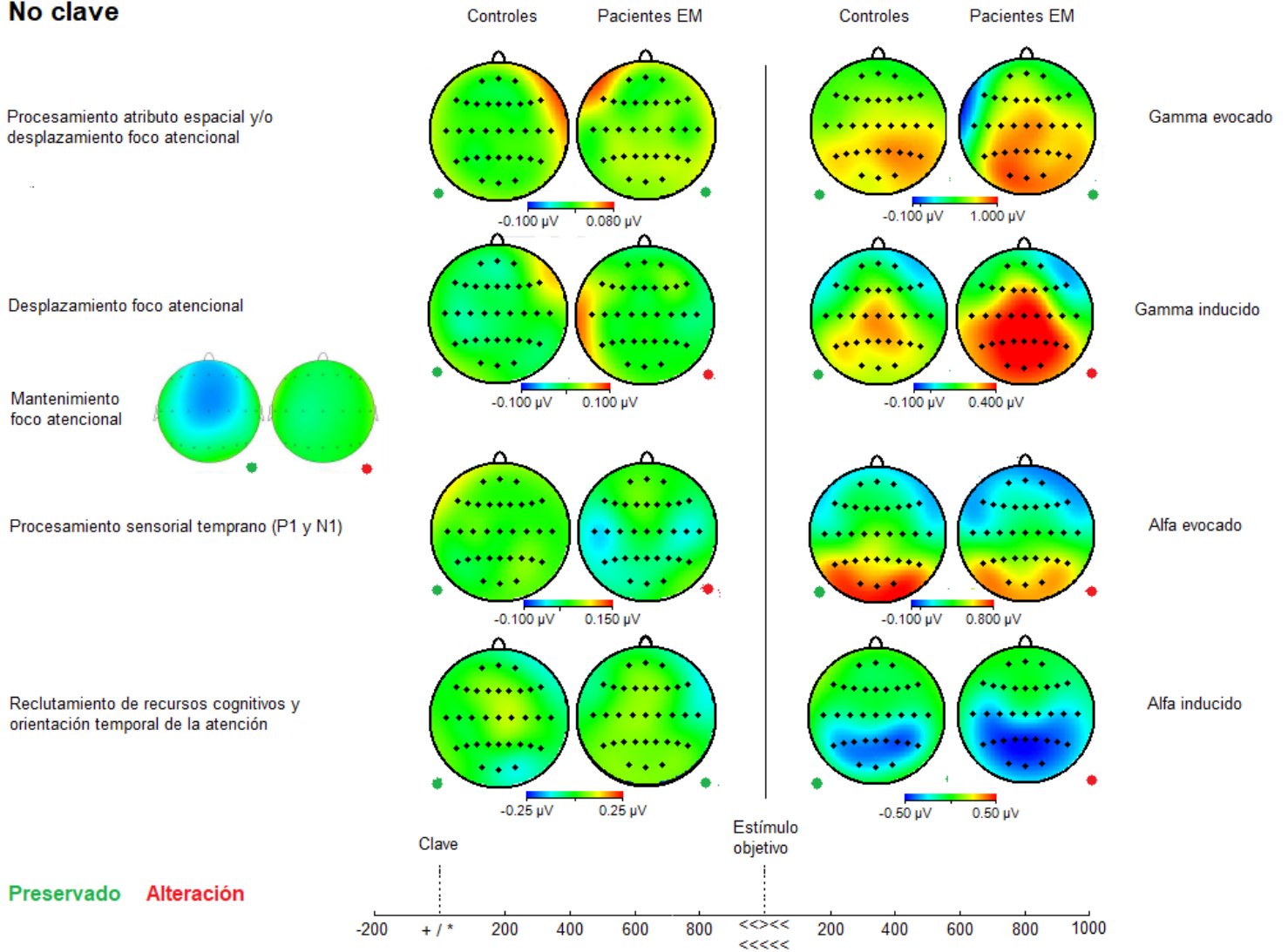
Clave central



EM: Esclerosis múltiple; μV : microvoltio.

Figura 25. Secuencia de los procesos cognitivos en la condición NC en ambos intervalos. La actividad topográfica que se muestra corresponde a los picos de máxima sincronización (rojo) o desincronización (azul) según la dinámica de la actividad espectral. En este caso, en los mapas topográficos que representan la actividad en la condición NC durante el intervalo de expectativa predomina el verde, al no haber una respuesta por la ausencia de clave.

No clave



EM: Esclerosis múltiple; µV: microvoltio.

6. Conclusions

- a) Analyzing if gamma-band can be a psychophysiological correlate of cognitive mechanisms involved in the attentional system during the performance of Attention Network Test.**

Evoked activity and induced activity seem to be principally related to the translation of the attentional focus. However, it is possible that other processes like processing spatial attribute or factors like salience of the stimuli could be modulating both activities in gamma.

- b) Analyzing if the alpha activity (low alpha and upper alpha) can be a psychophysiological correlate of cognitive mechanisms involved in the attentional system during the performance of Attention Network Test.**

The evoked activity of both alpha subbands represents the early sensorial processing of stimuli (cue and target). The decrease of the induced activity of low and upper alpha's in the expectancy interval is related to the processing of cues to extract information and prepare the motor response, while in the target interval the decrease of the activity allows that other frequencies bands can perform their functions and recruit cognitive resources necessary for the task.

- c) Checking if modulations associated with attentional deficits, in the bands studied, are produced in the evoked activity, induced activity or both.**

Attentional deficits are related to both activities (evoked and induced). We can observe different attentional mechanisms affected or compensatory, in each activity. This is evidence of the complex functional attentional network and reveals the need to study induced or non-phase activity.

d) To integrate all results to determine the attentional deficit that patients EM suffer.

The deficit in the early sensorial processing of cue (evoked alpha), the need to recruit the translation of attentional focus (gamma), an impairment preparation for a response to the onset of the target (CNV), the deficit in the early sensorial processing for the target (evoked alpha), the need to recruit the translation of attentional focus (gamma), and deficit in the target processing (induced alpha) may be indirect manifestations of an alteration in the maintenance of attentional focus “spatial-object”, and could be responsible for the general motor delay of 100 ms we have observed in patients EM in all conditions.

7. Referencias

Agyei, S.B., Holth, M., van der Weel, F.R. y van der Meer, A. (2015). Longitudinal study of perception of structured optic flow and random visual motion in infants using high-density EEG. *Developmental Science*, 18(3), 436-451.

Agyei, S.B., van der Weel, F.R. y van der Meer, A. (2016). Longitudinal study of preterm and full-term infants: High-density EEG analyses of cortical activity in response to visual motion. *Neuropsychologia*, 84, 89-104.

Albanese, M., Zagaglia, S., Landi, D., Boffa, L., Nicoletti, C.G., MarCiani, M.G.,...Centonze, D. (2016). Cerebrospinal fluid lactate is associated with multiple sclerosis disease progression. *Journal of Neuroinflammation*, 13, 36.

Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G. y Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606.

Amzica, F. y Lopes da Silva, F.H. (2010). Cellular substrates of brain rhythms. En L.D. Schomer y F.H. Lopes da Silva. (Eds.), *Niedermeyer's electroencephalographic. Basic principles, clinical applications and related fields* (pp 33-64). Nueva York, USA: Wolters Kluwer.

Andreasen, A.K., Spliid, P.E., Andersen, H. y Jakobsen, J. (2010). Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17(2), 212-218.

Androdias, G., Reynolds, R., Chanal, M., Ritleng, C., Confavreux, C., Nataf, S. (2010). Meningeal T cells associate with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords. *Annals of Neurology*, 68(4), 465-476.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Randolph, J.J. y Grandey, A.A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 341-355.

Arnett, P.A., Rao, S.M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J.R. y Lobeck, L. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding and planning abilities. *Neuropsychology*, 13, 434-446.

- Arrondo, G., Alegre, M., Sepulcre, J., Iriarte, J., Artieda, J. y Villoslada, P. (2009). Abnormalities in brain synchronization are correlated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(4), 509-516.
- Asanowicz, D., Marzecová, A., Jaskowski, P. y Woski, P. (2012). Hemispheric asymmetry in the efficiency of attentional networks. *Brain and Cognition*, 79(2), 117-128.
- Ayache, S.S., Palm, U., Chalah, M., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M.,...Lefaucheur, J-P. (2016). Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 147.
- Badgalyan, R.D. y Posner, M.I. (1998). Mapping the cingulate cortex in response selection and monitoring. *NeuroImage*, 7, 255-260.
- Bakshi, R., Shaikh, Z.A., Miletich, R.S., Czarnecki, D., Dmochwski, J., Henschel, K.,...Kinkel, R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis*, 6(3), 181-185.
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S. y Schürmann, M. (2000). Brain oscillations in perception and memory. *International Journal of Psychophysiology*, 35(2-3), 95-124.
- Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T. y Hernández, M.A. (2000). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Revista de Neurología*, 30(10), 985-988.
- Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A. y Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(6), 611-619.
- Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R.H. (2016). Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Multiple Sclerosis*, 22(10), 1327-1336.
- Benedict, R.H., Fischer, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J.,...Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.
- Benedict, R.H. y Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 7(6), 332-342.

- Beracochea, D.J. y Jaffard, R. (1990). Effects of ibotenic lesions of mammillary bodies on spontaneous and rewarded spatial alternation in mice. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2(2), 133-140.
- Bergendal, G., Fredrikson, S. y Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *European Neurology*, 57(4), 193-202.
- Bianco, V., Berchicci, M., Quinzi, F., Perri, R.L., Spinelli, D. y Di Russo, F. (2020). Females are more proactive, males are more reactive: Neural basis of the gender-related speed/accuracy trade-off in visuo-motor tasks. *Brain Structure & Function*, 225(1), 187-201.
- Binétruy, M., Chopard, G., Laurent, E., Galmiche, J., Vandiel, P., Moreau, T. y Magnin, E. (2016). Slowing information processing speed without motor slowing in multiple sclerosis observed during two crossing-off tasks. *Revue Neurologique*, 172(3), 225-230.
- Bisecco, A., Stamenova, S., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Sacco, R., Docimo, R.,... Gallo, A. (2018). Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain Imaging and Behavior*, 12(1), 20-28.
- Boashash, B. (2016). The time-frequency approach: Essence and terminology. En B. Boashash. (Ed.), *Time-frequency signal analysis and processing. A comprehensive reference* (pp. 3-30). Londres, Reino Unido: Elsevier.
- Bollini, A., Sánchez-López, J., Savazzi, S. y Marzi, A. (2017). Lights from the dark: Neural responses from a blind visual hemifield. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 290.
- Boringa, J.B., Lazeron, R.H., Reuling, I.E., Adèr, H.J., Pfenning, L., Lindeboom, J.,... Polman, C.H. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: Normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7(4), 263-267.
- Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S. y Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652.
- Brienza, M. y Mecarelli, O. (2019). Neurophysiological basis of EEG. En O. Mecarelli. (Ed.), *Clinical electroencephalography* (pp 9-22). Cham, Suiza: Springer.
- Brigham, E.O., (1974). *The fast fourier transform*, Londres, Reino Unido: Prentice-Hall.

- Broughton, S.A. y Bryan, K., (2018). *Discrete fourier analysis and wavelets. Applications to signal and image processing*, Hoboken, USA: Wiley
- Brück, W., Lucchinetti, C. y Lassmann, H. (2002). The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8(2), 93-97.
- Busch, N., Debener, S., Kranczioch, C., Engel, A.K. y Herrmann, C.S. (2004). Size matters: Effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1810-1820.
- Busch, N. A., Herrmann, C.S., Muller, M.M., Lenz, D. y Gruber, T. (2006). A cross-laboratory study of event-related gamma activity in a standard object-recognition paradigm. *Neuroimage*, 33, 1169-1177.
- Bush, G., Luu, P. y Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in the anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Science*, 4–6, 215–222.
- Buzsaki, G., (2006). *Rhythms of the Brain*. New York, Estados Unidos: Oxford University Press.
- Buzsaki, G., Anastassiou, C.A. y Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(6), 407–420.
- Buzsaki, G. y Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304(5679), 1926–1929.
- Buzsaki, G. y Wang, X.J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience* 35, 203–225.
- Calabresi, P.A. (2016). Multiple sclerosis and demyelinating conditions of the central nervous system. En L. Goldman y A. Schafer (Eds). *Goldman-Cecil Medicine*. (Cap. 11). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Callejas, A., Lupiáñez, J., Funes, M. y Tudela, P. (2005). Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental Brain Research*, 167(1), 27-37.
- Cambier, J., Masson, M. y Dehen, H., (2000). *Neurologie*, Paris, Francia: Elsevier Masson.
- Campbell, G.R. y Mahad, D.J. (2018). Mitochondrial dysfunction and axon degeneration in progressive multiple sclerosis. *FEBS Letters*, 592(7), 1113-1121.

- Caravaglios, G., Muscoso, E.G., Di Maria, G. y Costanzo, E. (2015). Patients with mild cognitive impairment have an abnormal upper-alpha event-related desynchronization/synchronization (ERD/ERS) during a task of temporal attention. *Journal of Neural Transmission*, 122(3), 441-453.
- Carreón-Guarnizo, E., Andreu-Reinón, M.E., Cerdán-Sánchez, M.C., Carrasco-Torres, R., Hernández-Clares, R., Prieto-Valiente, L.,...Meca-Lallana, J.E. (2016). Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Revista de Neurología*, 62, 396-402.
- Carretié, L. (2009). *Psicofisiología*. Madrid, España: Pirámide.
- Chiaravalloti, N.D y DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(12), 1139–1151.
- Clohessy, A.B., Posner, M.I., Rothbart, M.K. y Vecera, S.P. (1991). The development of inhibition of return in early infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3(4), 345-350.
- Cohen, M. (2014). *Analyzing neural time series data. Theory and practice*. Cambridge, Estados Unidos: MIT Press.
- Cohen, R.M., Semple, W.E., Gross, M., Holcomb, H.J., Dowling, S.M. y Nordahl, T.E. (1988). Functional localization of sustained attention. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*. 1(1), 3-20.
- Compston, A. y Coles, A. (2008). Multiple Sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517.
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Drury, H.A.,...Shulman, G.L. (1998). A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*, 21(4), 761-773.
- Corbetta, M., Miezin, F.M., Shulman, G.L. y Petersen, S.E. (1993). A PET study of visuospatial attention. *The Journal of Neuroscience*, 13(3), 1202-1206.
- Corbetta, M. y Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215.
- Coslett, H.B., Bowers, D. y Heilman, K.M. (1987). Reduction in cerebral activation after right hemisphere stroke. *Neurology*, 37(6), 957-962.

- Costa, S.L., Genova, H.M., DeLuca, J. y Chiaravalloti, N.D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis*, 23(6), 772-789.
- Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A.R., Elliott, R. y Drake, R.J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 87(16), 1727-1736.
- Coull, J.T., Frith, C.D., Buchel, C. y Nobre, A.C. (2000). Orienting attention in time: Behavioural and neuroanatomical distinction between exogenous and endogenous shifts. *Neuropsychologia*, 38(6), 808–819.
- Coull, J.T. y Nobre, A.C. (1998). Where and when to pay attention: The neural system for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *The Journal of Neuroscience*, 18(18), 7426-7435.
- Crawford, M.P., Yan, S.X., Ortega, S.B., Mehta, R.S., Hewitt, R.E., Price, D.A.,...Karandikar, N.J. (2004). High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood*, 103(11), 4222-4231.
- Crivelli, L., Farez, M., González, C., Fiol, M., Amengual, M., Leiguarda, R., y Correale, J. (2012). Alerting network dysfunction in early Multiple Sclerosis. *Journal of the International of Neuropsychological Society*, 18, 757-763.
- Csibra, G., Davis, G., Spratling, M.W. y Johnson, M.H. (2000). Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science*, 290(5496), 1582-1585.
- da Silva Alves, F., Schmitz, N., Figue, M., Abeling, N., Hasler, G., van der Meer, J.,...van Amelscoort, T. (2011). Dopaminergic modulation of the human reward system: a placebocontrolled dopamine depletion fMRI study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(4), 538-549.
- D`Amico, E., Patti, F., Leone, C., Lo Fermo, C. y Zappia, M. (2016). Negative prognostic impact of MRI spinal lesions in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2, 2055217316631565.
- David, O., Kilner, J.M. y Friston, J.K. (2006). Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *NeuroImage*, 31(4), 1580–1591.

- Davidson, M.C. y Marrocco, R.T. (2000). Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows cover orienting in rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 83(3), 1536–49.
- De Andrés, C. (2003). Interés por los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *Revista de Neurología*, 36(11), 1058-1064.
- Della Corte, M., Santangelo, G., Bisecco, A., Sacco, R., Siciliano, M., d'Ambrosio,....Gallo, A. (2018). A simple measure of cognitive reserve is relevant for cognitive performance in MS patients. *Neurological Sciences*, 39(7), 1267-1273.
- Denney, D.R., Sworowski, L.A. y Lynch, S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(8), 967-981.
- De Sonneville, L.M., Boringa, J.B., Reuling, I.E., Lazeron, R.H., Adér, H.J. y Polman, C.H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(11), 1751-1765.
- De Stefano, N., Airas, L., Grigoriadis, N., Mattle, H.P., O'Riordan, J., Oreja-Guevara, C.,...Kieseier, B.C. (2014). Clinical relevance of brain volumen measures in multiple sclerosis. *CNS Drugas*, 28(2), 147-156.
- Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A. y Giovannoni, G. (2013). Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(8), 909-914.
- Dosenbach, N.U.F., Fair, D.A., Cohen, A.L., Schlaggar, B.L. y Petersen, S.E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99–105.
- Dosenbach, N.U.F., Fair, D.A., Miezin, F.M., Cohen, A.L., Wenger, K.K., Dosenbach, R.A.T.,...Petersen, S.E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11073–11078.
- Dosenbach, N.U.F., Visscher, K.M., Palmer, E.D., Miezin, F.M., Wenger, K.K., Kang, H.C.,...Petersen, S.E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50(5), 799–812.

Douglas, R. J. (1972). Pavlovian conditioning and the brain. En R. A. Boakes y M. E. Halliday (Eds.), *Inhibition and learning* (pp. 529-553). New York: Academic Press.

Driver, J., Eimer, M. y Macaluso, E. (2004). Neurobiology of human spatial attention: Modulation, generation, and integration. En Kanwisher, N. y Duncan, J., (eds.), *Attention and Performance XX: Functional Brain Imaging of Visual Cognition*.

Dulau, C., Deloire, M., Diaz, H., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Prouteau, A. y Brochet, B. (2017). Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 264(4), 740-748.

Duque, P., Ibañez, J., Del Barco, A., Sepulcre, J., de Ramon, E., Fernández-Fernández, O. y grupo de estudio de la Batería Neuropsicológica Breve en la Esclerosis Múltiple (2012). Normalisation and validation of the Brief Neuropsychological Battery as the reference neuropsychological test in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 54(5), 263-270.

Duque, P., Oltra-Cucarella, J., Fernández, O., Sepulcre, J. y grupo de estudio de la Batería Neuropsicológica Breve en la Esclerosis Múltiple (2017). Brief Neuropsychological Battery for multiple sclerosis. Normative data stratified by age and educational level. *Revista de Neurología*, 64(3), 97-104.

Dutta, R., McDonough, J., Yin, X., Peterson, J., Chang, A., Torres, T.,...Trapp, B.D. (2006). Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*, 59(3), 478-489.

Eftekhari, E., Hojjat, S.P., Vitorino, R., Carrol, T.J., Cantrell, C.G.,...Kassner, A. (2017). Normal appearing white matter permeability: A marker of inflammation and information processing speed deficit among relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Neuroradiology*, 59(8), 771-780.

