

Impacto cualitativo de fallas cognitivas sobre las actividades de la vida diaria en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico

José Luis Jiménez-López¹, Anke Paula Ingrid Kleinert-Altamirano², Dulce María Rodríguez-Galindo¹, Luis Enrique Molina-Carrión²

RESUMEN

Objetivo: conocer el impacto de las fallas cognitivas sobre actividades de la vida diaria en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico. **Material y métodos:** se incluyeron pacientes con diagnóstico elaborado en los 6 meses previos al estudio. Se les aplicó el *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica - Test Barcelona* para medir su funcionamiento cognitivo, y la *Escala de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS II)* para medir el funcionamiento diario. Mediante la prueba exacta de Fisher se buscaron asociaciones entre disminución del funcionamiento cognitivo y grado de interferencia en actividades de la vida diaria. **Resultados:** se estudiaron 17 pacientes, 10 mujeres y 7 hombres. 76% realizaba actividad tanto en casa como fuera de ella y se mantenían activos, el resto solo realizaba actividades en casa. Todos presentaron disminución en las áreas del funcionamiento cognitivo evaluadas con excepción de ciertas áreas relacionadas con el lenguaje. Solo algunas áreas relacionadas con praxias mostraron asociación estadísticamente significativa con dificultad leve para realizar bien las tareas más importantes de su trabajo. **Conclusiones:** esta muestra de pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico mostró fallas sutiles en el funcionamiento cognitivo que interfieren levemente en su desempeño laboral. La evaluación cualitativa, más que cuantitativa, del funcionamiento cognitivo en etapas tempranas de la esclerosis múltiple, permitiría identificar las áreas blanco de la rehabilitación con el fin de retrasar la retirada laboral prematura. Se requiere confirmación de estos resultados en muestras más grandes y con grupo control.

Palabras clave: cognitivo, actividades, esclerosis múltiple, vida diaria.

Qualitative impact of cognitive impairment on daily life activities of patients with recently diagnosed multiple sclerosis

ABSTRACT

Objective: to know the qualitative impact of cognitive impairment on daily life activities of patients with recently diagnosed multiple sclerosis (MS). **Material and methods:** patients with MS consecutively diagnosed in the previous six months underwent a neuropsychological test (*Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica - Test Barcelona*) to measure their cognitive function. The daily life activities were assessed using the *World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHODAS-II)*. Associations between impaired cognitive function and daily life activities affected were analyzed using the exact Fisher's test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. **Results:** 17 patients were enrolled, 10 females and 7 males. 76% were employed. All of them scored cognitive function under normal percentile of the assessed areas with the exception of some corresponding to language. Only some praxis related functions showed association of statistical significance with mild difficult to carry on well the most important tasks in job. **Conclusions:** all the patients in this sample with recently diagnosed MS showed subtle

cognitive impairment that affected mildly their performance in job. The qualitative assessment, instead of quantitative, of cognitive function in early stage of MS may allow to identify target functions to rehabilitate, with the purpose of delay early retirement of job. These preliminary results need to be confirmed with larger samples using control group.

Key words: cognitive, activities, multiple sclerosis, daily life.

La esclerosis múltiple (EM); es una enfermedad desmielinizante, degenerativa e inflamatoria del sistema nervioso central. Afecta a 1 por 1 000 habitantes en países occidentales, presentando la mayor incidencia en los países del norte de Europa¹. Es considerada la enfermedad neurológica no traumática más prevalente y discapacitante que afecta principalmente a la población de adultos jóvenes de mediana edad. Su causa es desconocida y la mayoría de las hipótesis consideran una etiología multifactorial en la que participan factores genéticos, inmunológicos y ambientales desencadenantes²⁻⁴. Las manifestaciones incluyen síntomas motores, sensoriales y cognitivos que producen disminución en la calidad de vida y productividad laboral⁵.

