Mayo-Junio
Volumen 16, Año 2015 Número 3

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2015; 16(3): 1-12

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Contribución Original

Macías-Islas Miguel Ángel,[1]
Aguayo-Arelis Adriana,[1,2]
Rábago Barajas Brenda Viridiana,[1,2]
Velázquez Quintana Merced,[3]
Martínez-Tapia María Elena,[3]
Arango-Lasprilla Juan Carlos [4]

[1] *Departamento de Neurociencias, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.*
[2] *Licenciatura en Psicología, Instituto Vocacional Enrique Díaz de León. Guadalajara, México.*
[3] *Unidad de Investigación en Salud. Chihuahua, México.*
[4] *Universidad de Deusto, Bilbao España.*

Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple del occidente de México

Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis from Western Mexico

Resumen

Introducción: El deterioro cognitivo (DC) impacta la calidad de vida de las personas con esclerosis múltiple (EM).

Objetivo: Definir el patrón del DC en pacientes con EM y compararlo con población sin EM de la región centro-occidental de México, utilizando la Batería Neuropsicológica de Screening en Esclerosis Múltiple.

Métodos: Estudio observacional retrolectivo, realizado entre personas con edad, sexo y escolaridad similares.

Resultados: Participaron 177 personas en cada grupo. Se encontró que el 64% de los enfermos cursan con DC, 25% en grado leve y 39% severo. Los pacientes con EM presentaron un riesgo 18.8 veces mayor de padecer algún tipo de DC, en comparación con el grupo control (RR=18.8, IC 8.5-41.6). El mejor pronóstico de la función cognitiva se relaciona con el sexo femenino, edad <32 años, escolaridad >13 años, EDSS <6.5, forma clínica con recurrencias, evolución de la enfermedad <5 años y ausencia de depresión.

Conclusiones: En el occidente de México existe un alto índice de DC relacionado a la EM. La mayor afectación sucede en la memoria verbal, atención y velocidad en el procesamiento de la información.

Palabras clave.

Esclerosis múltiple, Cognición, Demencia, Memoria,

Abstract

Introduction: Cognitive impairment (CI) impacts the quality of life of people with multiple sclerosis (MS).

Objective: To define the pattern of CI in patients with MS and to compare it with a healthy population from the western-central area of Mexico, using the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests.

Methods: An observational retrolective study carried out with people of similar age, sex, and education level.

Results: One hundred seventy-seven people participated in each group. It was found that 64% of the patients presented with CI, 25% of those with minor grade cognitive impairment and 39% of those with severe grade cognitive impairment. The patients with MS were 18.8 times more likely to suffer from CI, in comparison with the control group (RR= 18.8, IC 8.5-41.6). The best predictor of cognitive function was the female gender, age < 32 years, education > 13 years, EDSS < 6.5, clinical form with recurrence, evolution of the illness < 5 years and the absence of depression.

Conclusions: In the group of patients studied, there exists a high index of CI related to MS. The most significant clinical presentation occurred in verbal memory, attention span and information processing speed.

Keywords

Multiple Sclerosis, Cognition, Dementia, Memory

Correspondencia:
Mtra. Adriana Aguayo Arelis
Profesor Tiempo Completo, Instituto Vocacional Enrique Díaz de León.
Coordinadora del Departamento de Investigación, Universidad Enrique Díaz de León.
Profesor Departamento de Neurociencias, Universidad de Guadalajara, CUCS.
Coordinación del Departamento de Neuropsicología de la Fundación Mexicana para la Esclerosis Múltiple.
Teléfono: + 52 33 12297051
Enrique Díaz de León Sur Numero 404. Guadalajara, Jal. México, CP 44160
Correo electrónico: aaguayo25@gmail.com

Introducción

El deterioro cognitivo (DC) es una causa frecuente de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM). Su alta prevalencia entre los enfermos, estimada entre 46 y 65%, contribuye a empeorar la calidad de vida, pues afecta su capacidad de realizar actividades cotidianas, la interacción social, función sexual y empleo. [1, 2, 3]

A pesar del impacto, del DC apenas es considerado en el diseño de los principales instrumentos para medir la capacidad funcional en la EM, como la Escala Expandida de Estado de Discapacidad (EDSS). Además, la historia clínica neurológica y las pruebas de tamizaje como el Examen mínimo del estado mental (Mini Mental State Examination) resultan insensibles para su detección.