Eijlers, A.J.C., Dekker, I., Steenwijk, M.D., Meijer, K.A., Hulst, H.E., Pouwels, P.J.W.,...Geurts, J.J.G. (2019). Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. *Neurology*, 93(14), 1348-1359.

Elliott, C., Belachew, S., Wolinsky, J.S., Hauser, S.L., Kappos, L., Barkhof, F.,...Arnold, D.L. (2019). Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 142(9), 2787-2799.

- Enatsu, R., Nagamine, T., Matsubayashi, J., Maezawa H., Kikuchi, T., Fukuyama, H.,...Hashimoto, N. (2014). The modulation of rolandic oscillation induced by digital nerve stimulation and self-paced movement of the finger: A MEG study. *Journal of the Neurological Sciences*, 337(1-2), 201-211.
- Eriksen, B.A. y Eriksen, C.W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of target letters in a nonsearch task. *Perception and Psychophysics*, 16, 143-149.
- Eshaghi, A., Marinescu, R.V., Young, A.L., Firth, N.C., Prados, F., Cardoso, M.J.,...Ciccarelli, O. (2018). Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 141(6), 1665-1677.
- Fabian, M.T., Krieger, S.C. y Lublin, F.D. (2016). Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. En R.B. Daroff, J. Jankovic, J.C. Mazziotta y S.L. Pomeroy (Eds). *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. (Cap. 80). Philadelphia, USA: Elsevier.
- Fan, J., Byrne, J., Worden, M.S., Guise, K.G., McCandliss, B.D., Fossella, J. y Posner, M.I. (2007). The relation of brain oscillations to attentional networks. *The Journal of Neuroscience*, 27(3), 6197-6206.
- Fan, J., Flombaum, J.I., McCandliss, B.D., Thomas, K.M. y Posner, M.I. (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage*, 18(1), 42-57.
- Fan, J., Gu, X., Guise, K.G., Fossella, J., Wang, H. y Posner, M.I. (2009). Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain and Cognition*, 70(2), 209-220.
- Fan, J., McCandliss, B., Fossella, J., Flombaum, J. y Posner, M.I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26(2), 471-479.
- Fan, J., McCandliss, B., Sommer, T., Raz, A. y Posner, M.I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340-347.
- Fan, J., Wu, Y., Fossella, J.A. y Posner, M.I. (2001). Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience*, 2, 14.
- Feinstein, A., Levine, B. y Protzner, A. (2000). Confabulation and multiple sclerosis: A rare association. *Multiple Sclerosis*, 6(3), 186-191.

- Fernández-Duque, D. y Black, S.E. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(2), 133–143.
- Fernández-Duque, D. y Posner, M.I. (1997). Relating the mechanisms of orienting and alerting. *Neuropsychologia*, 35(4), 477-486.
- Fernández, O., Luque, G., San Román, C., Bravo, M. y Dean, G. (1994). The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain estimated. *Multiple Sclerosis*, 44(3 pt 1), 425-429.
- Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J.C., Alonso, A.,...de Ramon, E. (2012). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple Sclerosis*, 18(3), 372-376.
- Fernández-Fernández, O. (2002). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remitente. Factores pronósticos. *Revista de Neurología*, 35(11), 1067-1073.
- Fernández-Fernández, O., Fernández, V.E. y Guerrero, M., (2005). *Esclerosis Múltiple* (2ªed.). Madrid: McGraw Hill, Interamericana.
- Filippi, M., Rocca, M.A., Calabrese, M., Sormani, M.P., Rinaldi, F., Perini, P.,...Gallo, P. (2010). Intracortical lesions. Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology*, 75(22), 1988-1994.
- Frohman, E.M., Racke, M.K. y Raine, C.S. (2006). Multiple sclerosis. The plaque and its pathogenesis. *The New England Journal of Medicine*, 354(9), 942-955.
- Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E. y Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291(5508), 1560-1563.
- Galvao-Carmona, A. (2014). *Análisis psicofisiológico de las alteraciones atencionales en pacientes con Esclerosis Múltiple* (Tesis doctoral). Universidad de Sevilla, Sevilla.
- Galvao-Carmona, A., González-Rosa, J.J., Hidalgo-Muñoz, A.R., Páramo, D., Benítez, M.L., Izquierdo, G. y Vázquez-Marrufo, M. (2014). Disentangling the Attention network test: Behavioral, event related potentials and neural source analyses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 813.
- Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J. y Diamond, B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary

progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.

Ge, H., Yin, X., Xu, J., Tang, Y., Han, Y., Xu, W.,...Lu, S. (2013). Fiber pathways of attention subnetworks revealed with tract-based spatial statistics (TBSS) and probabilistic tractography. *Plos One*, 8(11), e78831.

Geurts, J.J.G. y Barkhof, F. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(9), 841-851.

Goffaux, V., Mouraux, A., Desmet, S. y Rossion, B. (2004). Human non-phase-locked gamma oscillations in experience-based perception of visual scenes. *Neuroscience Letters*, 354(1), 14-7.

González-Andino, S.L., Michel, C.M., Thut, G., Landis, T. y Grave de Peralta, R. (2005). Prediction of responses speed by anticipatory high-frequency (gamma band) oscillations in the human brain. *Human Brain Mapping*, 24(1), 50-58.

González-Rosa, J.J., Vázquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M., Gamero, M.A.,...Izquierdo, G. (2006). Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neuroscience*, 7, 39.

González-Rosa, J.J., Vázquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M., Gómez-González, C. e Izquierdo, G. (2011). Cluster analysis of behavioural and event-related potentials during a contingent negative variation paradigm in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 11, 64.

Gratton, G., Coles, M.G. y Donchin, E. (1983). A new method for off-lined removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4),468-484.

Green, A.E., Munafò, M.R., DeYoung, C.G., Fossella, J.A., Fan, J. y Gray, J.R. (2008). Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(9), 710–720.

Greene, D.J., Barnea, A., Herzberg, K., Rassis, A., Neta, M., Raz, A. y Zaidel, E. (2008). Measuring attention in the hemispheres: The Lateralized Attention Network Test (LANT). *Brain Cognition*, 66(1), 21-31.

- Grice, S. J., Spratling, M.W., Karmiloff Smith, A., Halit, H., Csibra, G., de Haan, M y Johnson, M.H. (2001). Disordered visual processing and oscillatory brain activity in autism and Williams Syndrome. *Neuroreport*, 12(12), 2697-2700.
- Gross, J., Schmitz, F., Schnitzler, I., Kessler, K., Shapiro, K., Hommel, B. y Schnitzler, A. (2006). Anticipatory control of long-range phase synchronization. *European Journal of Neuroscience*, 24(7), 2057-2060.
- Gruber, T., Muller, M.M., Keil, A. y Elbert, T. (1999). Selective visual-spatial attention alters induced gamma band responses in the human EEG. *Clinical Neurophysiology*, 110(12), 2074-2085.
- Gruber, T., Klimesch, W., Sauseng, P. y Doppelmayr, M. (2005). Alpha phase synchronization predicts P1 and N1 latency and amplitude size. *Cerebral Cortex*, 15(4), 371-377.
- Gruber, T., Trujillo-Barreto, N.J., Giabbiconi, C.M., Valdes-Sosa, P.A. y Muller, M.M. (2006). Brain electrical tomography (BET) analysis of induced gamma band responses during a simple object recognition task. *Neuroimage*, 29(3), 888-900.
- Haider, L. (2015). Inflammation, iron, energy failure and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, DOI: [10.1155/2015/725370](https://doi.org/10.1155/2015/725370)
- Hari, R., Salmelin, R., Mäkelä, J.P., Salenius, S. y Helle, M. (1997). Magnetoencephalographic cortical rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 26, 51-62.
- Harman, C., Posner, M.I., Rothbart, M.K. y Thomas-Thrapp, L. (1995). Development of orienting to locations and objects on human infants. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 48(2), 301-318.
- Hasselmo, M.E. y Sarter, M. (2011). Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 52-73.
- Hawkins, S.A. y McDonnell, G.V. (1999). Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(2), 148-152.

He, X., Lan, Y., Xu, G., Mao, Y., Chen, Z., Huang, D. y Pei, Z. (2013). Frontoparietal regions may become hypoactive after intermittent theta burst stimulation over the contralateral homologous cortex in humans. *Journal of Neurophysiology*, 110(2), 2849-2856.

Heilman, K.M., Valensstein, R.T. y Watson, R.T. (1984). Neglect and related disorders. *Seminars in Neurology*, 4(2), 209-219.

Hillyard, S.A., DiRusso, F., Martinez, A. (2004). The imaging of visual attention. En J.D.A.N. Kanwisher (Ed.), *Attention and Performance XX: Function Brain Imaging of Visual Cognition* (pp 381-390) Estados Unidos:,Oxford University Press.

Hobart, J., Freeman, J., Thompson, A. (2000). Kurtzke scales revisited: The application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*, 123(5), 1027-1040.

Howell, O.W., Schulz-Trieglaff, E.K., Carassitim, D., GentlEman, S.M., Nicholas, R., Roncaroli, F. y Reynolds, R. (2015). Extensive grey matter pathology in the cerebellum in multiple sclerosis is linked to inflammation in the subarachnoid space. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(6), 798-813.

Huss, A.M., Halbgebauer, S., Ockl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisow, N.,...Tumani, H. (2016). Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: A German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically-isolated syndrome. *Journal of Neurology*, 263(12), 2499-2504.

Hussmann, J.P., Beecham, A.H., Schmidt, M., Martin, E.R., McCauley, J.L., Vance, J.M.,...Pericak-Vance, M.A. (2016). GWAS analysis implicates NF- κ B-mediated induction of inflammatory T cells in multiple sclerosis. *Genes and Immunity*, 17, 305-312.

Ighani, M., Jonas, S., Izbudak, I., Choi, S., Lema-Dopico, A., Hua, J.,...Harrison, D.M. (2020). No association between cortical lesions and leptomeningeal enhancement on 7-Tesla MRI in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 26(2), 165-176.

Izquierdo, G. y Ruíz-Peña, J.L. (2003). Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: Cuantificación mediante la utilización de escalas. *Revista de Neurología*, 36(2), 145-152.

Julian, L., Merluzzi, N.M. y Mohr, D.C. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(1), 81-86.

- Jung, J., Morlet, D., Mercier, B., Confavreux, C. y Fischer, C. (2005). Mismatch negativity (MMN) in multiple sclerosis: An event-related potentials study in 46 patients. *Clinical Neurophysiology*, *117*(1), 85-93.
- Kantarci, O. y Weinshenker, B. (2005). Natural history of MS. *Neurologic Clinics*, *23*(1), 17-38.
- Keil, A., Debener, S., Gratton, G., Junghöfer, M., Kappenman, E.S., Luck, S.J.,...Yee, C.M. (2014). Committee report: publication guidelines and recommendations for studies using electroencephalography and magnetoencephalography. *Psychophysiology*, *51*(1), 1-21.
- Keil, A., Müller, M.M., Ray, W.J., Gruber, T. y Elbert, T. (1999). Human gamma band activity and perception of a Gestalt. *Journal of Neuroscience*, *19*(16), 7152-7161.
- Kellerman, T., Reske, M., Jansen, A., Satrapi, P., Shah, N.J., Schneider, F. y Habel, U. (2011). Latencies in BOLD response during visual attention processes. *Brain Research*, *1386*, 127-138.
- Keune, P., Hansen, S., Weber, E., Zapf, F., Habich, J., Muenssinger, J.,...Oschmann, P. (2017). Exploring resting-state EEG brain oscillatory activity in relation to cognitive functioning in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1746-1754.
- Keune, P., Hansen, S., Sauder, T., Jaruszowic, S., Kehm, C., Keune, J.,...Oschmann, P. (2019). Frontal brain activity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: An exploration of EEG neurofeedback training. *NeuroImage Clinical*, *22*, 1011716.
- Kiiski, H., Reilly, R.B, Lonergan, R., Kelly, S., O'Brien, M., Kinsella, K.,...Whelan, R. (2012). Only low frequency event-related EEG activity is compromised in multiple sclerosis: Insights from an independent component clustering analysis. *Plos One*, *7*(9), 1-12.
- Kilner, J., Bott, L. y Posada, A. (2005). Modulations in the degree of synchronization during ongoing oscillatory activity in the human brain. *The European Journal Neuroscience*, *21*(9), 2547-2554.
- Klaver, R., De Vries, H.E., Schenk, G.J. y Geurts, J.J.G. (2013). Grey matter damage in multiple sclerosis: A pathology perspective. *Prion*, *7*(1), 66-75.

- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Pachinger, T. y Russegger, H. (1997b). Event – related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cognitive Brain Research*, 6(2), 83-94.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H. y Ripper, B. (1997a). Theta synchronization and alpha desynchronization in memory task. *Psychophysiology*, 34(2), 169-176.
- Klimesch, W., Russegger, H., Doppelmayr, M. y Pachinger, T. (1998). A Method for the Calculation of Induced Band Power: Implications for the Significance of Brain Oscillations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(2), 123–130.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169-195.
- Klimesch, W., Sauseng, P. y Hanslmayr, S. (2007a). EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53, 63-88.
- Kluckow, S.W., Rehbein, J-G., Schwab, M., Witte, O.W. y Bublak, P. (2016). What you get from what you see: Parametric assessment of visual processing capacity in multiple sclerosis and its relation to cognitive fatigue. *Cortex*, 83, 167-180.
- Kobelt, G., Eriksson, J., Phillips, G. y Berg, J. (2017). The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Multiple Sclerosis*, 23(2), 4-16.
- Koini, M., Filippi, M., Rocca, M.A., Yousry, T., Ciccarelli, O., Tedeschi, G.,...MAGNIMS fMRI Study Group. (2016). Correlates of executive functions in multiple sclerosis based on structural and functional MR Imaging: Insights from a Multicenter Study. *Radiology*, 280(3), 869-879.
- Kopell, N., Kramer, M.A., Malerba, P. y Whittington, M.A. (2010). Are different rhythms good for different functions?. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 187.
- Koutsouraki, E., Kalatha, T., Grosi, E., Koukoulidis, T. y Michmizos, D. (2019). Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 22 Supl, 75-81.
- Kremenutzky, M. (2000). La historia natural de la esclerosis múltiple: Una revisión. *Revista de Neurología*, 30(10), 967-972.

- Ku, Y., Bodner, M. y Zhou, Y.D. (2015). Prefrontal cortex and sensory cortices during working memory: Quantity and quality. *Neuroscience Bulletin*, 31(2), 175-182.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A. y Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59(1), 77-82.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- Kutzelnigg, A. y Lassmann, H. (2014). Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 15-58.
- Landau, A.N., Esterman, M., Robertson, L.C., Bentin, S. y Prinzmetal, W. (2007). Different effects of voluntary and involuntary attention on EEG activity in the gamma band. *The Journal of Neuroscience*, 27(44), 11986-11990.
- Langdon, D.W., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S.,...Benedict, R.H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*, 18(6), 891-898.
- Landrø, N.I., Celius, E.G. y Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*, 217(2), 211-216.
- Lasaponara, S., Pinto, M., Aiello, M., Tomaiuolo, F. y Doricchi, F. (2019). The hemispheric distribution of α -band EEG activity during orienting of attention in patients with reduced awareness of the left side of spatial (Spatial Neglect). *The Journal of Neuroscience*, 39(22), 4332-4343.
- Lazeron, R.H., Boringa, J.B., Schouten, M., Uitdehaag, B.M., Bergers, E., Lindeboom, J.,...Polman, C.H. (2005). Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(5), 524-531.
- Le Van Quyen, M., Foucher, J., Lachaux, J., Rodriguez, E., Lutz, A., Martinerie, J. y Varela, F.J. (2001). Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *The Journal of Neuroscience Methods*, 111(2), 83-98.
- Leavitt, V.M., Lengenfelder, J., Moore, N.B., Chiaravalloti, N.D. y DeLuca, J. (2011). The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory

accuracy in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(5), 580-586.

Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B.J., Kalmar, J.H., Moore, N.B. y DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(3), 229-238.

Lehtelä, J.T., Knip, M., Paul, R., Antonen, J. y Salmi, J. (1997). Evidence for reactive magnetic 10-Hz rhythm in the human auditory cortex. *Neuroscience Letters*, 222, 111-114.

Lehtelä, L., Salmelin, R. y Hari, R. (1997). Evidence for reactive magnetic 10-Hz rhythm in the human auditory cortex. *Neuroscience Letters*, 222, 111-114.

Lin, Z. y Lu, Z. (2016). Automaticity of phasic alertness: evidence for a three-component model of visual cueing. *Attention, Perception and Psychophysics*, 78(7), 1948-1967.

Lode, K., Bru, E., Klevan, G., Myhr, K.M., Nyland, H. y Larsen, J.P. (2010). Coping with multiple sclerosis: A 5-years follow-up study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(5), 336-342.

Lopes da Silva, F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(2), 81-93.

Lubrini, G., Perianez, J.A., Rios-Lago, M. y Frank, A. (2012). Processing speed in relapsing-remitting multiple sclerosis: The role played by the depressive symptoms. *Revista de Neurología*, 55(10), 585-592.

Lucci, G., Berchicci, M., Spinelli, D., Taddei, F. y Di Russo, F. (2013). The effects of aging on conflict detection. *PLoS One*, 8(2), e56566.

Lutzenberger, W., Pulvermüller, F., Elbert, T. y Birbaumer, N. (1995). Visual stimulation alters local 40-Hz responses in humans: An EEG study. *Neuroscience Letters*, 183(1-2), 39-42.

MacDonald, S.W., Li, S.C. y Bäckman, L. (2015). Neural underpinnings of within-person variability in cognitive functioning. *Psychology and Aging*, 24(4), 792-808.

Marck, C.H., Neate, S.L., Taylor, K.L., Weiland, T.J. y Jelinek, G.A. (2016) Prevalence of comorbidities, Overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*, 11, e0148573.

Marrie, R.A. (2017). Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nature Reviews. Neurology*, 13(6), 375-382.

Marrie, R.A., Elliott, L., Marriott, J., Cossoy, M., Blanchard, J., Leung, S. y Yu, N. (2015). Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*, 85(3), 240–247.

Martínez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M.I., Frank, L.R., Buxton, R.B., Dubowitz, D.J.,...Hillyard, S.A. (1999). Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nature Neuroscience*, 2(4), 364-369.

Martinovic, J., Gruber, T. y Muller, M.M. (2007). Induced gamma band responses predict recognition delays during object identification. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 921-934.

McCormick, C.R., Redden, R.S., Hurst, A.J. y Klein, R.M. (2019). On the selection of endogenous and exogenous signals. *Royal Society Open Science*, 6(11), 190134.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Gooking, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D.,...Wolinsky, J.S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis; guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121-127.

McCarthy, M., Beaumont, J.G., Thompson, R. y Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 705-718.

McKeithan, L.J., Lyttle, B.D., Box, B.A., O'Grady, K.P., Dortch, R.D., Conrad, B.N.,...Smith, S.A. (2019). 7T quantitative magnetization transfer (qMT) of cortical gray matter in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *NeuroImage*, 203, 116190.