Se han reportado fallas cognitivas en 45 a 60% de los pacientes con EM^{6,7}. En la mayoría de los casos el grado de estas fallas es proporcional al deterioro neurológico y al grado de afección en la materia blanca cerebral y la estructura morfológica del SNC. El mecanismo subyacente del daño aún no está definido y la información sobre el funcionamiento cognitivo en las fases tempranas de la enfermedad aún es controversial^{1,8-13}. Los estudios neuropsicológicos indican una frecuente incidencia de fallas en varios dominios de función cognitiva tales como memoria reciente, atención, velocidad en el procesamiento de información, función ejecutiva y percepción visuoespacial, mientras que la inteligencia, lenguaje y memoria a corto plazo parecen estar preservadas^{14,15}. Es probable que estas dificultades cognitivas puedan estar presentes en los pacientes con EM desde el comienzo del padecimiento, en particular para el procesamiento de información, quizá por la interrupción de la comunicación dentro de las redes corticales a gran escala, como consecuencia del daño en la sustancia blanca.^{16, 17} Se han evaluado pacientes con diagnóstico de probable EM en el primer mes posterior a la aparición de síntomas neurológicos, encontrando discretas fallas cognitivas en casi 54% de la muestra¹⁸.

El efecto de la disfunción cognitiva en el desempeño cotidiano de estos pacientes se ha desestimado debido a que la enfermedad es catalogada como un padecimiento que causa déficit neurológico sensitivo y motor¹⁹. Sin embargo, se ha documentado que el nivel de deterioro cognitivo, más que el grado de deterioro físico, predice de manera significativa e independiente la

discapacidad social y laboral^{20,21}. Estudios en Norteamérica y Europa indican que cerca del 80% de los pacientes con EM se retiran prematuramente de la actividad laboral remunerada^{22,23}. El impacto en su vida diaria es muy variable. Se ha identificado a la limitación física como causa más frecuente de inactividad laboral; sin embargo, también se ha reportado que la incapacidad para trabajar se debe a la disfunción cognitiva aún con mínima discapacidad física^{24,25}.

El objetivo de este estudio es conocer el impacto de las fallas cognitivas en el desempeño de actividades cotidianas en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes pertenecientes a la clínica de esclerosis múltiple del departamento de neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, con diagnóstico elaborado en los últimos seis meses y que tuvieran imagen de resonancia magnética que confirmara el diagnóstico. Los neurólogos participantes se encargaron de excluir a aquellos con presencia de discapacidad física que impidiera el desarrollo de la prueba neuropsicológica y con comorbilidad que condicionara deterioro cognitivo. Después de ser evaluados por el psiquiatra para descartar trastorno mental, fueron citados con la neuropsicóloga para aplicación de la prueba neuropsicológica. En 2 sesiones de 2 hrs cada una, los pacientes completaron el *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica - Test Barcelona*. Este es un instrumento diseñado para medir tanto cuantitativa como cualitativamente el estado cognitivo en general; explora lenguaje, orientación, atención, concentración, aprendizaje, praxias, gnosias, memoria, análisis, síntesis y abstracción; para cada función existen varios reactivos que se califican sometiendo al paciente a varios ejercicios.

Recibido: 9 enero 2012. Aceptado: 30 enero 2012.

¹Departamento de Psiquiatría y Psicología. ²Departamento de Neurología. Instituto Mexicano de Seguro Social. UMAE Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret». Centro Médico Nacional «La Raza». Correspondencia: José Luis Jiménez-López. Departamento de Psiquiatría y Psicología. Instituto Mexicano de Seguro Social. UMAE Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret». Centro Médico Nacional «La Raza». Seris y Zaachila s/n Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco. C.P. 02990 (Hospital de Especialidades). Email: jimenezpsi@hotmail.com

Se ha validado en español, en población mexicana, por la *Facultad de Estudios Superiores Zaragoza* de la Universidad Nacional Autónoma de México^{26,27}.

Al término de las prueba neuropsicológica se les otorgó otra cita para responder la *Escala de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud* (WHODAS II). Este es un instrumento que evalúa el funcionamiento diario en seis áreas de actividad desde una doble perspectiva, cuantitativa y de interferencia con la vida: **1.** Comprensión y comunicación; **2.** Capacidad para moverse en su alrededor/entorno; **3.** Cuidado personal; **4.** Capacidad de relacionarse con otras personas; **5.** Actividades de la vida diaria; y **6.** Participación social. Proporciona un perfil de funcionamiento en las seis áreas evaluadas. Validada en español por la Organización Mundial de la Salud en 2001²⁸. Para los propósitos del presente estudio únicamente se utilizaron los reactivos del área 5 (actividades de la vida diaria).