Otros factores que contribuyen al poco estudio del DC en EM son la mayor notoriedad de los síntomas motores, visuales y de coordinación, así como la limitada disponibilidad de pruebas neuropsicológicas específicas o adaptadas para este grupo de pacientes. [4, 5]

Por otra parte, la demostración de daño axonal y neurodegeneración en la EM,[6] así como la evidencia de atrofia cerebral y los llamados "agujeros negros" en la Imagen de Resonancia Magnética (IRM) obligan a replantear la relevancia del DC en cualquier etapa de la enfermedad,[7] y despiertan interés para que este parámetro sea considerado un punto primario de evaluación en los ensayos clínicos.

Uno de los instrumentos más utilizados para evaluar el DC en EM es la Batería Neuropsicológica de Selección para EM (BNS-EM), la cual explora diversos dominios cognitivos que pueden verse afectados, como el daño a la memoria, atención, función viso-espacial, fluencia verbal y velocidad de procesamiento de información. [8]

En México existen publicaciones sobre el perfil clínico y epidemiológico de la EM, [9] pero no hay estudios sistematizados sobre el perfil neuropsicológico y el DC, esto a pesar de que la EM se ha convertido en uno de los principales motivos de consulta en los hospitales de concentración de tercer nivel de atención del país.

El presente estudio busca definir el patrón de deterioro cognitivo en pacientes de la región centro-occidental de México, utilizando para ello la BNS-EM.

Métodos

El estudio se realizó a lo largo de dos años en dos centros de referencia para la atención de pacientes con EM, ambos ubicados en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México, utilizando un protocolo aprobado por la Universidad de Guadalajara.

Los centros fueron la Fundación Mexicana para la EM, una institución privada sin fines de lucro y la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estas instituciones reciben pacientes de los estados del centro occidente de México.

Se utilizó un diseño observacional retrolectivo. Se incluyeron a 177 pacientes con EM como grupo de riesgo (GEM) y 177 personas sin ese diagnóstico (GC). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

El grupo de casos (GEM) eran personas de nacionalidad y residencia mexicana, mayores de 16 años de edad y con diagnóstico de EM acorde a los criterios de McDonald revisados en 2005, confirmados por un médico neurólogo con experiencia en esta patología.

El grupo control (GC) estuvo integrado por personas con edad, sexo y escolaridad similares a los casos. Su origen fue la misma familia de los enfermos, estudiantes universitarios y la población abierta de Guadalajara, Jalisco.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron el déficit visual o auditivo severo. En el GC, también se excluyeron el abuso de sustancias tóxicas y la presencia de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

La hipótesis propuesta fue que las personas con EM tenían menor rendimiento cognitivo que las personas con las mismas características de sexo, edad y escolaridad.

Mediante un cuestionario, se obtuvieron las variables sociales y demográficas; también se aplicó la BNS-EM adaptada por Rao, en la versión en español validada por Cáceres y colaboradores.[10] Todas las pruebas se realizaron bajo condiciones ambientales similares y por neuropsicólogos entrenados.

La BNS-EM, integrada por cinco pruebas, mide el funcionamiento de la memoria verbal, memoria visual, atención sostenida y de concentración, velocidad de procesamiento de la información y fluidez verbal. Tiene valores de sensibilidad del 71% y especificidad del 94%. Con esta batería, que se realiza en 25 a 35 minutos, puede conocerse el estado cognitivo de las personas con esclerosis múltiple.

La Prueba Selectiva de Memoria (PSM), consiste en una lista de 12 palabras que el sujeto trata de repetir en 6 intentos consecutivos. Esta prueba obtiene puntuaciones de memoria verbal y permite diferenciar entre memoria de almacenamiento, memoria de recuperación y memoria diferida.