- McNicholas, N., O'Connell, K., Yap, S.M., Killeen, R.P., Hutchinson, M. y McGuigan, C. (2018). Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: A review. *QJM*, *111*(6), 359-364.
- Mecarelli, O. (2019). Past, present and future of the EEG. En O. Mecarelli, (Ed.), *Clinical electroencephalography* (pp 3-8). Cham, Suiza: Springer.
- Mesulam, M.M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, *10*(4), 309-325.
- Michel, C.M. y He, B. (2019). EEG source localization. En K.H. Levin y P. Chauvel. (Eds.), *Clinical neurophysiology: Basis and technical aspects* (pp 85-101). Londres, Reino Unido: Elsevier.
- Micu, I., Plemel, J.R., Caprariello, A.V., Nave, K.A. y Stys, P.K. (2018). Axo-myelinic neurotransmission: A novel mode of cell signalling in the central nervous system. *Nature Reviews. Neuroscience*, *19*(1), 49-58.
- Migliore, S., Curci, G., Couyoumdjian, A., Ghazaryan, A., Landi, D., Moffa, F.,...Vernieri, F. (2017). Executive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: A task-switching protocol. *Multiple Sclerosis*, *24*(10), 1328-1336.
- Miller, E., Morel, A., Redlicka, J., Miller, I. y Saluk, J. (2018). Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Neuropharmacology*, *16*(4), 475-483.
- Mishra, J., Martínez, A., Schroeder, C.E. y Hillyard, S.A. (2011). Spatial attention boosts short-latency neural responses in human visual cortex. *NeuroImage*, *59*(2), 1968-1978.
- Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews*, *65*(1), 37-100.
- Moral-Torres, E., Fernández-Fernández, O., Carrascal-Rueda, P., Ruíz-Beato, E., Estella-Pérez, E., Manzanares-Estrada, R.,...Merino, M. (2020). Social value of a set of proposals for the ideal approach of multiple sclerosis within the Spanish National Health System: A social return on investment study. *BMC Health Services Research*, *20*(1), 84.

- Morrison, J.H. y Foote, S.L. (1986). Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic and tectal visual structures in old and new world monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 243(1), 117-128.
- Moruzzi, G. y Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(4), 455-473.
- Mottaghy, F.M., Willmes, K., Horwitz, B., Muller, H.W., Krause, B.J., y Sturm, W. (2006). Systems level modeling of a neuronal network subserving intrinsic alertness. *Neuroimage*, 29(1), 225-233.
- Müller, M. M. y Keil, A. (2004). Neuronal synchronization and selective color processing in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 503-522.
- Nenadovic, V., Pérez-Velázquez, J.L. y Hutchison, J.S. (2014). Phase synchronization in electroencephalographic recordings prognosticates outcome in paediatric coma. *PLoS One*, 9(4), e94942.
- Niedermeyer, E. y Schomer, L.D. (2010). Historical aspects of EEG. En L.D. Schomer y F.H. Lopes da Silva. (Eds.), *Niedermeyer's electroencephalographic. Basic principles, clinical applications and related fields* (pp 1-16). Nueva York, USA: Wolters Kluwer.
- Nobre, A.C., Allison, T. y McCarthy, G. (1998). Modulation of human extrastriate visual processing by selective attention to colours and words. *Brain*, 121(Pt 7), 1357-1368.
- Nobre, A.C., Sebestyen, G.N., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Frackowiak, R.S. y Frith, C.D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain*, 120(Pt 3), 515-533.
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M.F., Farina, D.,...Caltagirone, C. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12(1), 77-87.
- Norman, D.A. y Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. En R.J. Davidson, G.E. Schwartz y D.Shapiro (eds.), *Consciousness and Self-Regulation* (pp. 1-18). New York, Estados Unidos: Plenum.
- Ntoskou, K., Messinis, L., Nasios, G., Martzoukou, M., Makris, G., Panagiotopoulos, E. y Papatanasopoulos, P. (2018). Cognitive and language deficits in multiple sclerosis:

Comparison of relapsing-remitting and secondary progressive subtypes. *The Open Neurology Journal*, 12, 19-30.

Ohara, S., Ikeda, A., Kunieda, T., Yazawa, S., Baba, K., Nagamine, T.,...Shibasaki, H. (2000). Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper. *Brain*, 123(Pt 6), 1203-1215.

Omisade, A., Fisk, J.D., Klein, R.M., Schmidt, M., Darvesh, S. y Bhan, V. (2012). Information processing and magnetic resonance imaging indices of brain pathology in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 14(2), 84-91.

Oreja-Guevara, C., Ayuso-Blanco, T., Brieva-Ruiz, L., Hernández-Pérez, M.A., Meca-Lallana, V. y Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive dysfunctions and assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 10, 581.

Oreja-Guevara, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Eriksson, J. y European Multiple Sclerosis Platform. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Multiple Sclerosis*, 23(2), 166-178.

Parasuraman, R. y Greenwood, P.M. (2004). Molecular genetics of visual spatial attention and working memory. En Posner, M.I, (ed), *Cognitive Neuroscience of Attention*, (pp 245-259). New York, Estados Unidos: Guilford.

Paul, R.H., Beatty, W.W., Schneider, R., Blanco, C. y Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 4(5), 433-439.

Perri, R.L., Berchicci, M., Spinelli, D. y Di Russo, F. (2014). Individual differences in response speed and accuracy are associated to specific brain activities of two interacting systems. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 251.

Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M. y Raichle, M.E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single word processing. *Nature*, 331(6157), 585-589.

Petersen, S.E. y Posner, M.I. (2012). The Attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73-89.

Peterson, J.W., Bö, L., Mörk, S., Chang, A. y Trapp, B.D. (2001). Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*, 50(3), 389-400.

- Pfurtscheller, G. y Lopes da Silva, F.H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neuropsychology*, *110*, 1842-1857.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C. y Mohl, W. (1994). Event-related desynchronization (ERD) during visual processing. *International Journal of Psychophysiology*, *16*(2-3), 147-153.
- Picinbono, B. (2008). Instantaneous frequency of a signal. En F. Hlawatsch y F. Auger. (Eds.), *Digital signal and image processing series. Time-frequency analysis* (pp 37-60). London, Reino Unido: Wolters Kluwer.
- Pinter, D., Sumowski, J., DeLuca, J., Fazekas, F., Pichler, A., Khalil, M.,...Enzinger, C. (2014). Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One*, *9*(1), e87567.
- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B. y Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with sclerosis multiple: Differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *23*(2), 282-289.
- Polich, J., Romine, J.S., Sipe, J.C., Aung, M. y Dalessio, D.J. (1992). P300 in multiple sclerosis: A preliminary report. *International Journal of Psychophysiology*, *12*(2), 155-163.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M.,...Wolinsky, J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, *69*, 292-302.
- Poole, J.L., Nakamoto, T., McNulty, T., Montoya, J.R., Weill, D., Dieruf, K. y Skipper, B. (2010). Dexterity, visual perception, and activities of daily living in persons with multiple sclerosis. *Occupational Therapy in Health Care*, *24*(2), 159-170.
- Popescu, B.F. y Lucchinetti, C.F. (2012). Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurology*, *12*, 11.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C.,...Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, *13*(3), 227-231.
- Poser, C.M. y Brinar, V.V. (2004). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: An historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *106*(3), 147-158.

- Poser, C.M. (1986). Pathogenesis of multiple sclerosis. A critical reappraisal. *Acta Neuropathology*, 71(1-2), 1-10.
- Posner, M.I. (1975). Psychobiology of attention. En M. Gazzaniga y C. Blakemore, (eds.), *Handbook of Psychobiology*. New York, Estados Unidos: Academic.
- Posner, M. I. (1978). *Chronometric explorations of mind*. Englewood Heights, NJ: Erlbaum. 271 pp.
- Posner, M.I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-25.
- Posner, M.I. (1994). Attention: The mechanisms of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(16), 7398-7403.
- Posner, M.I. (2008). Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 193-199.
- Posner, M.I. (2012). Imaging attention network. *NeuroImage*, 61(2), 450-456.
- Posner, M.I. (2016). Orienting of attention: Then and now. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 69(10), 1864-1875.
- Posner, M. I. y Cohen, Y. (1980). Attention and the control of movements. En G.E. Stelmach y J. Requin. (Ed.), *Tutorials in motor behavior* (pp. 243-258). Amsterdam, Países Bajos: North-Holland.
- Posner, M.I., Cohen, Y. y Rafal, R.D. (1982). Neural systems control of spatial orienting. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 298(1089), 187-198.
- Posner, M.I. y Dehaene, S. (1995). Attentional networks. *TINS*, 17(2), 75-79.
- Posner, M.I. y DiGirolamo, G.J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection and cognitive control. En R. Parasuraman (eds.), *The Attentive Brain*. Cambridge, Estados Unidos: MIT Press.
- Posner, M.I. y Gilbert, C.D. (1999). Attention and primary visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(6), 2585-2587.
- Posner, M.I., Inhoff, A., Friedrich, F.J. y Cohen, A. (1987). Isolating attentional systems: a cognitive-anatomical analysis. *Psychobiology* 15(2), 107-121.

- Posner, M.I. y Neill, C.M. (2019). Illuminating the neural circuits underlying orienting of attention. *Vision*, 3(1), 4.
- Posner, M.I. y Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner, M. I., y Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library.
- Posner, M.I., Rothbart, M.K., Sheese, B.E. y Voelker, P. (2012). Control networks and neuromodulators of early development. *Developmental Psychology*, 48(3), 827-935.
- Posner, M.I., Rothbart, M.K., Sheese, B.E. y Voelker, P. (2014). Developing attention: Behavioral and brain mechanisms. *Advances in Neuroscience*, DOI: [10.1155/2014/405094](https://doi.org/10.1155/2014/405094)
- Posner, M.I., Sheese, B.E., Odludas, Y. y Tang, Y. (2006). Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Networks*, 19(9), 1422-1429.
- Posner, M.I., Snyder, C.R.R. y Davidson, B.J. (1980), Attention and detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, 109(2), 160-174.
- Posner, M.I., Walter, J.A., Friedrich, F.J. y Rafal, R.D. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *The Journal of Neuroscience*, 4(7), 1863-1874.
- Posner, M.I., Walter, J.A., Friedrich, F.J. y Rafal, R.D. (1987). How do the parietal lobes direct covert attention?. *Neuropsychologia*, 25(1A), 135-145.
- Prakash, R.S., Snook, E.M., Lewis, J.M., Motl, R.W. y Kramer, A.F. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1250–1261.
- Preziosa, P., Rocca, M.A., Mesaros, S., Meani, A., Montalban, X., Drulovic, J.,...Filippi, M. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: a multicentre study to compare revised McDonald-2010 and Filippi-2010 criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(3), 316-318.
- Rafal, R.D. y Posner, M.I. (1987). Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(20), 7349-7354.

Raine, C.S. (1994). The Dale E. McFarlin Memorial Lecture: The immunology of the multiple sclerosis lesion. *Annals of Neurology*, 36 (S61-S72), DOI: [10.1002/ana.410360716](https://doi.org/10.1002/ana.410360716)

Ramsaransing, G., Maurits, N., Zwanikken, C. y De Keyser, J. (2001). Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: A systematic review. *Multiple Sclerosis*, 7(5), 345-347.

Rao, S.M., Hammecke, T.A. y Speech, T.J. (1987). Wisconsin card sorting test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(2), 263-265.

Rao, K.R., Kim, D.N. y Hwang, J.J. (2010), *Fast fourier transform: Algorithms and applications*, Londres, Reino Unido: Springer.

Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.

Rao, S.M., Leo, G.J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696.

Rao, S.M., Leo, G.J., Haughton, V.M., St Aubin-Faubert, P. y Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 161-166.

Rao, S.M. y The Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990). *Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York: United States of America, National Multiple Sclerosis Society.

Ray, S., Niebur, E., Hsiao, S.S., Sinao, A. y Crone, N.E. (2008). High-frequency gamma activity (80-150Hz) is increased in human cortex during selective attention. *Clinical Neurophysiology*, 119(1), 116-133.

Realmuto, S., Dodich, A., Meli, R., Canessa, N., Ragonese P., Salemi, G. y Cerami, C. (2019). Moral cognition and multiple sclerosis: A neuropsychological study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(3), 319-326.

- Revonsuo, A., WileniusEmet, M., Kuusela, J. y Lehto, M. (1997). The neural generation of a unified illusion in human vision. *NeuroReport.*, *8(18)*, 3867-3870.
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I. y Umilta, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of the premotor theory of attention. *Neuropsychologia*, *25(1A)*, 31– 40.
- Rocca, M.A., Amato, M.P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J.J., Penner, I.K.,...MAGNIMS Study Group. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, *14(3)*, 302-317.
- Rocca, M.A., Battaglini, M., Benedict, R.H.B., De Stefano, N., Geurts, J.J.G., Henry, R.G.,...Filippi, M. (2016). Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology*, *88(4)*, 403-413.
- Rodríguez, E., George, N., Lachaux, J.P., Martinerie, J., Renault, B. y Varela, F.J. (1999). Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, *397(6718)*, 430-433.
- Romei, V., Gross, J. y Thut, G. (2012). Sounds reset rhythms of visual cortex and corresponding human visual perception. *Current Biology*, *22(9)*, 807-813.
- Roth, A.K., Denney, D.R. y Lynch, S.G. (2015). Information processing speed and attention in multiple sclerosis: Reconsidering the Attention Network Test (ANT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37(5)*, 518-529.
- Rothlein, D., DeGutis, J., Germine, L., Wilmer, J., McGlinchey, R. y Esterman, M. (2018). Sensitivity to stimulus similarity is associated with greater sustained attention ability. *Attention, Perception and Psychophysics*, *80(6)*, 1390-1408.
- Salmelin, R. y Hari, R. (1994). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*, *60(2)*, 537-550.
- Schoffelen, J.M., Oostenveld, R. y Fries, P. (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, *308(5718)*, 111-113.
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O. y Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Reatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, *12(2)*, 187-195.

- Serafini, B., Rosicarelli, B., Magliozzi, R., Stigliano, E. y Aloisi, F. (2004). Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathology*, *114*(2), 164-174.
- Shallice, T. (1994). Multiple levels of control processes. En C. Umiltà y M. Moscovitch (eds.), *Attention and Performance XV: Conscious and Nonconscious Information Processing* (pp. 395–420). Cambridge, Estados Unidos: MIT Press.
- Sheese, B.E., Voelker, P.M., Rothbart, M.K. y Posner, M.I. (2007). Parenting quality interacts with genetic variation in Dopamine Receptor DRD4 to influence temperament in early childhood. *Development and Psychopathology*, *19*(4), 1039–1046.
- Singh, K.D. (2012). Which “Neural Activity” do you mean? fMRI, MEG, oscillations and neurotransmitters. *NeuroImage* *62* (2), 1121–1130.
- Smith, A. (1982). *Symbol digits modalities test*. Los Ángeles: Western Psychological Services.
- Sokolov, E.N. (1963). *Perception and the conditioned reflex*. New York, Estados Unidos: Macmillan.
- Spagna, A., Kim, T.H., Wu, T. y Fan, J. (2020). Right hemisphere superiority for executive control of attention. *Cortex*, *122*, 263-276.
- Spagna, A., Martella, D., Fuentes, L.J., Marotta, A. y Casagrande, M. (2016). Hemispheric modulations of the attentional networks. *Brain and Cognition*, *108*, 73-80.
- Speckmann, E.J., Elger, C.E. y Gorji, A. (2010). Neurophysiologic basis of EEG and DC potentials. En L.D. Schomer y F.H. Lopes da Silva. (Eds.), *Niedermeyer’s electroencephalographic. Basic principles, clinical applications and related fields* (pp 17-32). Nueva York, USA: Wolters Kluwer.
- Summerfield, C. y Mangels, J.A. (2006). Dissociable neural mechanisms for encoding predictable and unpredictable events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(7), 1120-1132.
- Steriade, M. (2005). Cellular substrates of brain rhythms. En E. Niedermeyer y F.H.L. Da Silva (eds). *Electroencephalography: Basic principles, Clinical applications, and related fields* (pp. 31-84). Philadelphia, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins.

Stys, P.K. y Tsutsui, S. (2020). Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000 Research*, 8. DOI: [10.12688/f1000research.20906.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.20906.1)

Tallon-Baudry, C. (2009). The roles of gamma-band oscillatory synchrony in human vision cognition. *Frontiers in Bioscience*, 14, 321-332.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Bouchet, P. y Pernier, J. (1995). Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans. *European Journal Neuroscience*, 7, 1285-1291.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C. y Pernier, J. (1997). Oscillatory gamma band (30±70 Hz) activity induced by a visual search task in human. *The Journal of Neuroscience*, 17(2), 722-734.

Tallon-Baudry, C. y Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(4), 151–162.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C. y Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *The Journal of Neuroscience*, 16(13), 4240-4249.

Tarlinton, R.E., Khaibullin, T., Granatov, E., Martynova, E., Rizvanov, A. y Khaiboullina, S. (2019). The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 303.

Tartaglione, A., Bino, G., Spadavecchia, L. y Favale, E., (1986). Simple reaction time changes in patients with unilateral brain damage. *Neuropsychologia* 24(5), 649–658.

Tewarie, P., Steenwijk, M., Tijms, B., Daams, M., Balk, L., Stam, C.,...Hillebrand, A, (2014). Disruption of structural and functional networks in long-standing Multiple Sclerosis. *Human Brain Mapping*, 35(12), 5946-5961.

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G.,...Cohen, J.A. (2017). Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162-173.

- Thormann, A., Sørensen, P.S., Koch-Henriksen, N., Laursen, B. y Magyari, M. (2017). Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*, 89, 1668–1675.
- Tinnefeld, M., Treitz, F.H., Haase, C.G., Wilhelm, H., Daum, I. y Faustmann, P.M. (2005). Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(5), 39-326.
- Tintore, M., Rovira, A., Brieva, L., Grivé, E., Jardí, R., Borrás, C. y Montalbán, X. (2001). Isolated demyelinating syndromes: Comparison of CSF oligoclonal bands and different MRI criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple Sclerosis*, 7(6), 359-363.
- Tóth, B., Farkas, D., Urbán, G., Szalárdy, O., Orosz, G., Hunyadi, L.,...Winkler, I. (2019). Attention and speech-processing related functional brain networks activated in a multi-speaker environment. *PLoS One*, 14(2), e0212754.
- Trapp, B.D. y Nave, K.A. (2008). Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annual Review of Neuroscience*, 31, 247-269.
- Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mörk, S. y Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 338(5), 278-285.
- Trapp, B.D. y Stys, P.K. (2009). Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 8(3), 280-291.
- Truccolo, W.A., Ding, M., Knuth, K.H, Nakamura, K. y Bressler, S.L. (2002). Trial-to-trial variability of cortical evoked responses: Implications for the analysis of functional connectivity. *Clinical Neurophysiology*, 113(2), 206 – 226.
- Urbanek, C., Weinges-Evers, N., Bellmann-Strobl, J., Bock, M., Dörr, J., Hahn, E.,...Paul, F. (2010). Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16(1), 93-99.
- Van der Meer, A., Fallet, G. y van der Weel, R.F. (2008). Perception of structured optic flow and random visual motion in infants and adults: A high-density EEG study. *Experimental Brain Research*, 186(3), 493-502.

Van der Meer, A. y van der Weel, R.F. (2017). Only three fingers write, but the whole brain works: A high-density EEG study showing advantages of drawing over typing for learning. *Frontiers in Psychology*, 8, 706.

Van Moorselar, D., Theeuwes, J. y Olivers, C.N. (2014). In competition for the attentional template: Can multiple items within visual working memory guide attention? *Journal of Experimental Psychology*, 40(4), 1450-1464.

Van Schependom, J., D'hooghe, M.B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M.C., De Keyser, J. y Nagels, G. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis*, 21(1), 83-91.

Vázquez-Marrufo, M., Galvao-Carmona, A., Benítez-Lugo, M.L., Ruíz-Peña, J.L., Borges, M. e Izquierdo, G. (2017). Retest reliability of individual alpha ERD topography assessed by human electroencephalography. *Plos One*, 12(10), e0187244.

Vázquez-Marrufo, M., Galvao-Carmona, A., Caballero-Díaz, R., Borges, M., Paramo, M.D., Benítez-Lugo, M.L.,...Izquierdo, G. (2019b). Altered individual behavioral and EEG parameters are related to the EDSS score in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.

Vázquez-Marrufo, M., Galvao-Carmona, A., González-Rosa, J.J., Hildalgo-Muñoz, A.R., Borges, M., Ruíz-Peña, J.L. e Izquierdo, G. (2014). Neural correlates of alerting and orienting impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One*, 9(5), e97226.