Clasificamos las funciones cognitivas como disminuidas o normales de acuerdo con la ubicación del puntaje en el percentil correspondiente. De la misma manera clasificamos, en primer lugar, la presencia o ausencia de interferencia de la enfermedad en las actividades de la vida diaria y, en segundo lugar el grado de interferencia de acuerdo con las opciones proporcionadas por la sub-escala de actividades de la vida diaria. Debido a nuestro interés en el impacto cualitativo analizamos cada reactivo de las escalas utilizadas, no obstante que, en el caso de las funciones cognitivas, las agrupamos en funciones generales. Buscamos asociaciones entre funciones cognitivas disminuidas e interferencia en actividades de la vida diaria mediante la prueba exacta de Fisher. Para distinguir la influencia de las manifestaciones físicas propias de la enfermedad aplicamos las sub-escalas de *síntomas* y *movilidad* de la escala de *evaluación del funcionamiento en esclerosis múltiple (FAMS – Functional Assessment in Multiple Sclerosis)*²⁹ y buscamos también asociaciones de su presencia e interferencia con actividades de la vida diaria. Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

El protocolo fue aceptado por el comité local de investigación clínica en salud.

RESULTADOS

Estudiamos a 17 pacientes (10 mujeres y 7 hombres) con edad media de 33 años; 77% tuvo nivel de estudios superior a 10 años. Todos presentaron disminución en algún reactivo de la prueba neuropsicológica, excepto en algunos relacionados con el lenguaje (tabla 1). El 76% de la muestra realizaba trabajo tanto en casa como fuera de ella, el resto solo realizaba actividades en

casa; la mayoría manifestó dificultad en la realización de sus actividades en ambos ámbitos en un grado de nulo a leve, con un grado de interferencia de la enfermedad de nada a poco (tabla 2). En la tabla 3 se presentan las proporciones de presencia de *síntomas* y afectación de la *movilidad*; la mayoría se agruparon en la categoría de nada a un poco.

Las asociaciones estadísticamente significativas entre actividades de la vida diaria y disminución de áreas cognitivas fueron las siguientes: dificultad leve y dificultad moderada para realizar los quehaceres de la casa más importantes con *gesto simbólico imitación izquierda* y *comprensión de frases y textos*, respectivamente, pero también con *dolor muscular*; dificultad para llevar a cabo su trabajo diario con *problemas aritméticos*, pero también con *sentirse enfermo* y *dolor*. La única actividad que no se asoció significativamente con *síntomas* o afectación de la *movilidad* fue *dificultad para realizar bien las*

Tabla 1. Áreas cognitivas disminuidas en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico.

FUNCIÓN COGNITIVA	%
LENGUAJE	
Conversación y narración	12
Narración temática	6
Descripción	65
Fluencia y gramática	24
Contenido informativo	29
Ritmo	6
Melodía	6
Denominación de imágenes	47
Denominación de imágenes / tiempo	53
Respuesta denominando	0
Respuesta denominando / tiempo	0
Evocación categoría animales 1 min.	65
Comprensión realizar órdenes	65
Material verbal complejo	53
Material verbal complejo / tiempo	53
Lectura de logatomos	0
Lectura de logatomos / tiempo	0
Lectura de textos	18
Comprensión de logatomos	18
Comprensión de logatomos / tiempo	24
ORIENTACIÓN	
Orientación en persona	0
Orientación en lugar	6
Orientación en tiempo	18
ATENCIÓN	
Dígitos directos	100
Dígitos inversos	94
Series orden directo	0
Series orden directo / tiempo	24
Series inversas	35
Series inversas / tiempo	35
Repetición de logatomos	29
Repetición de palabras	0

Tabla 1. Áreas cognitivas disminuidas en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico (*cont...*).