La Prueba 7/24 del Recuerdo espacial mide el aprendizaje viso-espacial y la memoria diferida. La Prueba Auditiva Medida de Sumas Seriadas (PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test), combina la evaluación de dos componentes cognitivos, la memoria de trabajo y la velocidad del procesamiento de la información auditiva, así como la habilidad de cálculo matemático. [11]

Finalmente, la Prueba de Fluidez verbal utiliza la tarea de la lista de palabras(Word-List) y la Prueba Dígito Símbolo evalúa atención y concentración. En esta última, a diferencia de la prueba original, Rao realizó una adaptación para que sea aplicada en forma oral y de esta manera, evitar que la motricidad fina sea un factor confundidor.

A diferencia de otras pruebas, la batería de Rao no tiene puntos de corte para establecer la presencia y tipo de DC. Así, en la validación al idioma español de ese instrumento, se consideró DC cuando el sujeto presentaba 2 ó más pruebas por debajo del percentilo 5.

En este estudio, consideramos cognición normal cuando hubo 0 a 2 pruebas por debajo de una desviación estándar; DC leve con 3 a 5 pruebas y DC severo con 6 ó más.

El análisis de los datos se realizó con el paquete SPSS para Windows versión 17.0. La estadística descriptiva analizó las variables edad, sexo, escolaridad y la puntuación individual de cada prueba para ambos grupos.

Luego el GEM se analizó de acuerdo al grado de discapacidad y al tipo clínico de la enfermedad, considerando los criterios de Lublin emitidos en 1996; también se analizó en función del tiempo de evolución de la EM.

El principal factor de confusión fue la depresión, por lo cual se controló esta variable aplicando el Inventario de Beck y estableciendo en el análisis su relación con el DC.

Se utilizó la prueba paramétrica T de student para comparar el funcionamiento cognitivo en función de sexo, edad, escolaridad, discapacidad, forma clínica, tiempo de evolución y presencia de depresión. En todo el análisis se consideró que el valor de $p<0.05$ era significativo.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 354 personas, 177 en cada uno de los grupos. Todos eran mestizos. En ambos grupos la distribución por género fue similar, con 72.3% (n=128) mujeres y 27.7% (n=49) hombres (p<0.001).

En el GEM, el rango de edad fue de 16 a 68 años, con una media de 34.5 ± 10.8 años. En el GC, la edad fluctuó entre 15 y 65 años, con una media de 34.3 ± 10.5 años (p=0.83). En cuanto a la escolaridad, el rango varió de 0 a 26 años de estudio, con un promedio de 13.2 ± 3.8 años en GEM y 13.4 ± 4.2 en GC (p=0.80).

En el grupo de personas enfermas, el EDSS fluctuaba entre 0 y 8.5 (3.1 ± 1.8), con una evolución de 1 a 33 años (5.2 ± 4.1). Las formas clínicas encontradas fueron: 82% (n=144) con enfermedad remitente recurrente, 15% (n=27) se encontraban en fase secundaria progresiva y 3% (n=6) con enfermedad primaria progresiva.

En conjunto, los sujetos del GEM tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en todos los componentes de la BNS-EM (p<0.05, *Tabla 1*).

De acuerdo a las definiciones establecidas para determinar el DC, se encontró diferencia entre ambos grupos (p=0.001). En promedio, los pacientes del GEM tuvieron 4 pruebas por debajo de la desviación estándar, mientras que en el GC no tenían ninguna.

Después de establecer los grados de DC, encontramos que en el grupo GEM el 36% (n=64) presentó cognición normal, el 25% (n=44) DC leve y un 39% (n=69) DC grave. Mientras tanto, en el grupo control el 97% (n=171) presentó cognición normal, 2% (n=4) DC leve y un 1% (n=2) DC grave. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p=0.001).

En general, los pacientes con EM presentaron un riesgo 18.8 veces mayor de padecer algún tipo de DC, en comparación con el grupo control (RR=18.8, IC 8.5 – 41.6).