Vázquez-Marrufo, M., García-Valdecasas, M., Caballero-Díaz, R., Martín-Clemente, R. y Galvao-Carmona, A. (2019a). Multiple evoked and induced alpha modulations in a visual attention task: Latency, amplitude and topographical profiles. *PlosOne*, 14(9), e0223055.

Vázquez-Marrufo, M., González-Rosa, J.J., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M. e Izquierdo, G. (2009). Cognitive evoked potentials in relapsing-remitting and benign forms of multiple sclerosis. *Revista de Neurología*, 48(9), 453-458.

Vázquez-Marrufo, M., González-Rosa, J.J., Vaquero, E., Duque, P., Escera, C., Borges, M.,...Gómez, C.M. (2008). Abnormal ERPs and high frequency bands power in multiple sclerosis. *The International Journal of Neuroscience*, 118(1), 27-38.

- Vázquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Cardoso, M.J. y Gómez, C.M. (2001a). Temporal spectral evolution of electroencephalogram. Methodology and applications. *Revista Neurología*, 33(6), 525-530.
- Vázquez-Marrufo, M., Vaquero, E., Cardoso, M.J. y Gómez, C.M. (2001b). Temporal evolution of α and β bands during visual spatial attention. *Cognitive Brain Research*, 12, 315-320.
- Vecera, S.P., Rothbart, M.K. y Posner, M.I. (1991). Development of spontaneous alternation in infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3(4), 351-354.
- Vercellino, M., Masera, S., Lorenzatti, M., Condello, C., Merola, A., Mattioda, A.,...Cavalla, P. (2009). Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis Deep gray matter. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(5), 489-502.
- Vidal, J., Chaumon, R.M., O'Regan, J.K. y Tallon-Baudry, C. (2006). Visual grouping and selective attention induce gamma-band oscillations at different frequencies in human MEG signals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(11), 1850-1862.
- Vilhemsen, K., Agyei, S.B. y van der Weel, F.R. (2018). A high-density EEG study of differentiation between two speeds and directions of simulated optic flow in adults and infants. *Psychophysiology*, 56(1), e13281.
- Villoslada, P., (2010). *Esclerosis Múltiple*, Barcelona, España: Marge.
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M. y Vandebussche, E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis*, 6(4), 241-254.
- Wang, X.J. (2010). Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiological Reviews*, 90(3), 1195–1268.
- Wang, J.L., Reimer, M.A., Metz, L.M. y Patten, S.B. (2000). Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 30(4), 309-317.
- Weber, E., Goverover, Y. y DeLuca, J. (2019). Beyond cognitive dysfunction: Relevance of ecological validity of neuropsychological tests in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 25(10), 1412-1419.

- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baslerville, J. y Ebers, G.C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, *112*(Pt 1), 133-146.
- Whelan, R., Lonergan, R., Kiiski, H., Nolan, H., Kinsella, K., Bramham, J.,...Tubridy, N. (2010). A high-density ERP study reveals latency, amplitude, and topographical differences in multiple sclerosis patients versus controls. *Clinical Neurophysiology*, *121*(9), 1420-1426.
- Widiner, G.L. (2013). Multiple sclerosis. En D.A. Umphred, G.U. Burton, R.T. Lazaro, y M.L. Roller (Eds). *Umphred's Neurological Rehabilitation*. (Cap. 19). Philadelphia, USA: Elsevier Mosby.
- Wilkins, A.J., Shallice, T. y McCarthy, R. (1987). Frontal lesions and sustained attention. *Neuropsychology*, *25*(2), 359-66.
- Williams, S.M. y Goldman-Rakic, P.S. (1998). Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral Cortex*, *8*(4), 321-345.
- Wojcik, C.M., Beier, M., Costello, K., DeLuca, J., Feinstein, A., Goverover, Y.,...National MS Society Cognition Work Team. (2019). Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis*, *25*(14), 1848-1869.
- Wojtowicz, M., Ishigami, Y., Mazerolle, E.L. y Fisk, J.D. (2014). Stability of intraindividual variability as a marker of neurologic dysfunction in relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(5), 455-463.
- Wojtowicz, M., Omisade, A. y Fisk, J.D. (2013). Indices of cognitive dysfunction in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Intra-individual variability, processing speed, and attention network efficiency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(5), 551-558
- Womelsdorf, T., Fries, P., Mitra, P.P. y Desimone, R. (2006). Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature*, *439*(7077), 733-736.

Womelsdorf, T., Schoffelen, J.M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A.K. y Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science*, 316(5831), 1609–1612.

Worden, M.S., Foxe, J.J., Wang, N. y Simpson, C.V. (2000) Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha band electroencephalography increases over occipital cortex. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), 1-6.

Wu, Q., Chang, C.F., Xi, S., Huang, I.W., Liu, Z., Juan, C.H.,...Fan, J. (2015). A critical role of temporoparietal junction in the integration of top-down and bottom-up attentional control. *Human Brain Mapping*, 36(11), 4317–4333.

Wyart, V. y Tallon-Baudry, C. (2008). A neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *The Journal of Neuroscience*, 28(10), 2667-2679.

Xuan, B., Mackie, M.A., Spagna, A., Wu, T., Tian, Y.,...Fan, J. (2016). The activation of interactive attentional networks. *Neuroimage*, 129, 308–319.

Yan, H., Zuo, X.-N., Wang, D., Wang, J., Zhu, C., Milham, M. P., et al. (2009). Hemispheric asymmetry in cognitive division of anterior cingulate cortex: A resting-state functional connectivity study. *Neuroimage*, 47(4), 1579–1589.

Yokoyama, K., Jennings, R., Ackles, P., Hood, P. y Boller, F. (1987). Lack of heart rate changes during an attention-demanding task after right hemisphere lesions. *Neurology*, 37(4), 624-630.

Zani, A. y Proverbio, A.M. (2017). How voluntary orienting of attention and alerting modulate costs of conflict processing. *Scientific Reports*, 7, 46701.

Zhu, B., Chen, C., Moyzis, R.K., Dong, Q., Chen, C., He, Q.,...Lin, C. (2013). The DOPA decarboxylase (DDC) gene is associated with alerting attention. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 43, 140-145.

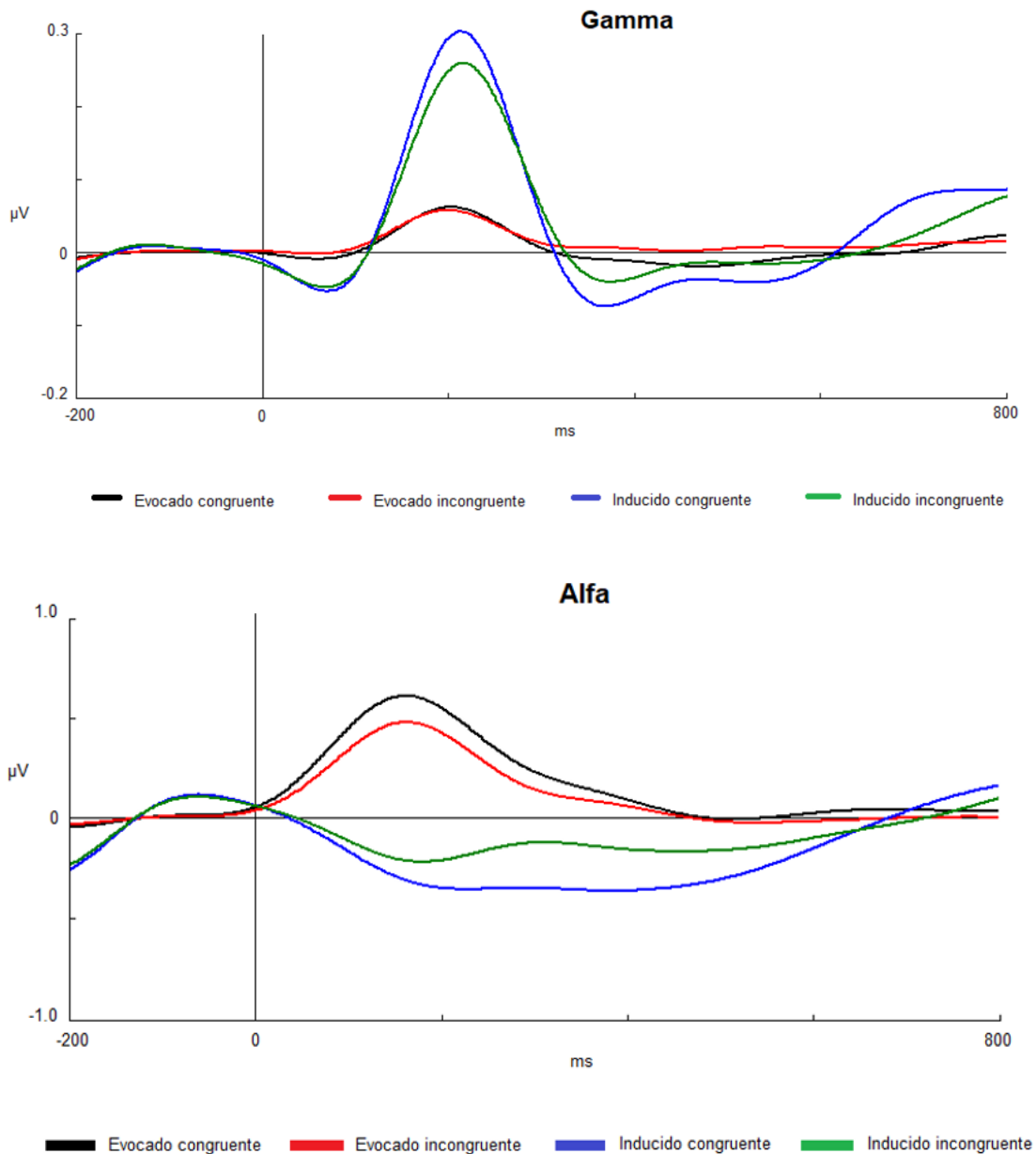
Zimmerman, M.E. (2011). Speed–Accuracy Tradeoff. En J.S. Kreutzer, J. DeLuca y B. Caplan (eds) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, USA: Springer.

Zion-Golumbic, E. y Bentin, S. (2007). Dissociated neural mechanisms for face detection and configural encoding: Evidence from n170 and induced gamma-band oscillation effects. *Cerebral Cortex*, 17, 1741-1749.

8. Anexos

8.1. Anexo 1

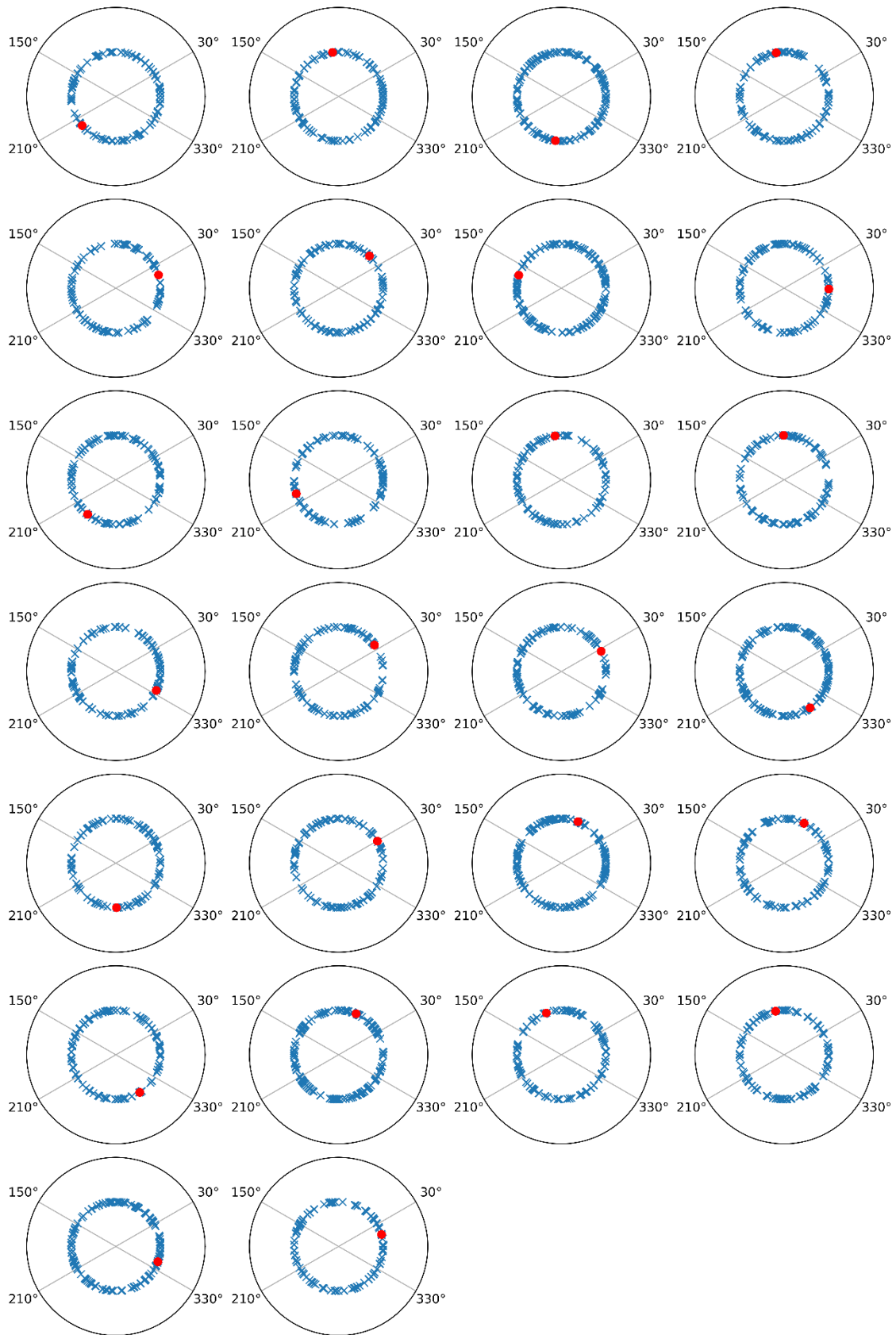
Esta figura se muestra como ejemplo de la similitud entre las condiciones congruentes (negro y azul) y las condiciones incongruentes (rojo y verde) de la actividad gamma (30-45 Hz) y alfa (8-13 Hz). Razón por la que se decidió colapsar las condiciones para interpretar los resultados estadísticos. A pesar de las posibles diferencias que se pueden intuir, especialmente en la modulación alfa, los análisis estadísticos no arrojaron diferencias entre los ensayos congruentes e incongruentes



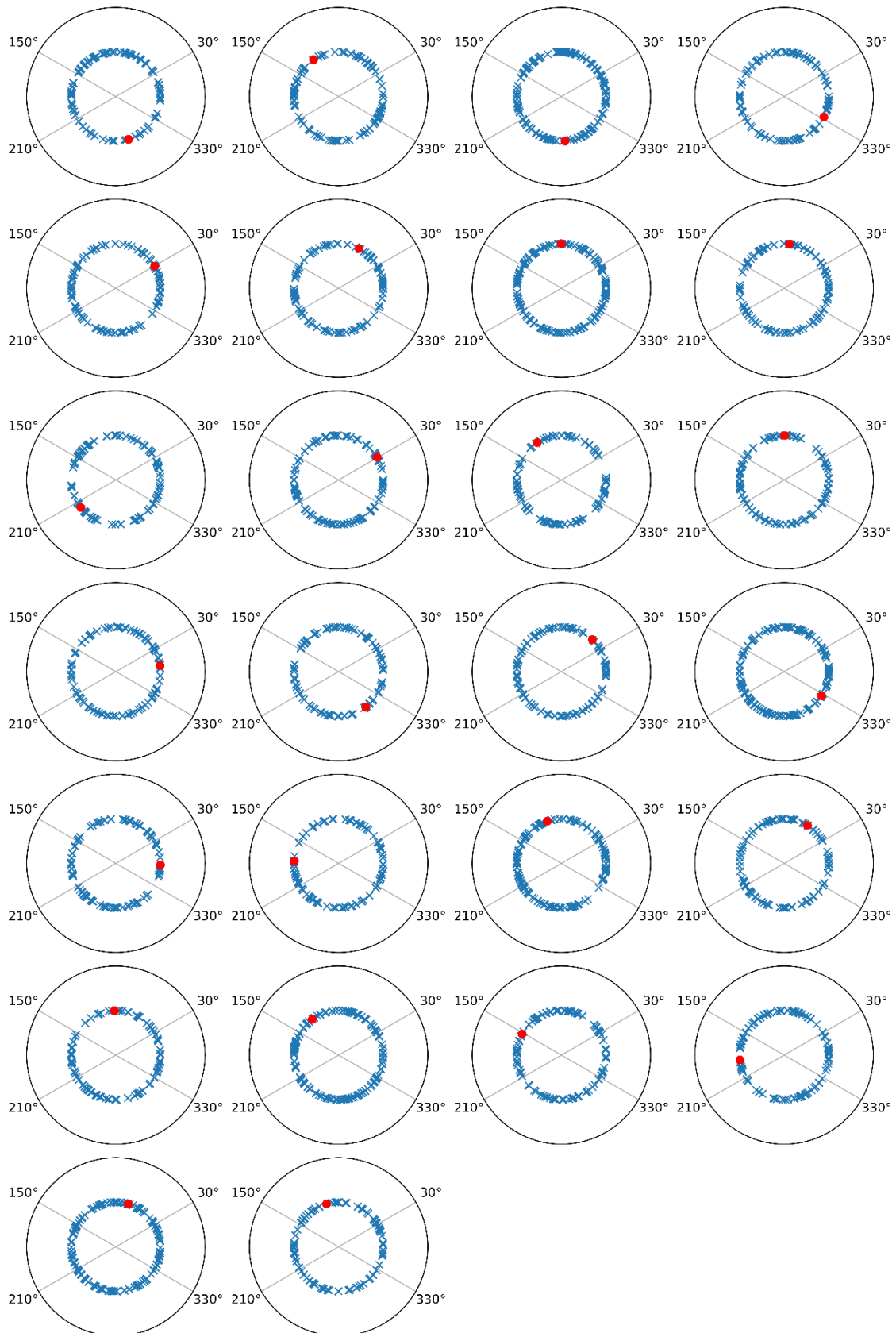
8.2. Anexo 2

A continuación, se presentan todos los relojes obtenidos tras analizar las fases de la actividad evocada e inducida en todas las bandas estudiadas en este trabajo y en todas las condiciones. Como se puede observar en las figuras las fases de la actividad inducida (azul) de todos los ensayos tienen un carácter más aleatorio, mientras que las fases de la actividad evocada (rojo) de todos los ensayos se concentra en un único punto. Esto indica que la actividad evocada e inducida no son causa la una de la otra.