FUNCIÓN COGNITIVA	%
APRENDIZAJE	
Comprensión de frases y textos	24
Comprensión de frases y textos en tiempo	41
Mecánica de escritura	6
Dictado logatomos	6
Dictado logatomos / tiempo	18
Denominación escrita	0
Denominación escrita / tiempo	6
PRAXIAS	
Gesto simbólico orden derecha	24
Gesto simbólico orden izquierda	12
Gesto simbólico imitación derecha	29
Gesto simbólico imitación izquierda	35
Imitación de posturas bilateral	65
Imitación de posturas derecha	71
Imitación de posturas izquierda	77
Praxis constructiva copia	24
Praxis constructiva copia / tiempo	18
GNOSIAS	
Imágenes superpuestas	35
Imágenes superpuestas / tiempo	71
MEMORIA	
Memoria textos inmediatos evocación	24
Memoria textos inmediatos preguntados	29
Memoria de textos diferida evocación	24
Memoria de textos diferida pregunta	35
Memoria visual diferida	24
ANÁLISIS, SÍNTESIS, ABSTRACCIÓN	
Problemas aritméticos	71
Problemas aritméticos / tiempo	59
Semejanzas abstracción	24
Claves de números	82
Cubos	94
Cubos / tiempo	82

tareas más importantes de su trabajo; pero sí se asoció con disminución de varias áreas cognitivas. En este tipo de actividad se mantuvo la asociación entre el grado de dificultad (leve) y gesto simbólico imitación derecha e imitación izquierda (tabla 4).

DISCUSIÓN

Diferentes estudios han demostrado la presencia de alteraciones cognitivas en todas las etapas de la esclerosis múltiple, incluso en momentos en los que existe aún sospecha de la enfermedad¹⁸. Aunque se reportan prevalencias de alrededor de 50%, la característica cuantitativa de los estudios limita las fallas a funciones cognitivas específicas como la memoria, atención y percepción visuoespacial. Nuestra hipótesis es que la interrupción a gran escala de redes neuronales corticales desde el inicio de la enfermedad produce disfunción sutil en varias funciones cognitivas que afec-

Tabla 2. Interferencia de la enfermedad en actividades de la vida diaria.

ACTIVIDADES EN CASA	%
Dificultad para cumplir con quehaceres de la casa	
Ninguna	24
Leve	53
Moderada	12
Severa	6
Extrema/no puede hacerlo	6
Dificultad para realizar bien sus quehaceres de la casa mas importantes	
Ninguna	29
Leve	24
Moderada	24
Severa	18
Extrema/no puede hacerlo	6
Dificultad para acabar el trabajo de casa que tenia que hacer	
Ninguna	18
Leve	18
Moderada	41
Severa	18
Extrema/no puede hacerlo	6
Dificultad para acabar sus quehaceres de la casa tan rápido como era necesario	
Ninguna	12
Leve	18
Moderada	24
Severa	41
Extrema/No puede hacerlo	6
Cuánto han interferido estas actividades con su vida	
Nada	18
Poco	35
Bastante	35
Mucho	12

tan el desempeño cotidiano de manera imperceptible para los demás. En esta muestra medimos cualitativamente varias funciones cognitivas y encontramos fallas en prácticamente todas las áreas evaluadas, excepto en algunas relacionadas con el lenguaje, lo que coincide con lo reportado en la literatura internacional¹⁵. A pesar de que hubo áreas relacionadas con la atención, análisis, síntesis y abstracción (*dígitos directos, dígitos inversos, claves de números, cubos/tiempo*) que se encontraban disminuidas en una alta proporción, estas no se asociaron con dificultades en actividades de la vida cotidiana; y, curiosamente, encontramos una proporción baja de disminución en áreas relacionadas con la memoria y aprendizaje, que contrasta con lo reportado en otros estudios. Entre las áreas cognitivas disminuidas en una proporción intermedia de la muestra (40 a 80%), se encuentran las que se asociaron significativamente con dificultades en actividades de la vida diaria. Las dificultades en actividades en casa se asociaron con funciones

Tabla 2. Interferencia de la enfermedad en actividades de la vida diaria (cont...).

ACTIVIDAD EN EL TRABAJO	%
Dificultad para llevar a cabo su trabajo diario	
Ninguna	24
Leve	18
Moderada	24
Severa	6
Extrema/no puede hacerlo	6
Dificultad para realizar bien las tareas mas importantes de su trabajo	
Ninguna	35
Leve	12
Moderada	18
Severa	6
Extrema/no puede hacerlo	6
Dificultad para acabar todo el trabajo que necesitaba hacer	
Ninguna	24
Leve	24
Moderada	24
Extrema/no puede hacerlo	6
Dificultad para acabar su trabajo tan rápido como sea necesario	
Ninguna	24
Leve	18
Moderada	18
Severa	12
Extrema/no puede hacerlo	6
Cuánto han interferido estas dificultades con su vida	
Nada	6
Poco	29
Bastante	35
Mucho	6