Al realizar un análisis de riesgo por cada una de las pruebas, se pudo observar que el grupo de GEM presentó mayor riesgo de tener resultados anormales en todas las evaluaciones, en comparación con el GC. Destaca que en las pruebas de Fluidez verbal y PDS hubo mayor riesgo de resultado anormal *(Tabla 2)*.

Sub prueba	Esclerosis Múltiple (n=177) Media	ds	Grupo Control (n=177) Media	ds	p
Prueba selectiva de memoria					
Memoria Largo Plazo Almacenamiento	35.9	16.8	50.6	7.4	<0.001
Memoria Largo Plazo Recuperación	24.2	16.1	44.0	9.8	<0.001
Memoria Diferida	6.5	3.1	9.9	1.5	<0.001
Prueba 7/24 de Recuerdo Espacial					
Respuestas correctas (ensayo 1-5)	24.8	9.0	30.5	3.7	<0.001
Memoria inmediata	3.3	2.0	6.2	0.8	<0.001
Memoria Diferida	4.3	2.2	6.3	1.3	<0.001
Fluidez Verbal	32.4	11.3	47.2	6.8	<0.001
PASAT					
Versión 3 segundos	32.1	18.9	47.0	7.5	<0.001
Versión 2 segundos	24.2	16.4	39.4	8.3	<0.001
Prueba Digito Símbolo	33.4	16.2	52.6	7.8	<0.001

Tabla 1. Perfil cognitivo de ambos grupos

En relación al género, las mujeres obtuvieron mejores resultados en los ítems de almacenamiento (p=0.001), recuperación (p=0.001) y memoria diferida (p=0.001) de la PSM; Fluidez verbal (p=0.005), PASAT de 3 y 2 segundos (p=0.001 en ambas).

De acuerdo a la edad, el punto de corte para el rendimiento en la BNS-EM fue a los 32 años. Las personas menores de esa edad, mostraron un mejor rendimiento cognitivo en relación al número de pruebas por debajo de una desviación estándar *(Figura 1)*, así como diferencias estadísticamente significativas en la PSM de almacenamiento (p=0.001), recuperación (p=0.001) y memoria diferida (p=0.001). También en la Prueba 7/24 de respuestas correctas (p=0.010), PASAT de 3 segundos (p=0.002), PASAT de 2 segundos (p=0.042), y PDS (p=0.008).

Por escolaridad, los sujetos con más de 13 años de estudio tuvieron mejor rendimiento en todas las pruebas de la BNS-EM (p<0.005).

Respecto a la discapacidad, las personas con EDSS ≤ 6.5 tuvieron mejor puntuación en todas las pruebas (p<0.005).

En cuanto a las formas clínicas de la EM, los sujetos con formas progresivas tuvieron menor puntuación que los de forma recurrente en la Prueba 7/24 en sus ítems de respuestas correctas (p=0.001), recuerdo inmediato (p=0.043) y memoria diferida (p=0.001); en el PASAT de 3 segundos (p=0.018) y de 2 segundos (p=0.017) y en la PDS (p=0.001).

De acuerdo al tiempo de evolución de la EM, los enfermos con menos de cinco años de evolución tuvieron mejores puntuaciones en PSM de almacenamiento (p=0.009) y PDS (p=0.037).

Finalmente, los pacientes sin depresión (Beck ≤13) tuvieron mejor puntuación en PSM de almacenamiento (p=0.049) y memoria diferida (p=0.047); en Prueba 7/24 respuestas correctas (p=0.003) y recuerdo inmediato (p=0.017), en Fluidez verbal (p=0.010), PASAT de 3 segundos (p=0.001), PASAT de 2 segundos (p=0.001) y PDS (p=0.001).