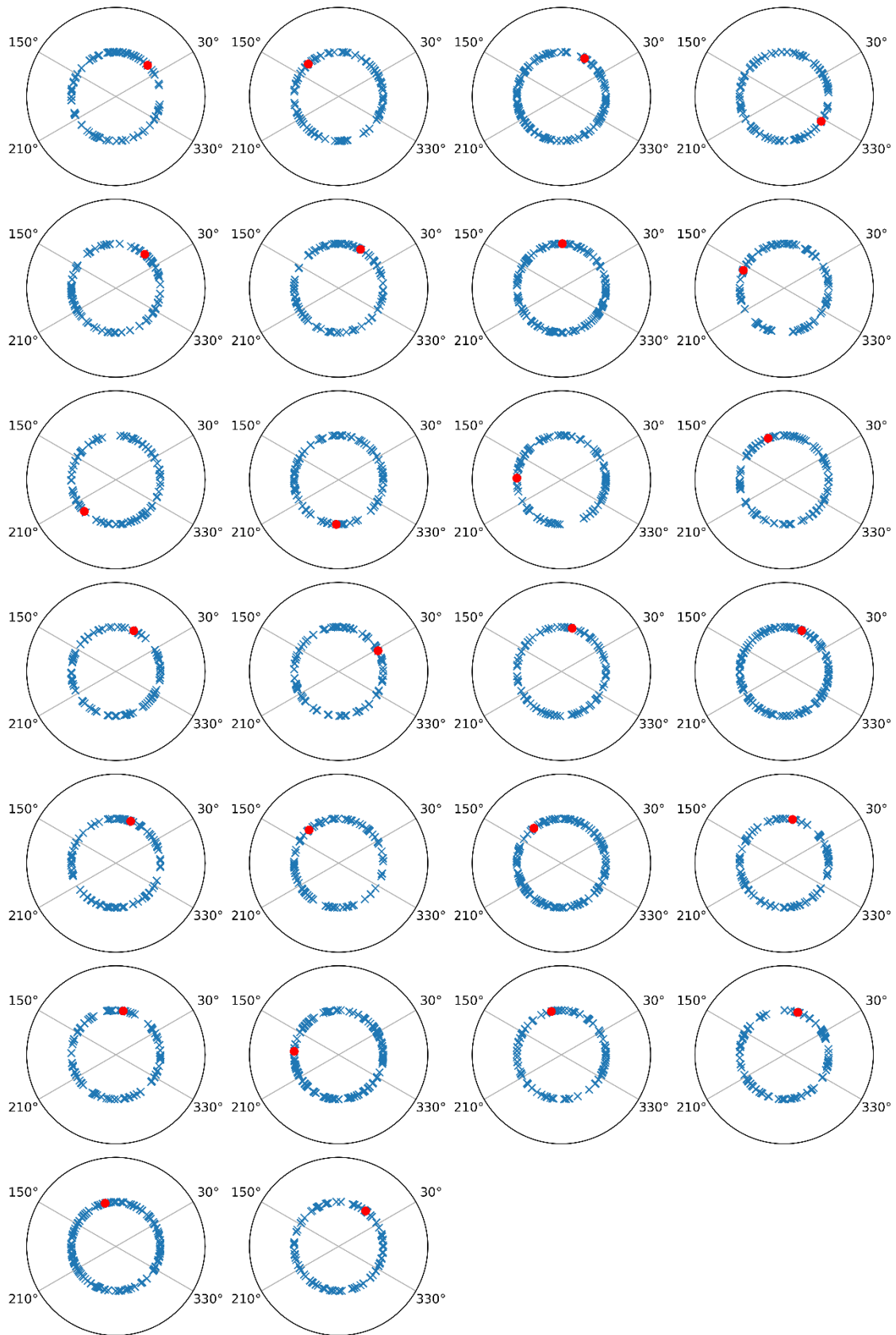
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo expectativa de la condición CC controles sanos en alfa bajo.



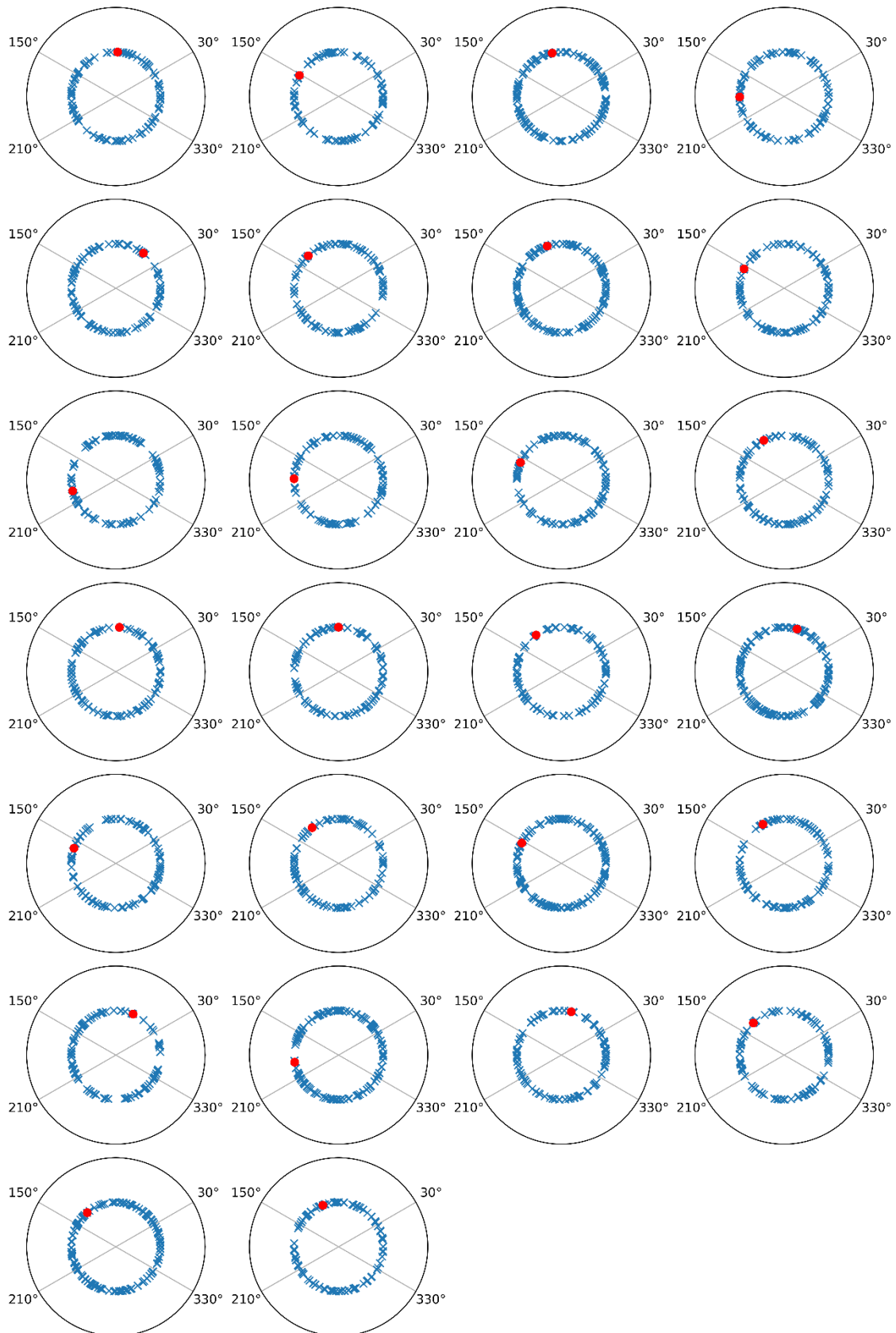
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo expectativa de la condición SC controles sanos en alfa bajo.



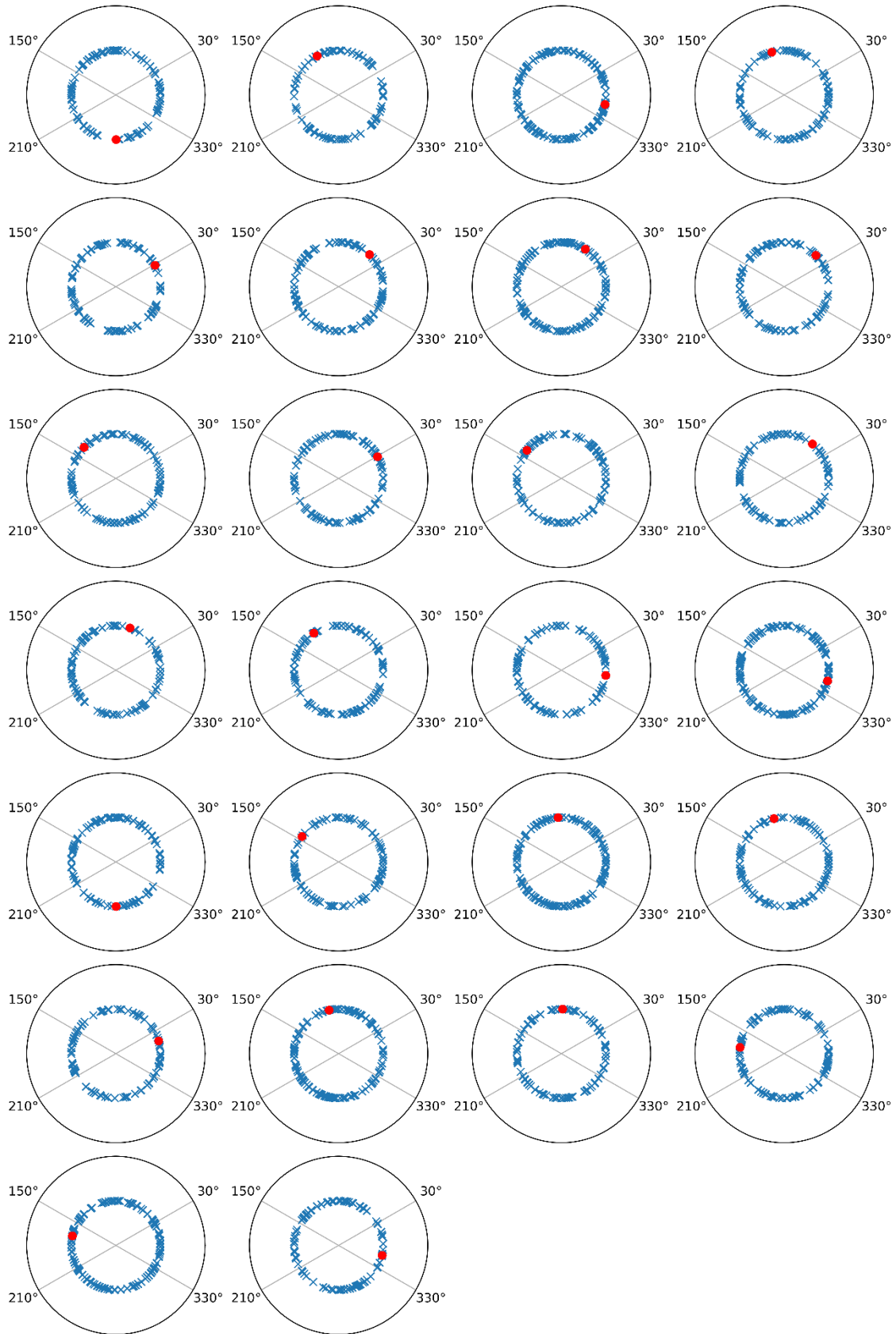
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC controles sanos en alfa bajo.



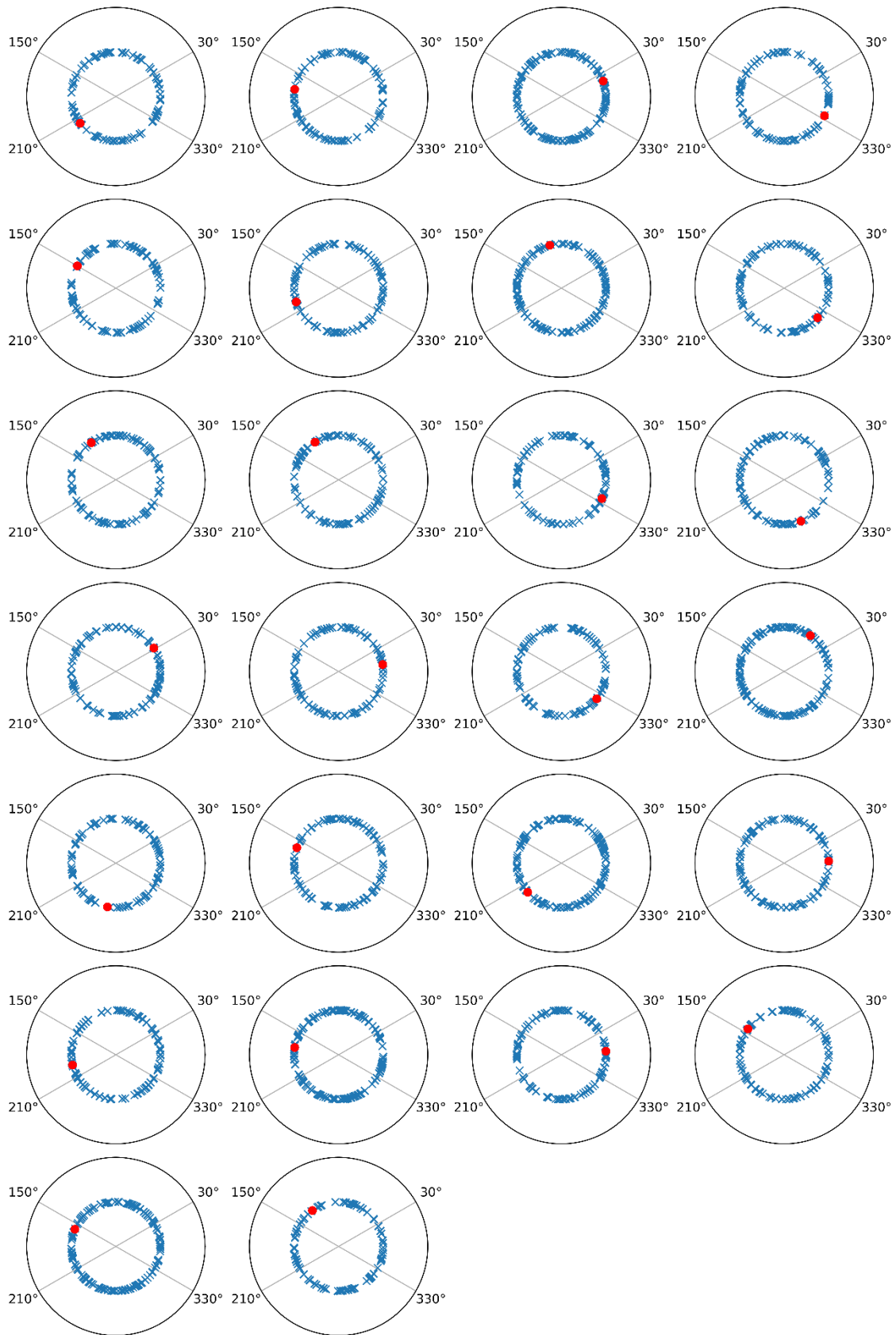
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición SC controles sanos en alfa bajo.



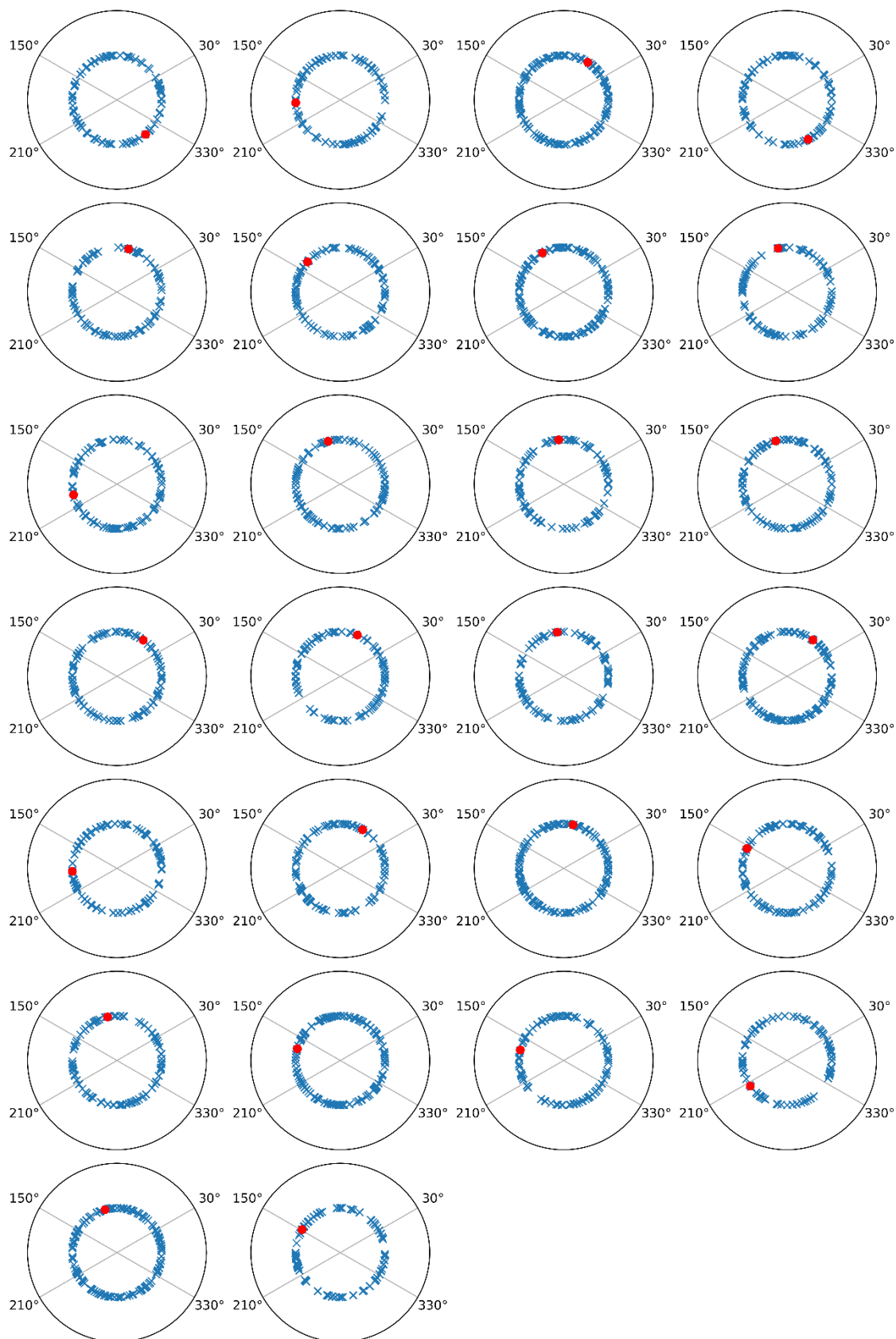
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo expectativa de la condición CC controles sanos en alfa alto.



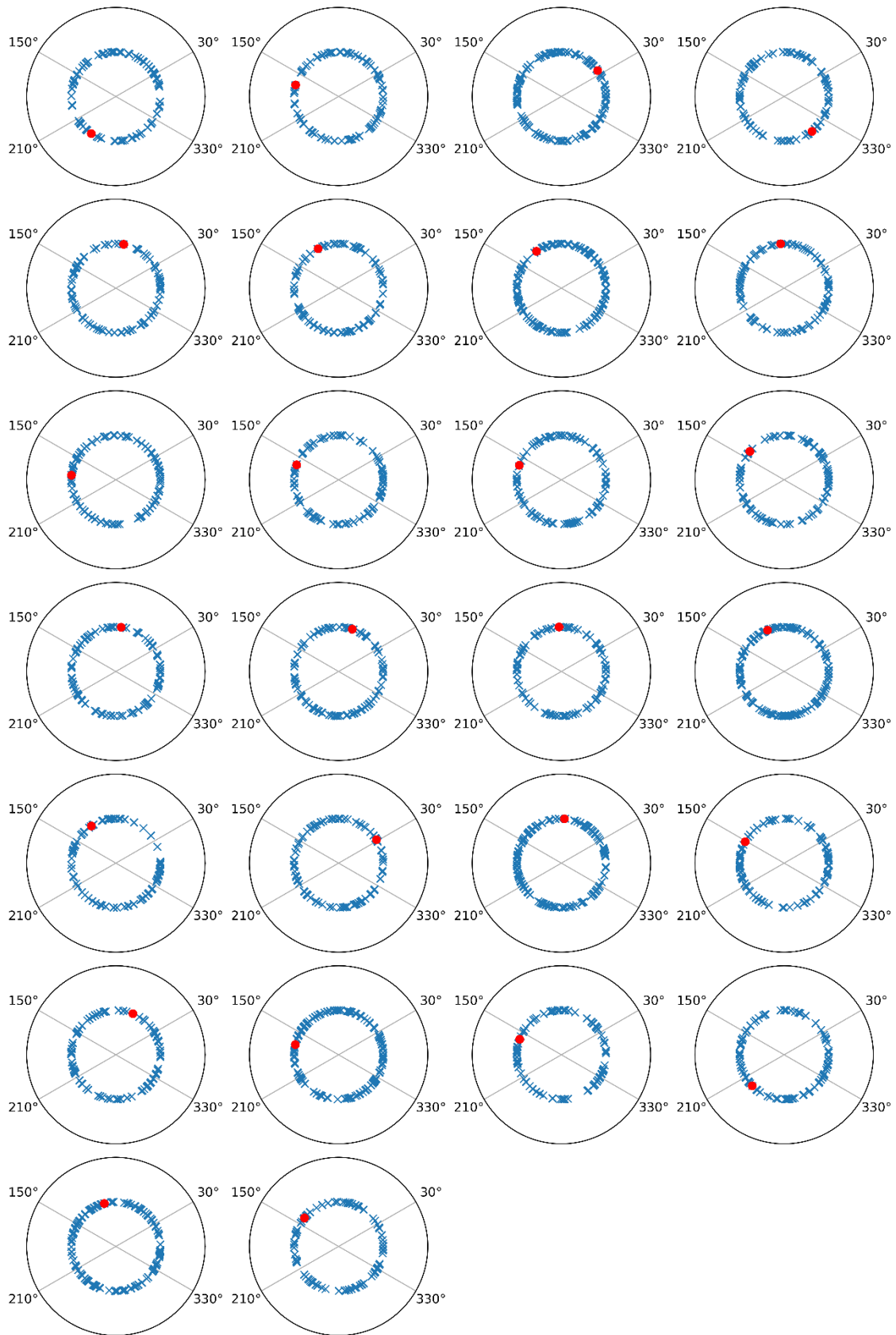
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo expectativa de la condición SC controles sanos en alfa alto.



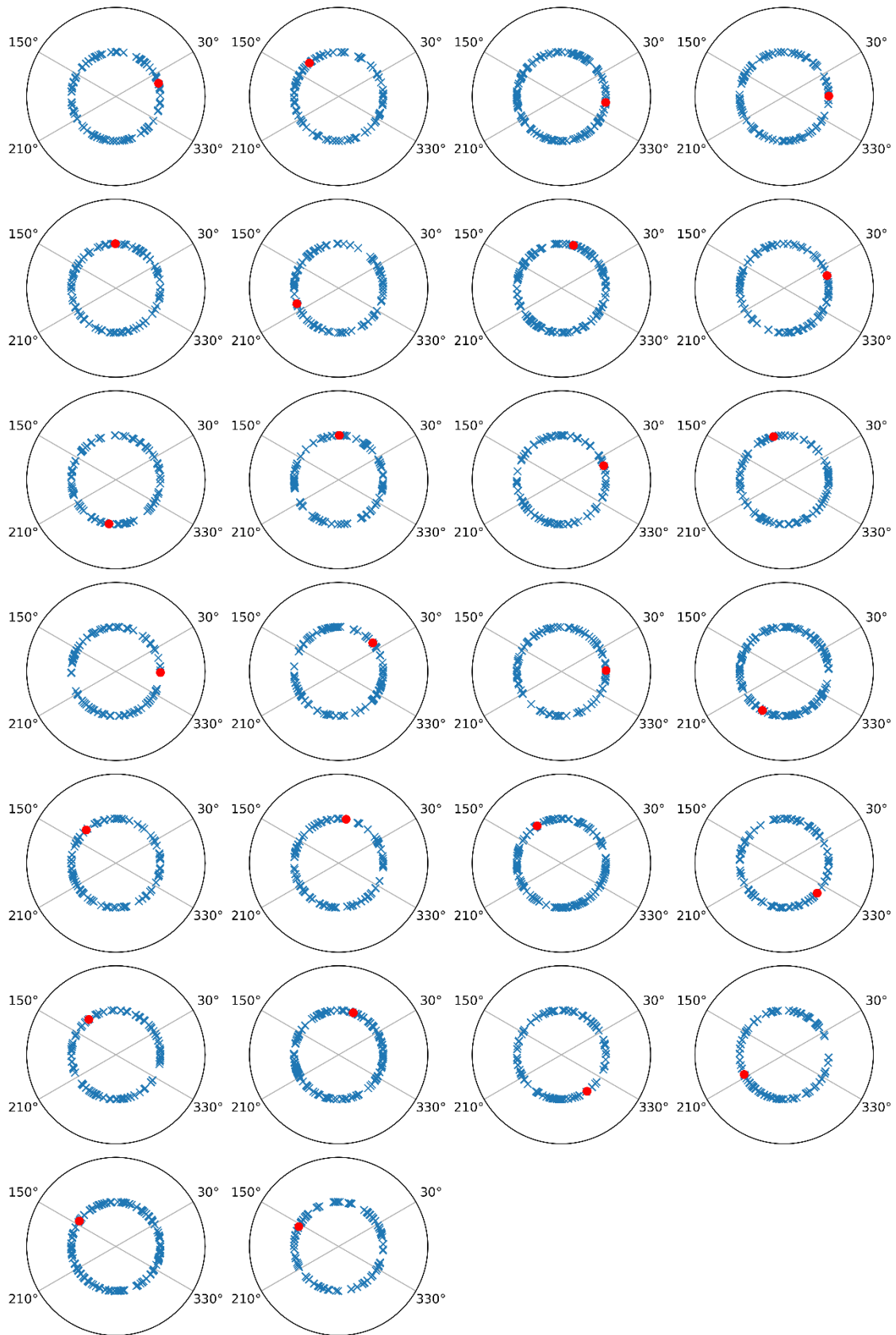
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC controles sanos en alfa alto.



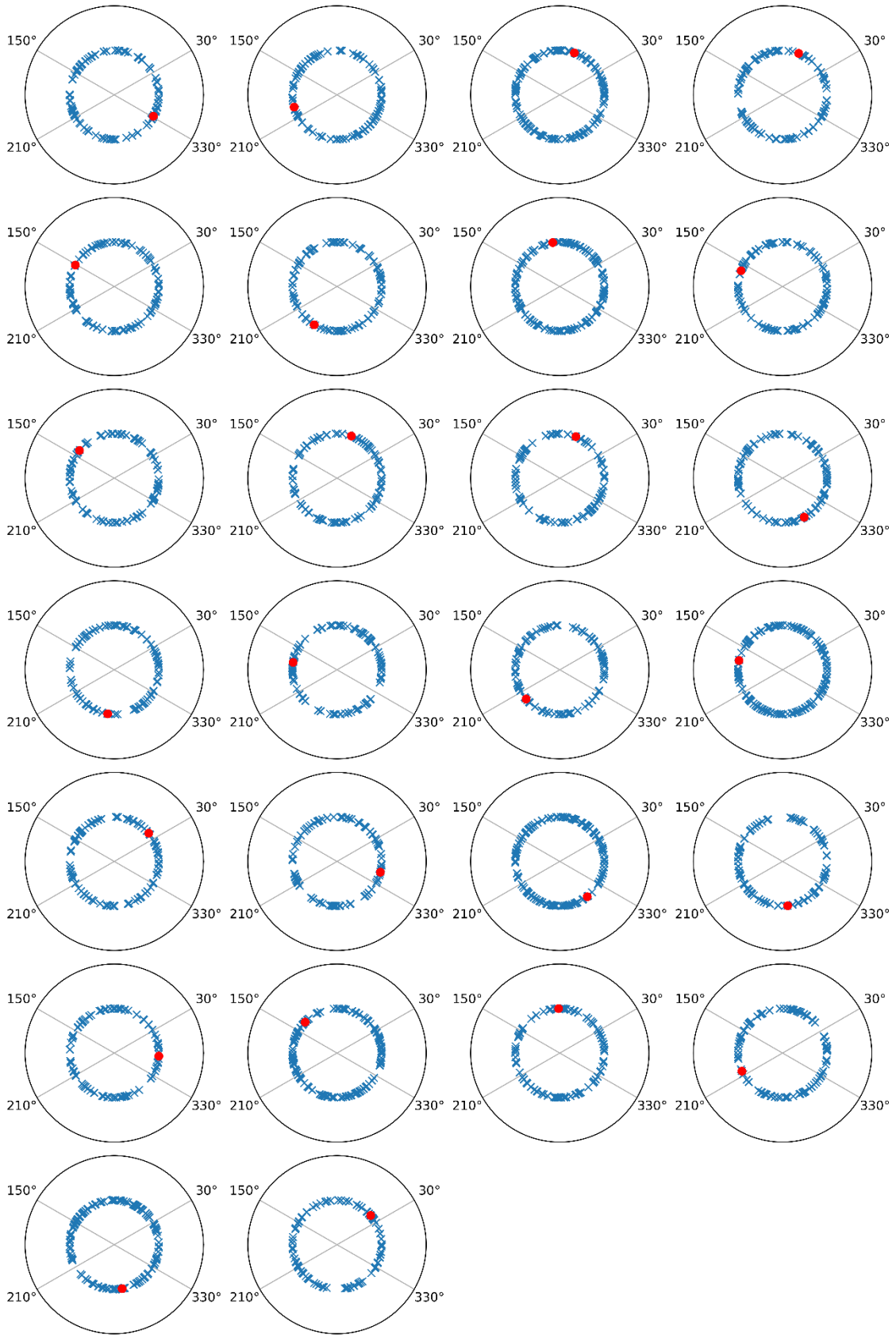
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición SC controles sanos en alfa alto.



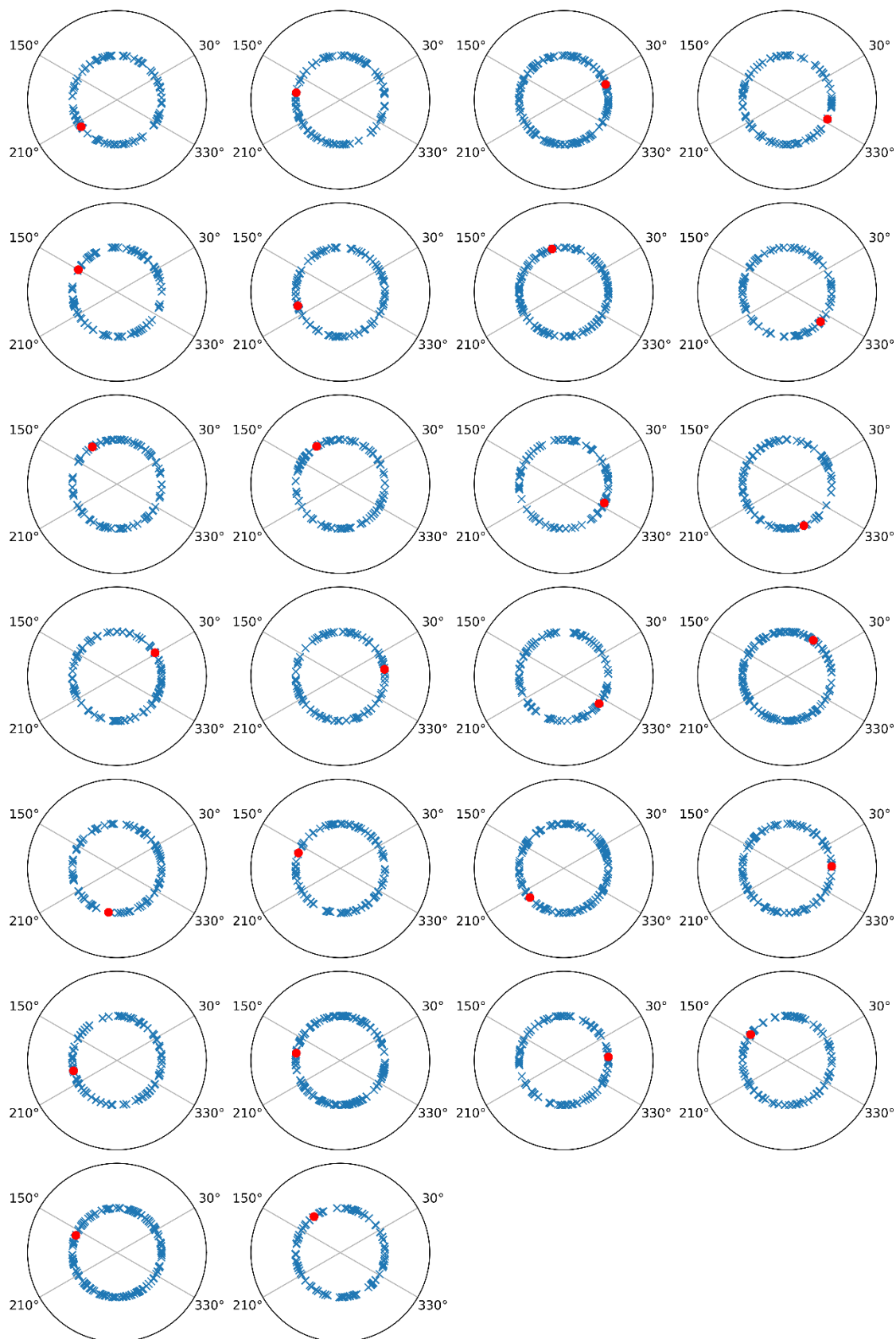
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición CC controles sanos en gamma.



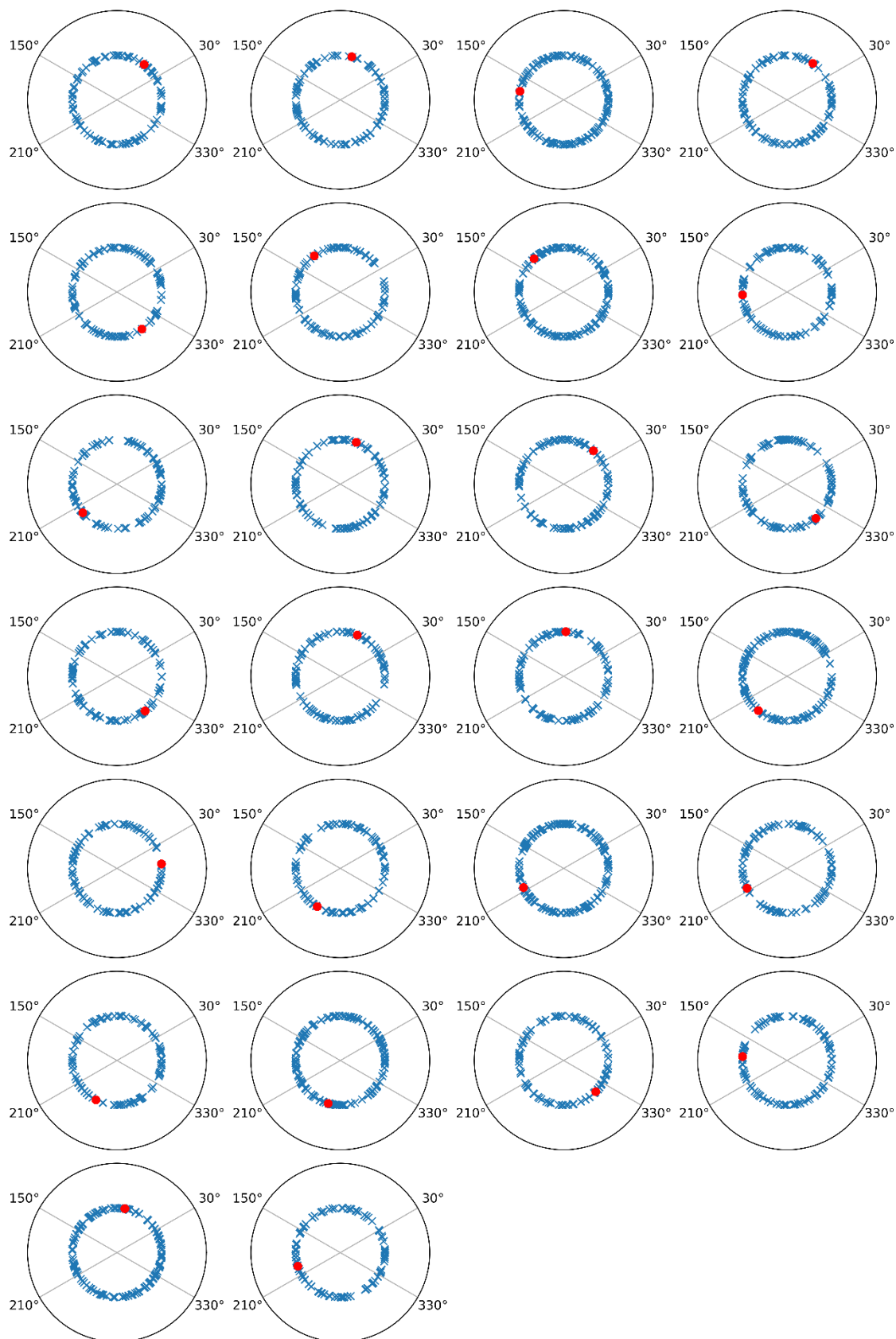
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición SC controles sanos en gamma.



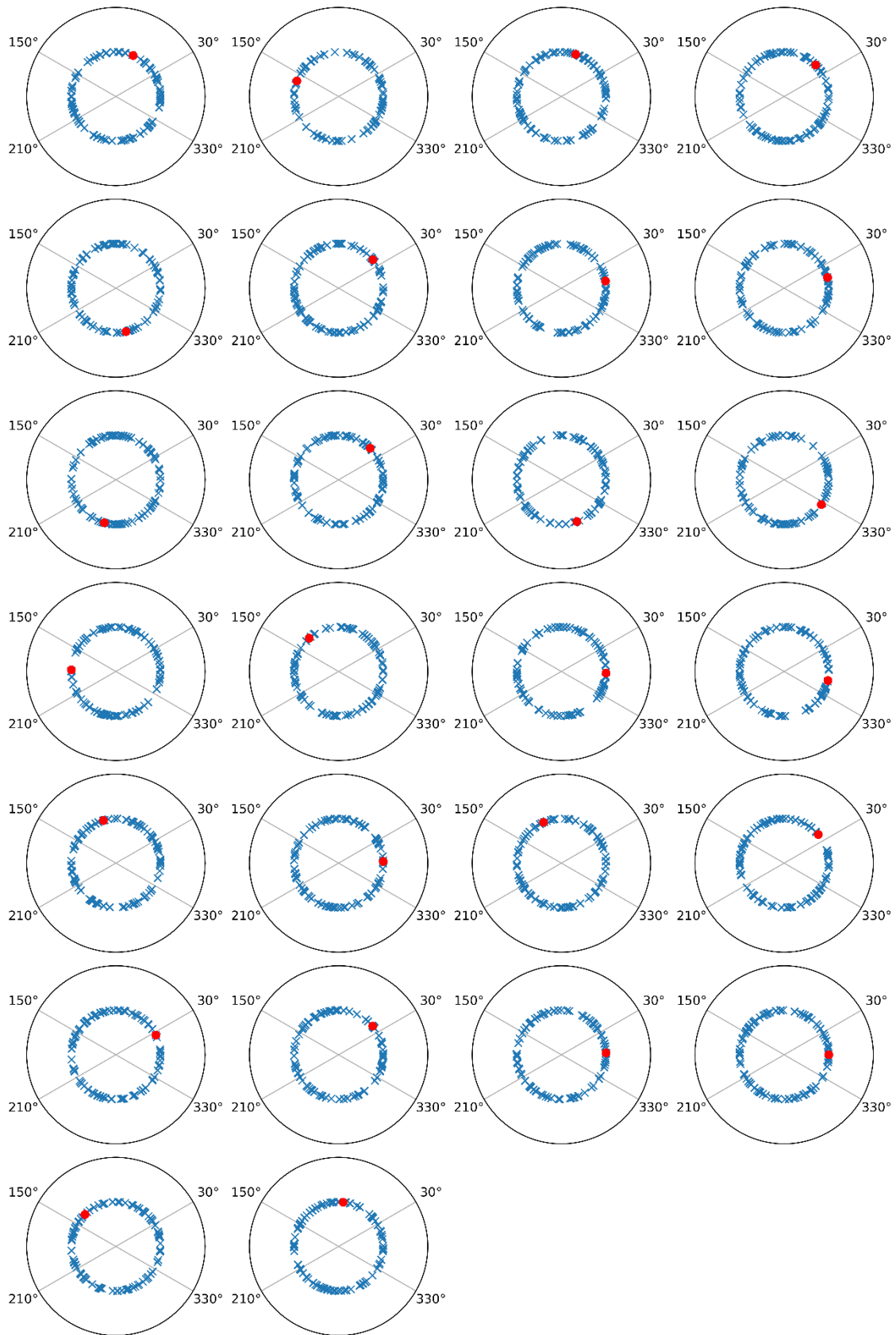
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC controles sanos en gamma.