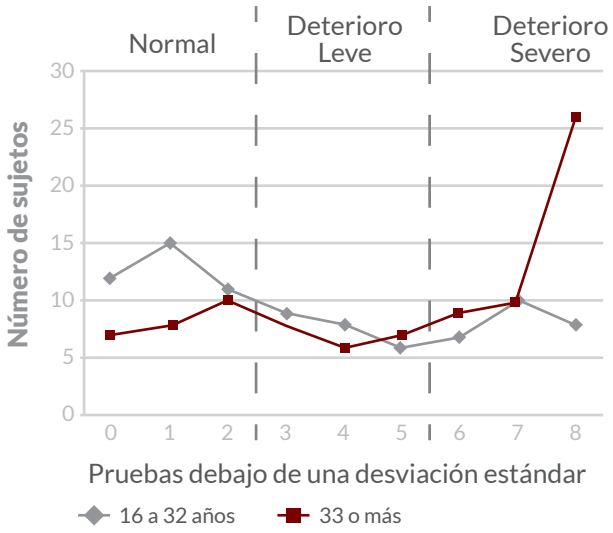

Figura 1. Daño Cognitivo por grupos de edad.

Sub prueba	Riesgo Relativo	IC 95%	Valor p
Prueba selectiva de memoria			
Memoria Largo Plazo Almacenamiento	16.1	7.2-35.9	<0.0001
Memoria Largo Plazo Recuperación	17.8	8.0-39.5	<0.0001
Memoria Diferida	8.3	4.7 – 14.6	<0.0001
Prueba 7/24 de Recuerdo Espacial			
Respuestas correctas (ensayo 1-5)	3.8	2.4-5.9	<0.0001
Fluidez Verbal	41.5	10.3 – 166.1	<0.0001
PASAT			
Versión 3 segundos	4.2	2.7 – 6.4	<0.0001
Versión 2 segundos	7.6	4.3 – 13.4	<0.0001
Prueba Dígito Símbolo	31.6	10.2 – 98.0	<0.0001

Tabla 2. Riesgo Cognitivo de pacientes con EM

Discusión

Este estudio constituye el primer reporte sobre el DC en sujetos mexicanos con EM y además sirve de base para elaborar un perfil de esta afección.

Los resultados destacan que al comparar a las personas con EM contra controles sanos con características similares en cuanto a edad, sexo y escolaridad, el DC está presente de alguna forma en 64% de los enfermos y además, más de la mitad de los pacientes muestran un DC avanzado.

Esta cifra es relevante, porque a nivel global se estima una prevalencia para el DC en EM entre 45 y 65%. [12, 13] En este estudio se utilizó un instrumento de medición estandarizado, no consideramos que existiera ningún sesgo en la selección de la muestra y se encontró que los pacientes con EM tienen un riesgo 18 veces mayor de padecer DC en comparación con sujetos normales, por lo cual podemos concluir que en la zona occidental de México existe una alta frecuencia de DC relacionado a la EM.

También se mostró el perfil del DC en la población de pacientes estudiada: el mejor pronóstico de la función cognitiva se relaciona con el sexo femenino, la edad menor de 32 años, la escolaridad mayor de 13 años, el EDSS menor de 6.5, la forma clínica con recurrencias, la evolución de la enfermedad menor de 5 años y la ausencia de depresión.

Es probable que la expresión fenotípica de la enfermedad, incluido el daño cognitivo, tenga alguna relación con la carga genética y la localización geográfica. Por ello se consideró que la delimitación del área de influencia de nuestro estudio evita esas posibles fuentes de sesgo. También se manejó la influencia de otras variables como la edad, escolaridad y género, mismas que han demostrado ser influyentes en el rendimiento cognitivo en población hispana. [14]

México es un lugar con baja prevalencia de la enfermedad. Trabajos previos documentaronque en el norte del país existen 13 a 22 casos por 100,000 habitantes.[15] Sin embargo, aunque no existen estudios epidemiológicos para el resto de México, la EM constituye una de las principales causas de atención en todos los hospitales de tercer nivel del Sistema Nacional de Salud de México. Nuestro estudio confirma que la función cognitiva debe formar parte de la atención integral de estos enfermos.

La posibilidad de que el género sea un factor relacionado al DC ha sido poco estudiada. Se encontró que los hombres tuvieron rendimientos inferiores en todas las puntuaciones de la batería, con diferencias estadísticamente significativas en los procesos de memoria verbal, fluidez verbal y velocidad en el procesamiento de la información. Estos resultados coinciden con otros trabajos publicados. [16]

Los resultados mostraron que aquellos pacientes que cursan con etapas progresivas de la enfermedad, tienen mayor afectación en la memoria visual, velocidad de procesamiento de la información y atención, pero la memoria verbal y el funcionamiento ejecutivo no están afectados de forma significativa. Además, las alteraciones tienden a presentarse con mayor severidad que en las formas recurrentes. Todo ello confirma el patrón de afección descrito por diferentes autores. [17, 18, 19]

En cuanto a la relación del DC con la discapacidad, es importante destacar que las pruebas de la BNS-EM están basadas en procesos visuales y de ejecución, por ello es factible que las bajas puntuaciones obtenidas en los pacientes con EDSS elevado, realmente estén relacionadas a la función motora que refleja esta escala.[20] Aunque una serie de estudios longitudinales han analizado la relación del EDSS con el DC, encontrando que aquellos pacientes que desde un principio presentaron alteraciones cognitivas en memoria verbal y velocidad de procesamiento de la información, tendían a aumentar su puntuación en el EDSS. Por otra parte, estudios muestran que la evolución del daño cognitivo puede presentarse en ausencia de evolución de la discapacidad física o con niveles de EDSS mínimos. Este tipo de casos representan un desafío en la labor clínica debido a que los síntomas

cognitivos suelen ser en un inicio poco evidentes, aumentando de forma silenciosa, pasando desapercibidos generalmente hasta el momento en el cual el nivel de deterioro ya es considerable, y ha impactado de manera importante en el rendimiento familiar, laboral, escolar, socio afectivo y con ello en la calidad de vida. [21, 22, 23, 24, 25]

En relación a la asociación entre el DC y la depresión en EM, nuestro estudio confirma que en población mexicana con la enfermedad, el rendimiento de la memoria verbal, de almacenamiento, diferida y visual, así como el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento de la información se ven afectados. Estos datos son similares a los publicados en trabajos previos.[26] Sin embargo, el diseño del estudio no permite distinguir si existe una relación de causa o efecto con esta comorbilidad.

En definitiva hasta hace algunos años se decía que la mayoría de los pacientes no presentaban DC en los primeros 3 a 4 años de evolución de la enfermedad y que sólo el 20% lo presentaría en los 3 primeros años después del diagnóstico. Actualmente los estudios muestran un 80% de sujetos con DC desde el síndrome clínico aislado (CIS) con afectaciones en atención, memoria, funcionamiento ejecutivo y velocidad de procesamiento de la información, lo que es muy similar a lo esperado en pacientes con diagnóstico de EM en general y a los resultados de nuestro estudio.[27, 28] La evidencia del DC en etapas tempranas de la enfermedad, en pacientes con niveles de discapacidad mínima e incluso en el síndrome clínico aislado respalda la idea de incluir los síntomas cognitivos como un criterio más en el diagnóstico oportuno de EM.

La evaluación cognitiva puede ser un elemento viable y válido complementario para la elaboración de diagnósticos tempranos, si bien el valor predictivo del DC para EM es aún incierto, el subestimar la relevancia de los síntomas cognitivos y del seguimiento de los mismos a través de evaluaciones continúas es una limitante en el tratamiento oportuno y eficaz; la evaluación del funcionamiento cognitivo llevada a cabo en la práctica clínica cotidiana con mediciones sensibles y específicas, realizadas por personal calificado en el momento del diagnóstico y durante la evolución del padecimiento, puede apoyar en la toma de decisiones oportunas de tratamiento y en la posible modificación del curso de la enfermedad. [29]

Conclusiones

El presente trabajo permite afirmar que la zona occidental de México muestra un alto índice de DC relacionado a la EM. La mayor afectación sucede en la memoria verbal, atención y velocidad en el procesamiento de la información, funciones relacionadas al daño subcortical. La forma clínica es la principal variable relacionada al DC, mientras que la presencia de discapacidad puede constituir un factor de confusión. La asociación con la depresión debe ser analizada más profundamente.