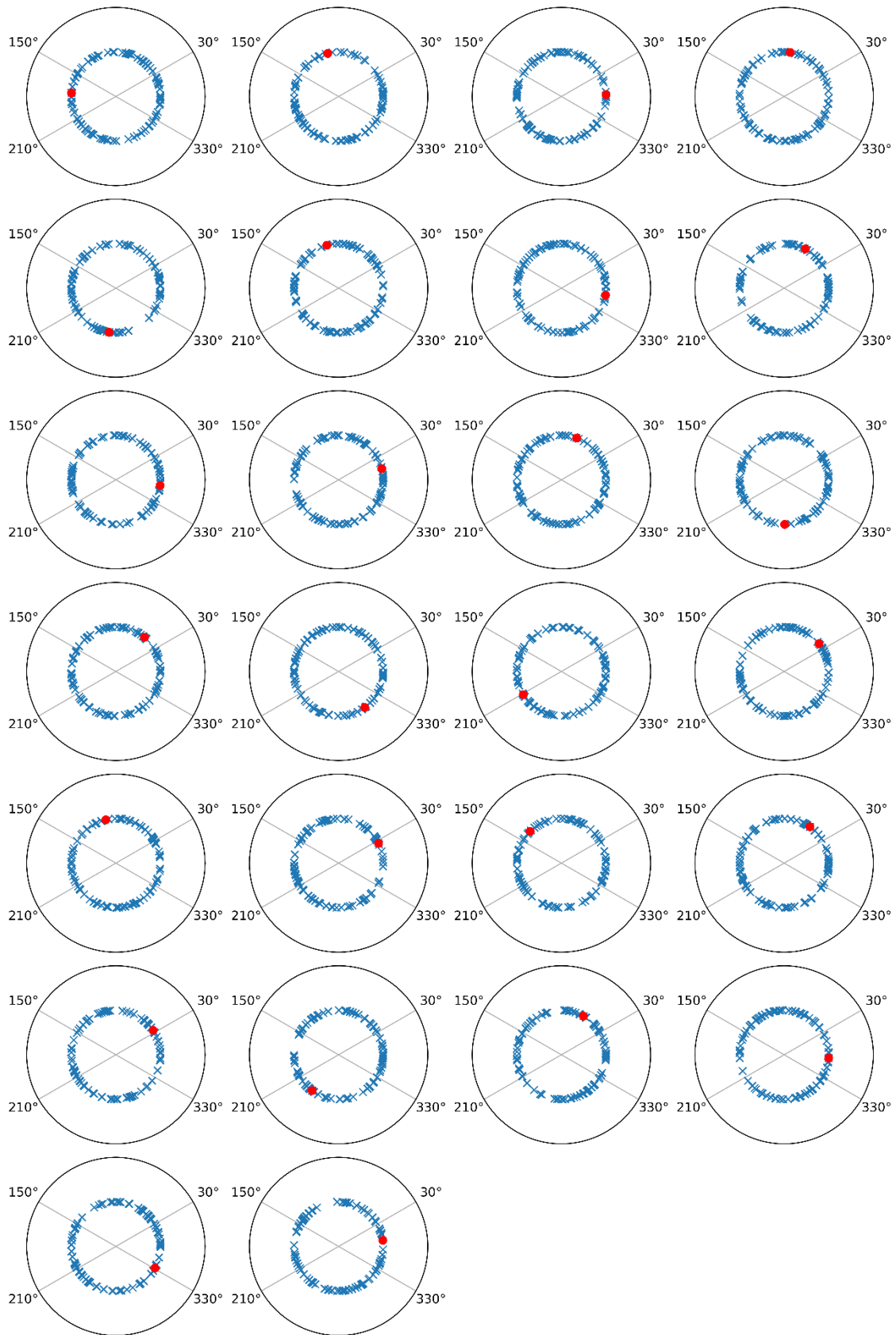
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición SC controles sanos en gamma.



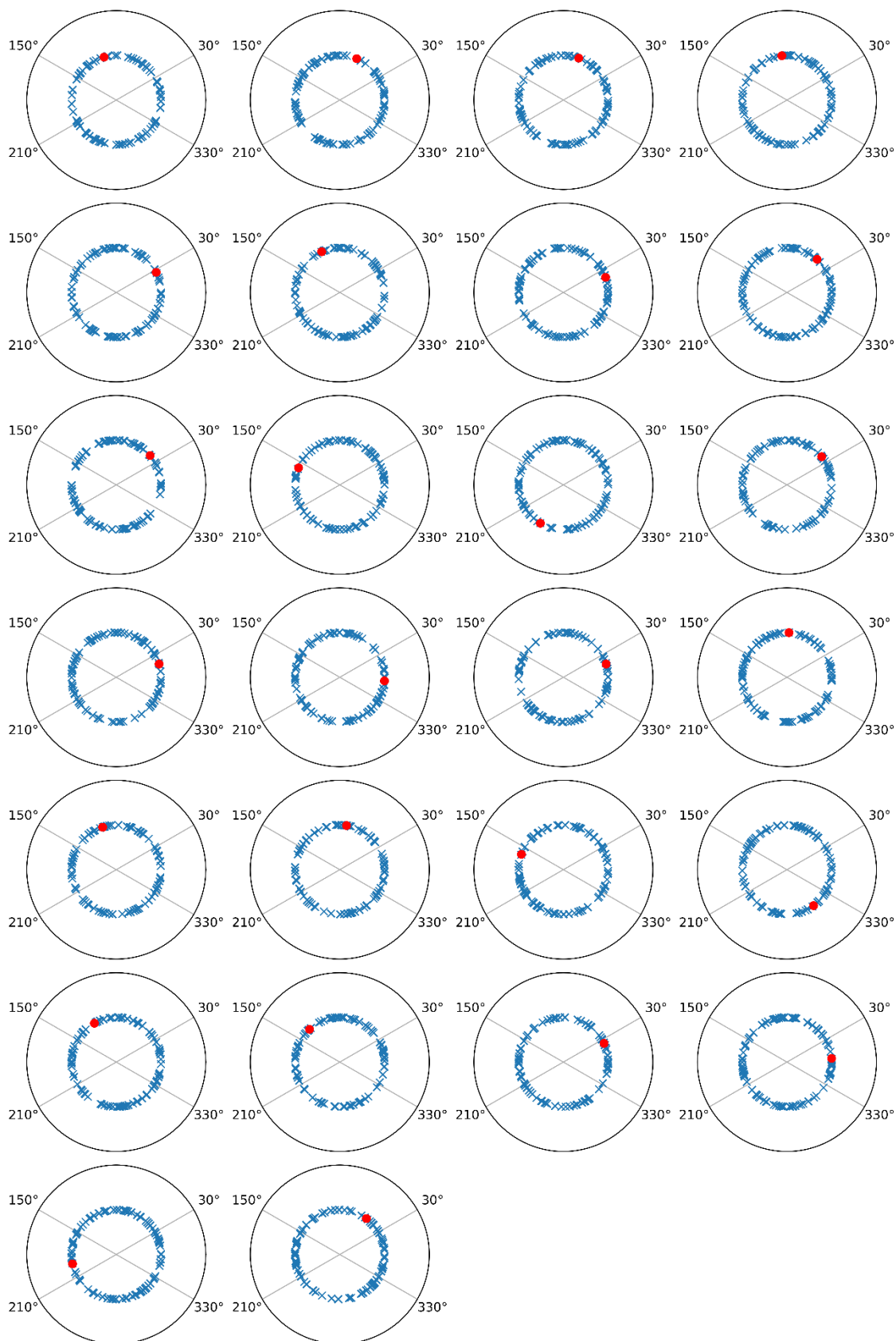
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición CC pacientes EM en alfa bajo.



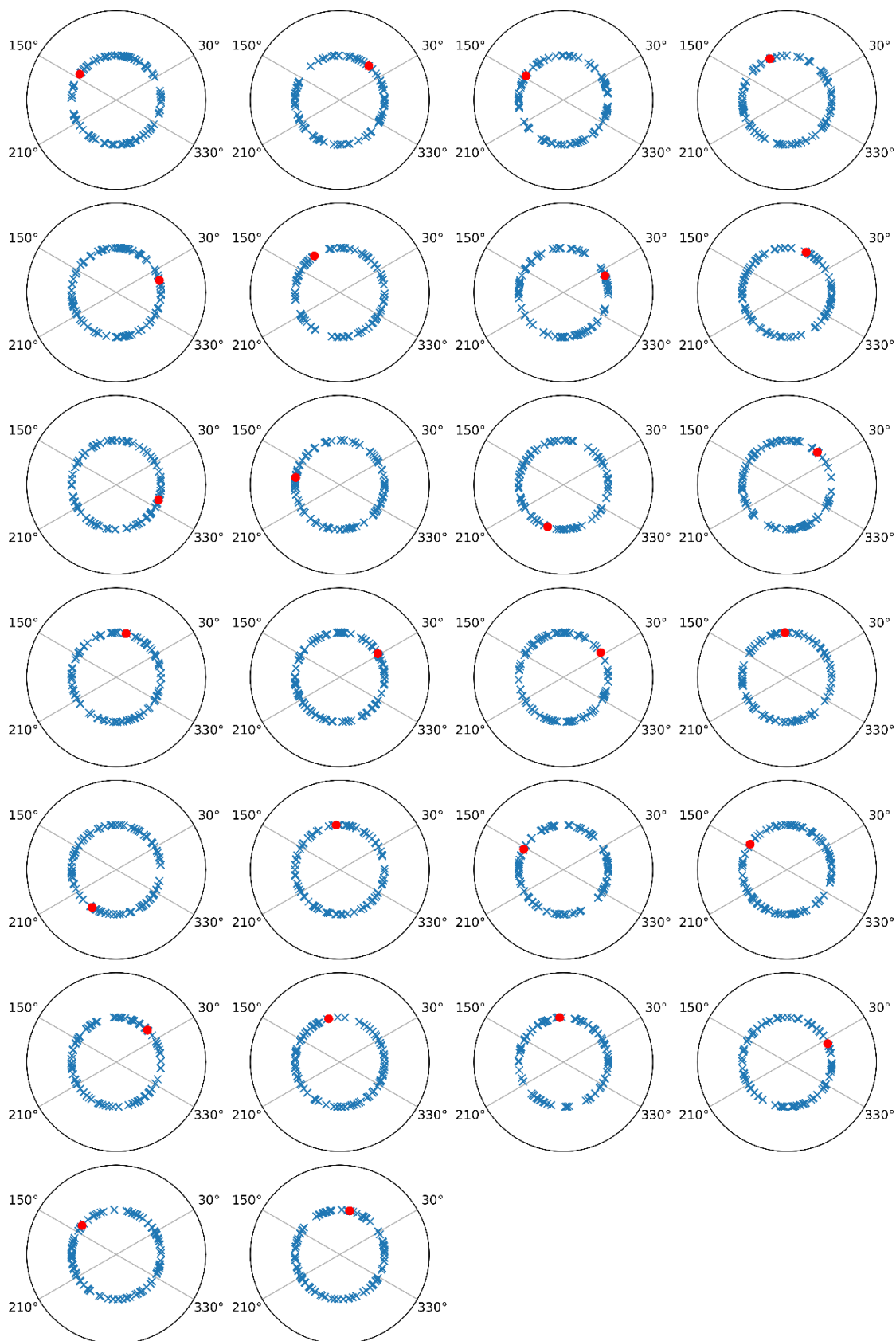
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición SC pacientes EM en alfa bajo.



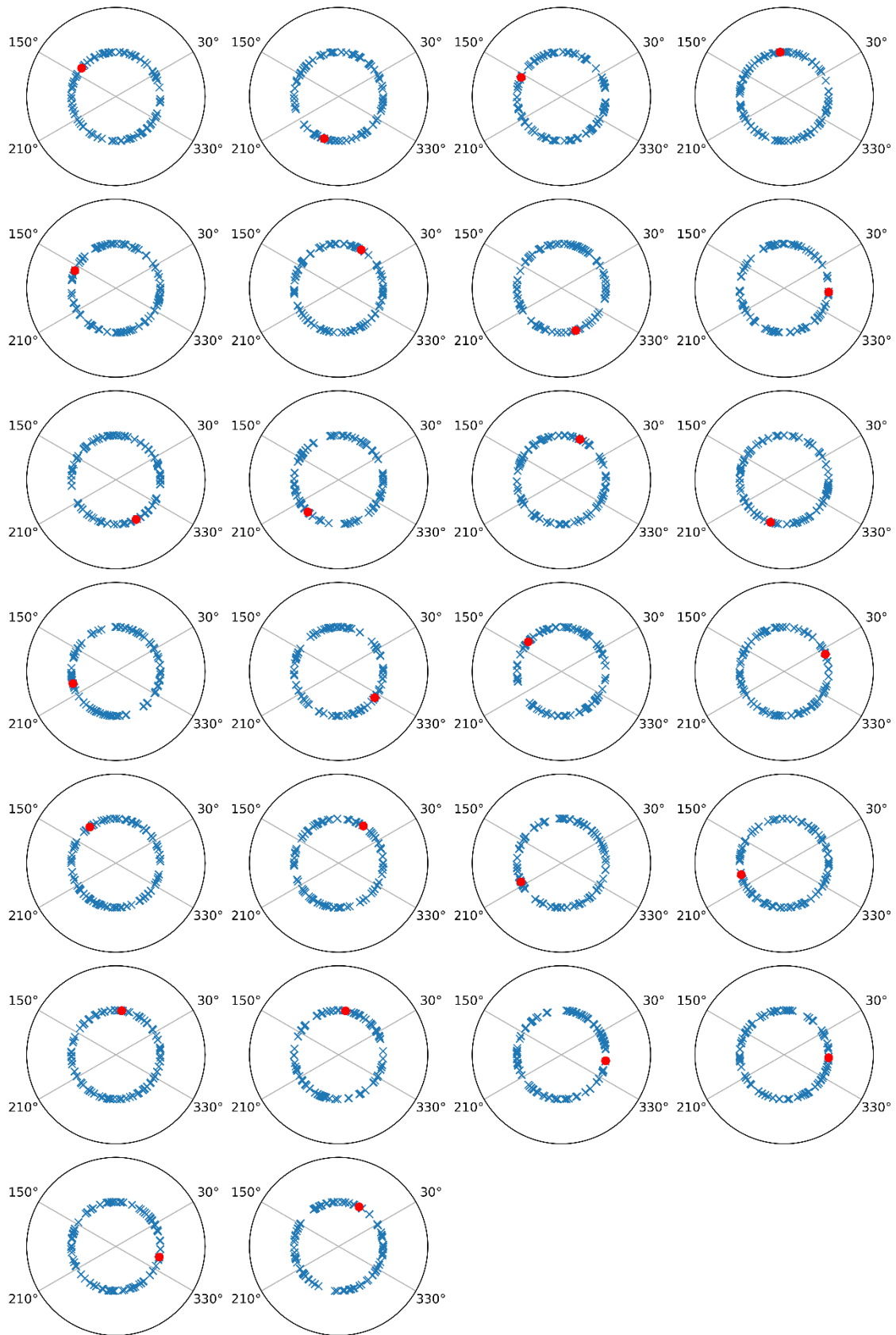
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC pacientes EM en alfa bajo.



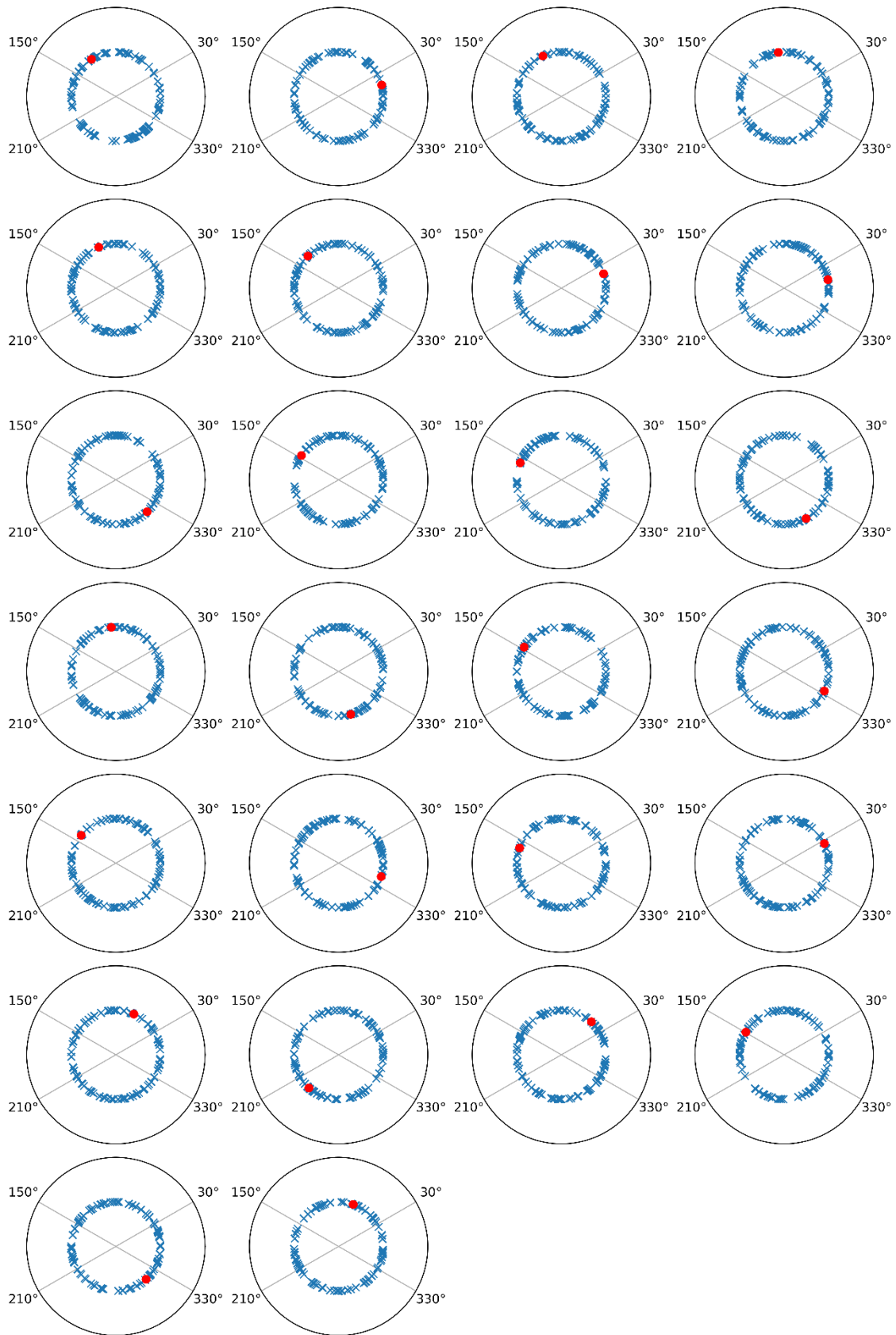
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición SC pacientes EM en alfa bajo.