Referencias

1. Rao SM, Leo GL, Ellington L. Cognitive dysfunction in MS II: Impact in employment and social functioning. Neurology 1991; 41(5): 692-696.
2. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G. Cognitive dysfunction in early - onset multiple sclerosis.A reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001; 58(10): 1602-1606
3. Shultheis MT, Garay E, Deluca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. Neurology 2001; 56(8): 1089-1094
4. Whitaker JN, McFarland HF, Rudge P. Outcome assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. MultScler 1995; 1(1): 37-47.
5. Beaty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: An evaluation of the Mini Mental State Examination. Arch Neurol 1990; 47(3): 297-301.
6. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the lesions of multiple sclerosis. N Eng J M 1998; 338: 278-285.
7. Pelletier D, Garrison K, Henry R. Measurements of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. J Neuroimage 2004; 14: 11S-19S.
8. Rao SM. Leo GJ, Bernardin L, Unversagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I: frequency, patterns and Prediction. Neurology 1991; 41: 685-691.
9. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. Esclerosis Múltiple en México: Un Estudio Multicéntrico. Rev Neurol 2003; 36(11): 1019-1022.
10. Cacéres F, Vanotti S, Rao S, Gold L. Gpo de Trabajo RECONEM. The RECONEM Study: cognitive impairment in multiple sclerosis, a national survey in Argentina. Rev NeurolArg 2002; 27: 139-208
11. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfennings L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: Normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Multiple Sclerosis 2001; 7: 263-267.
12. Cáceres F, Vanotti S, Gold L, Rao S, Reconem Work group. The Reconem Study: cognitive impairment in Multiple Sclerosis, a National survey in Argentina. Neurology 2003; 60(1): A 54. Abstract.
13. Arango-Lasprilla JC, DeLuca J, Chiaravalloti N. El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. Psicothema 2007;19(1): 1-6.
14. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Cáceres F, Garcea O, Villoslada. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. Multiple Sclerosis 2006; 12: 187-195.
15. Velázquez-Quintana M, López-Prieto, Márquez J, Rivera-Castaño M, Vargas-Myrna L. Características epidemiológicas de la esclerosis múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. Arch de Neurocien 2002; 7 (3):147-150.
16. Beatty WW, Aupperle RL. Sex differences in cognitive impairment in Multiple Sclerosis. The Clinical Neuropsychologist 2002; 16(4): 471-480.
17. Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive sclerosis. J ClinExpNeuropsychol 2005; 27: 65-77.
18. Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. MultScler 2005; 11: 191-197.
19. Huijbregts SCJ, Lalkers NF, Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive Multiple Sclerosis. Neurology 2004; 63: 335-339.
20. Santiago O, Guardia R, Arbizu T. Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. Psicothema 2006; 18(1): 84-87.
21. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. Multiple Sclerosis 2010; 16(5): 581-587
22. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. Multiple Sclerosis 2009; 15(7): 779-88.

23. Lehan T, Arango-Lasprilla JC, Macias MÁ, Aguayo A, Villaseñor T. Distress associated with patients' symptoms and depression in a sample of Mexican caregivers of individuals with MS. Rehabilitation psychology 2012; 57(4): 301-307
24. Arango-Lasprilla JC, Premuda P, Aguayo A, Francis K, Macias MA, Villaseñor T. Needs and psychosocial outcomes of caregivers of individuals with multiple sclerosis in Guadalajara, Mexico. International Journal of MS Care 2010; 12(2): 71-82.
25. Mickens M, Perrin PB, Aguayo A, Macias MA, Arango-Lasprilla JC. Comparing health-related quality of life and psychological well-being between Mexican MS caregivers and controls. Journal of Latina/o Psychology 2013; 1(4), 195.
26. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in Multipe Sclerosis. J Psychom Re 1994; 38: 193-201.
27. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler 2007; 13:124–127
28. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. Multiple Sclerosis Journal 2011; 17(2): 173-80.
29. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. Neurological Sciences 2010; 31:211-4.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2015; 16(3): 1-12

www.revmexneuroci.com