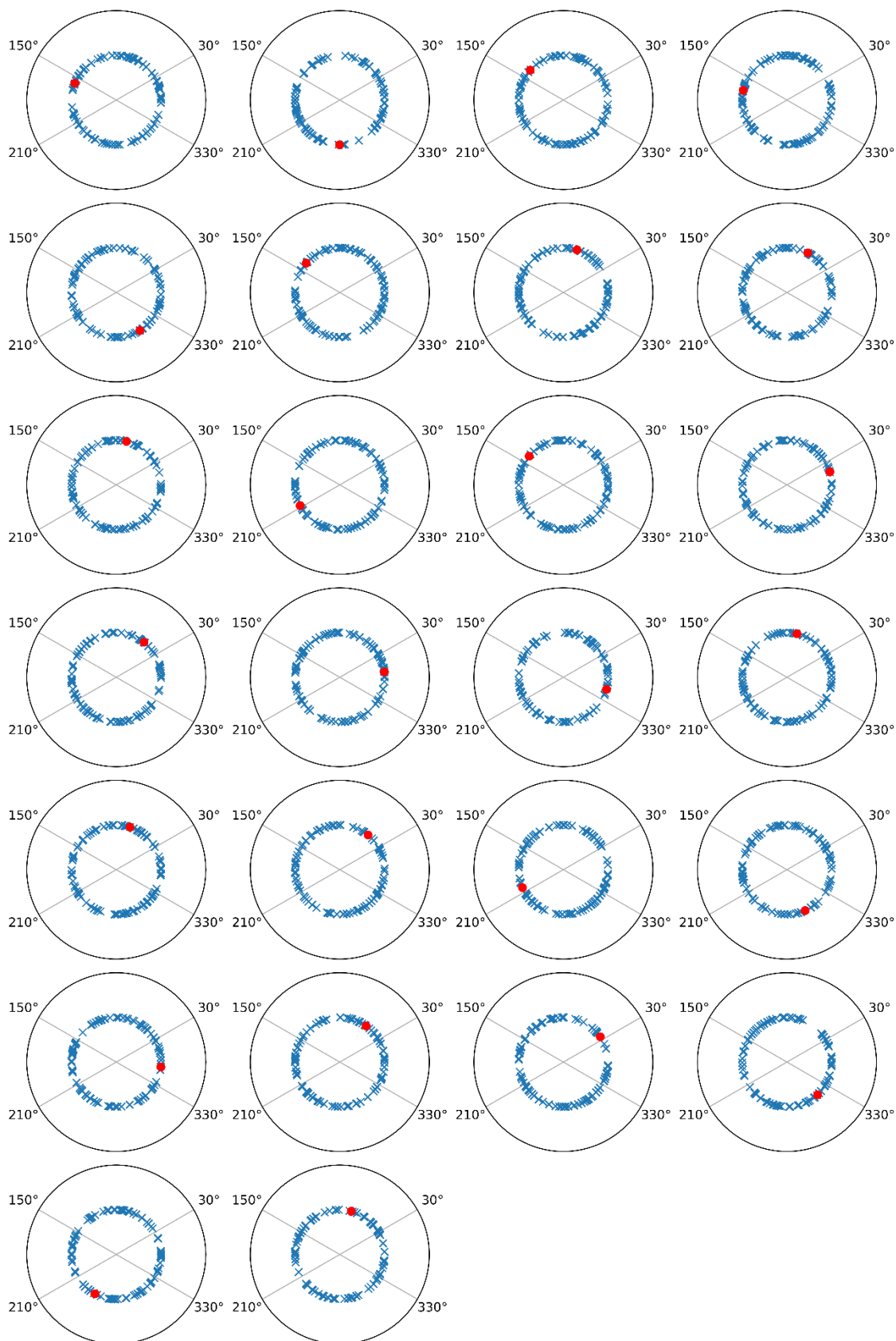
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición CC pacientes EM en alfa alto.



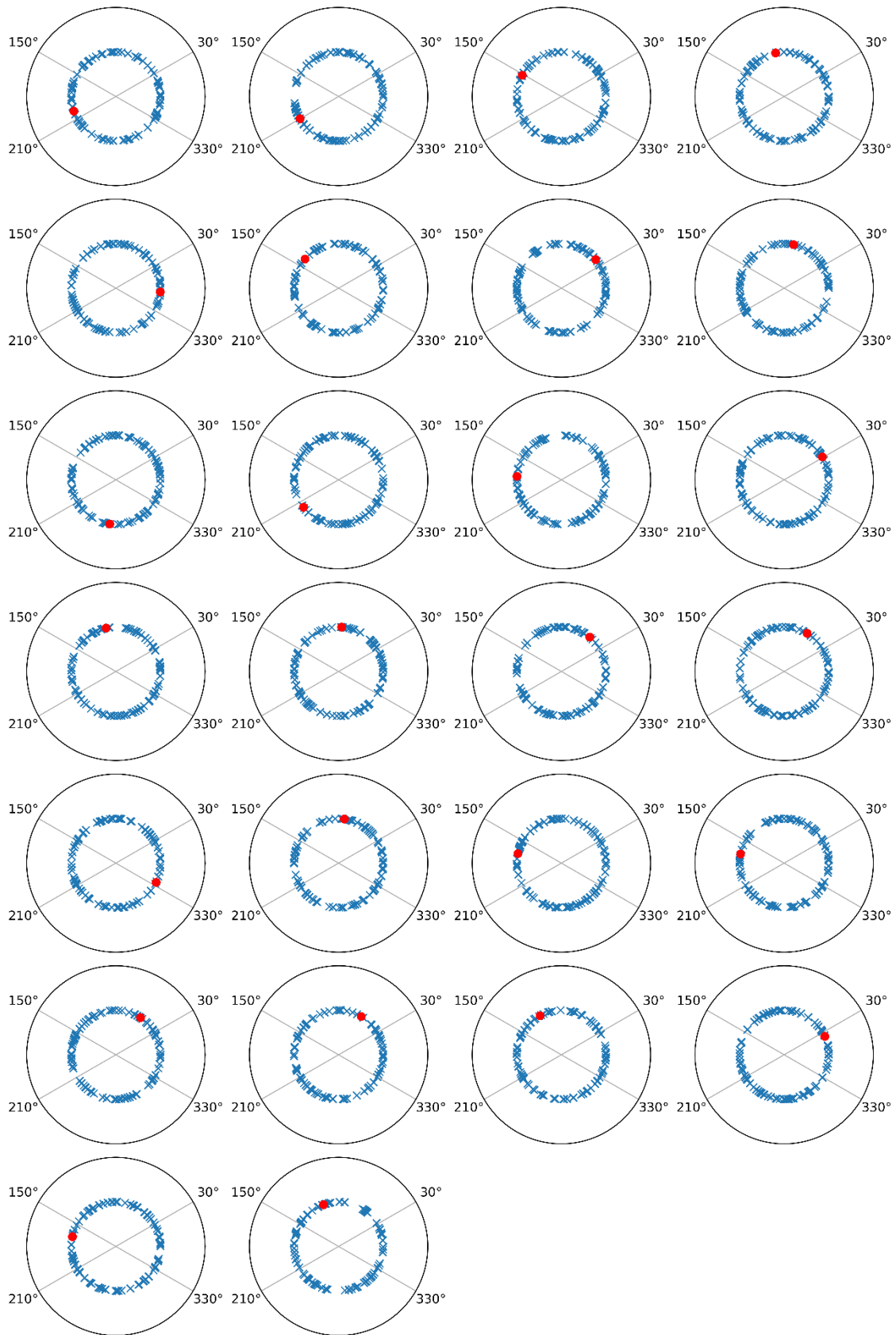
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición SC pacientes EM en alfa alto.



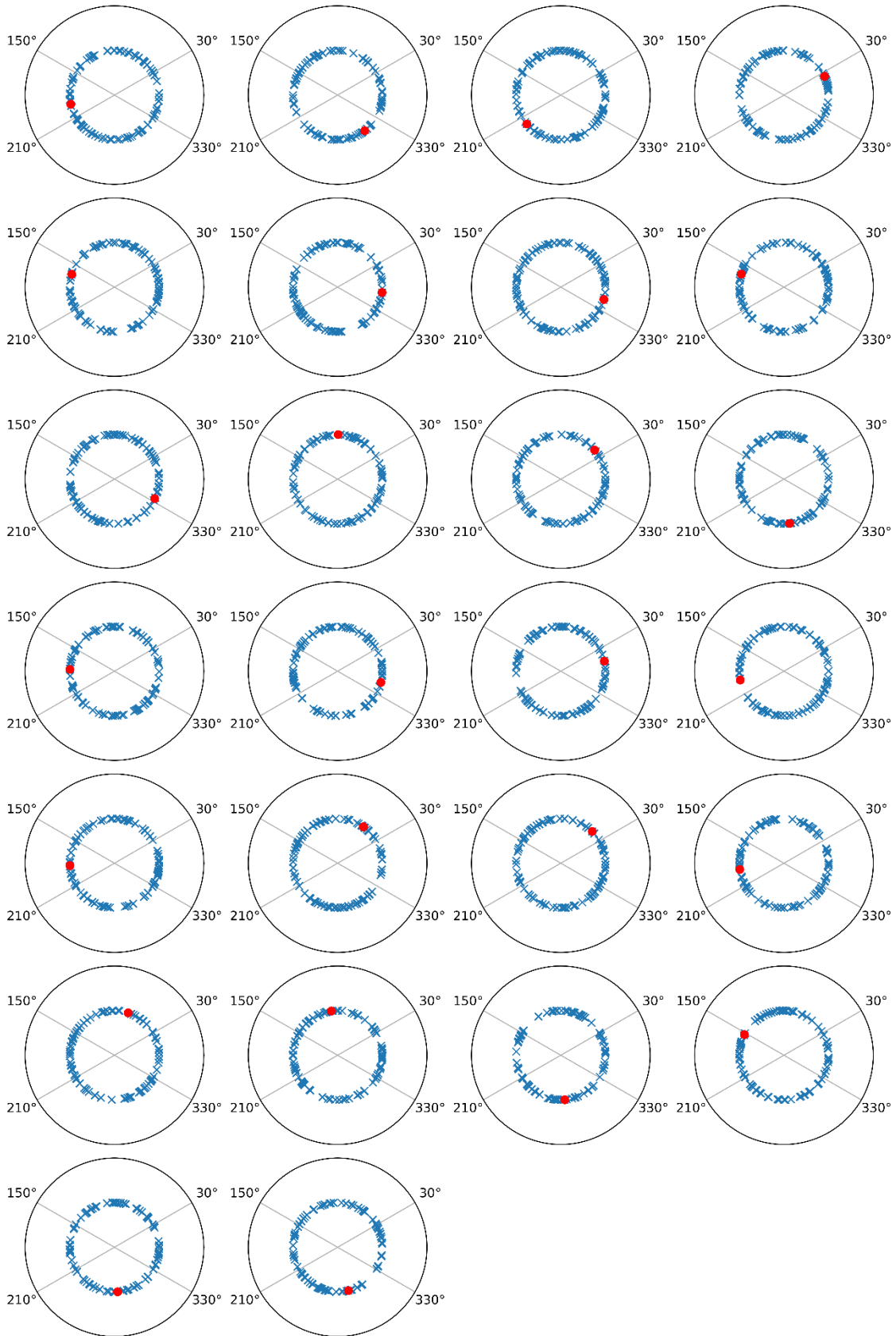
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC pacientes EM en alfa alto.



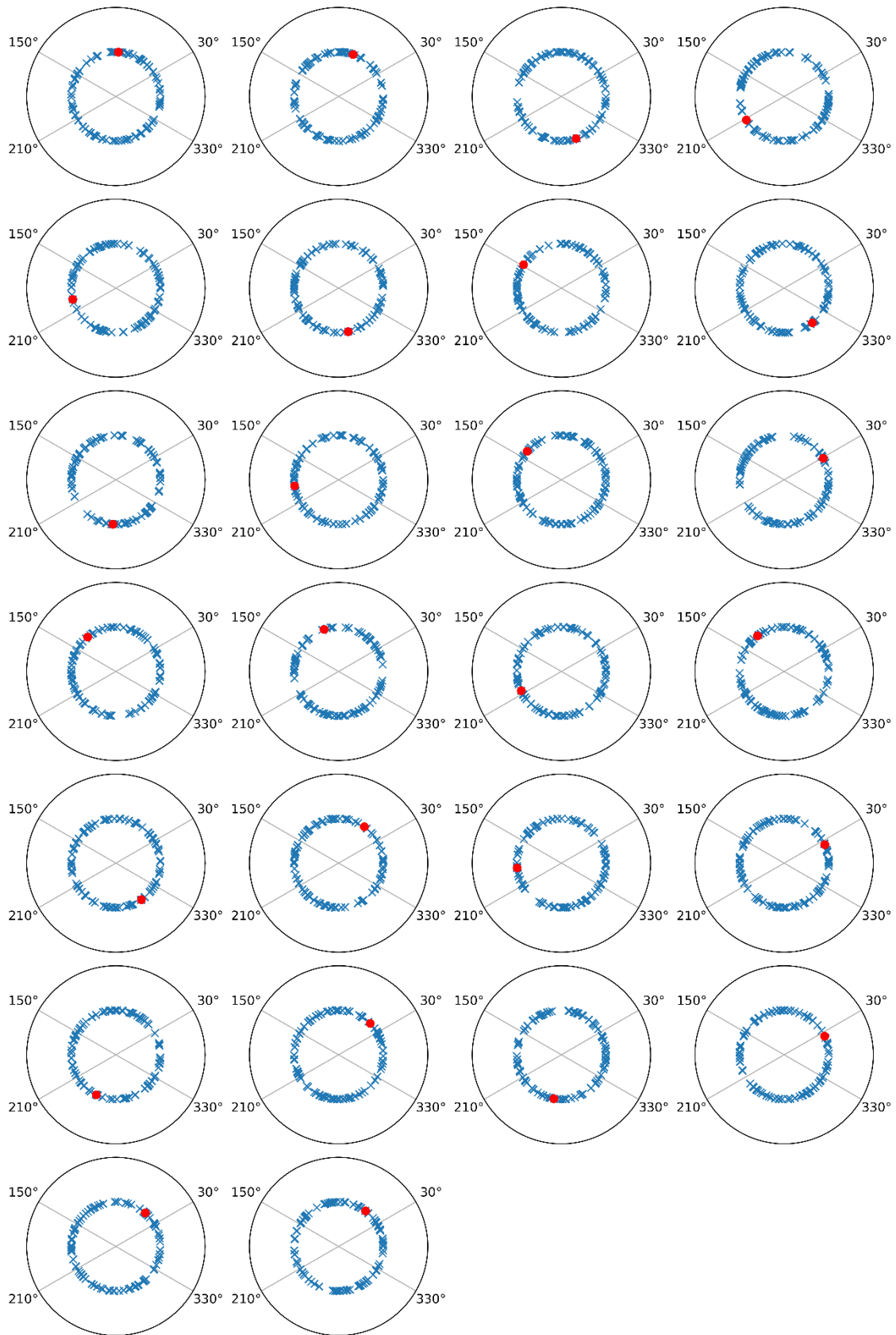
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC pacientes EM en alfa alto.



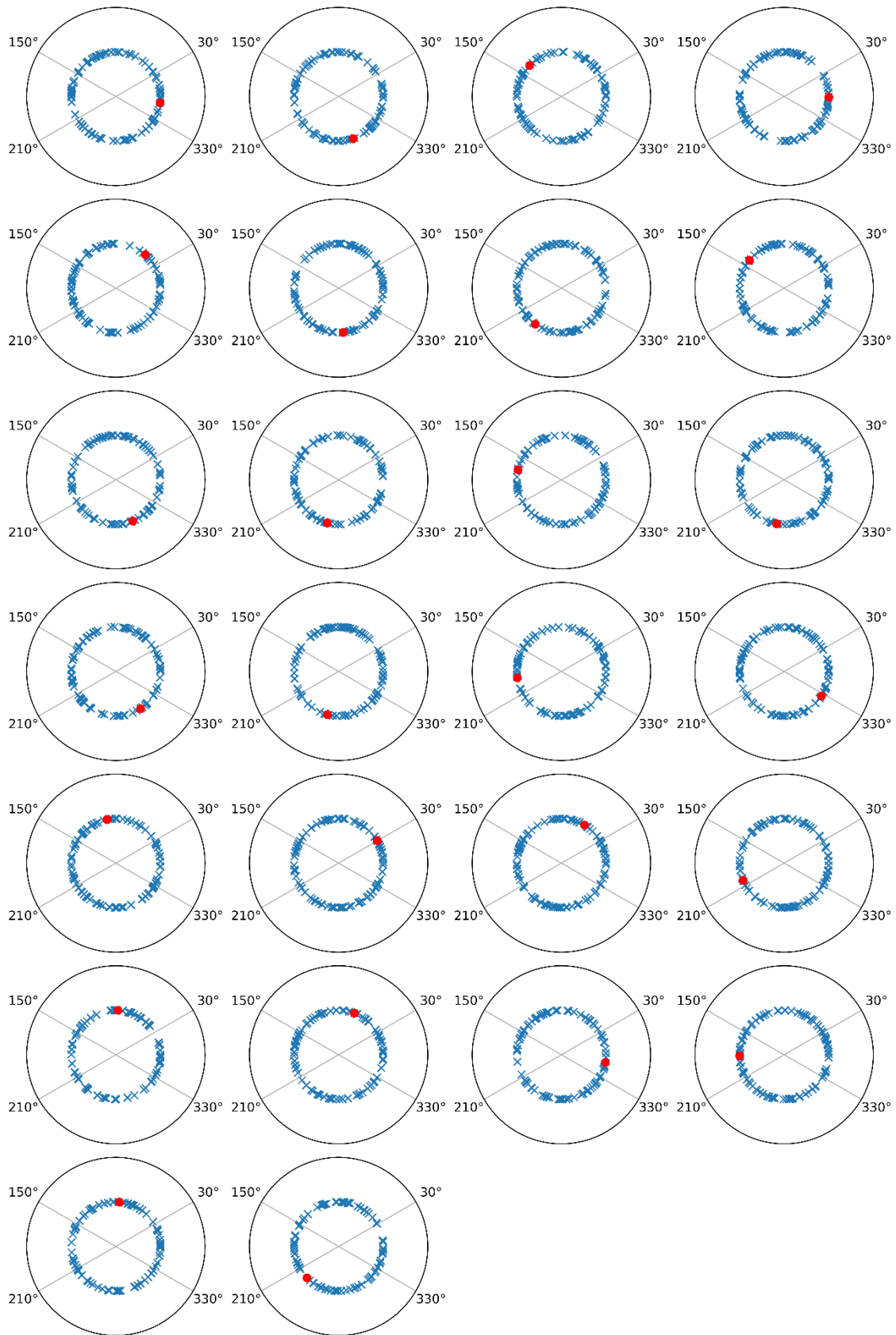
Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición CC pacientes EM en gamma.



Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de expectativa de la condición SC pacientes EM en gamma.



Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición CC pacientes EM en gamma.



Fases de la actividad evocada (rojo) e inducida (azul) en el intervalo de respuesta de la condición SC pacientes EM en gamma.