relacionadas con aprendizaje y praxias, pero también con dolor por lo que no es posible atribuir la interferencia a la disfunción cognitiva. Lo mismo sucede con *dificultad para llevar a cabo su trabajo diario*, que se asoció con *problemas aritméticos* y con *se siente enfermo* y *dolor*. *Dificultades para realizar bien las tareas más importantes de su trabajo* también se asoció a funciones relacionadas con praxias, y no se asoció a ningún síntoma ni afectación de la movilidad. Esta asociación se mantuvo con el grado *leve* de dificultad. Es decir, parece ser que las funciones relacionadas con praxias tienen un mayor impacto, aunque leve, en la actividad laboral.

Estos resultados apoyan la idea de que la incapacidad laboral se debe a la disfunción cognitiva más que a la limitación física y que tal disfunción podría predecir la discapacidad física varios años después³⁰. De los pacientes que estudiamos y tenían trabajo fuera de casa, ninguno se encontraba incapacitado por la enfermedad pero si reportaron dificultad leve para llevar a cabo su trabajo más importante que se asoció a disminución en

Tabla 3. Síntomas y afectación de la movilidad en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico.

SINTOMAS	%
Náusea	
nada	88
un poco	6
mucho	6
Sentirse enfermo	
nada	47
un poco	12
algo	24
mucho	12
muchísimo	6
Dolor	
nada	59
un poco	12
algo	18
mucho	12
Dolor de cabeza	
nada	53
un poco	6
algo	24
mucho	18
Debilidad	
nada	18
un poco	53
algo	18
mucho	12
Dolor articular	
nada	59
un poco	18
algo	24
Dolor muscular	
nada	41
un poco	35
algo	24

funciones práxicas. De alguna manera esto también apoya los reportes de que el 80% de los pacientes con esclerosis múltiple se retira prematuramente de la actividad laboral remunerada, quizá por afectación no sólo de sus actividades primarias físicas, sino también de aquellas con una participación cognitiva importante. La mayor parte de nuestra muestra reportó de nada a poca presencia de síntomas y de nada a poca afectación de la movilidad, por lo que podemos decir que, cuando menos, la disfunción cognitiva se encontraba en un grado similar de afectación a la reportada para la limitación física.

Pensamos también que el hecho de encontrar fallas cualitativas en todos los pacientes debe motivar el desarrollo de estrategias de evaluación y rehabilitación en etapas temprana de la enfermedad ya que se ha reportado que estos pacientes pueden compensar parcialmente el deterioro en la conectividad neuronal

Tabla 3. Síntomas y afectación de la movilidad en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico (*cont...*).

MOVILIDAD	%
Dificultad para atender a la familia	
nada	53
un poco	12
algo	24
mucho	6
muchísimo	6
Puede trabajar	
muchísimo	35
mucho	24
algo	12
un poco	24
nada	6
Dificultad para caminar	
nada	29
un poco	29
algo	12
mucho	18
muchísimo	12
Limitación actividades sociales	
nada	29
un poco	12
algo	24
mucho	24
muchísimo	12
Fuerza en las piernas	
muchísima	18
mucha	35
algo	47
Dificultad desplazamiento en lugares públicos	
Nada	41
un poco	6
Algo	18
Mucho	24
Muchísimo	12
Organización en función de su salud	
Nada	35
un poco	18
Algo	6
Mucho	29
muchísimo	12

Tabla 4. Áreas cognitivas disminuidas asociadas a dificultades en actividades de la vida diaria ($p < 0.05$).

	Dificultad leve para realizar bien sus quehaceres de la casa más importantes
Gesto simbólico imitación izquierda	0.04
Dolor muscular*	0.04
	Dificultad moderada para realizar bien sus quehaceres de la casa más importantes
Comprensión de frases y textos	0.04
Dolor muscular*	0.04
	Dificultad para llevar a cabo su trabajo diario
Problemas aritméticos	0.01
Se siente enfermo*	0.02
Dolor*	0.02
	Dificultad para realizar bien las tareas mas importantes de su trabajo
Fluencia y gramática	0.04
Gesto simbólico imitación derecha	0.04
Gesto simbólico imitación izquierda	0.04
Imitación de posturas bilateral	0.02
	Dificultad leve para realizar bien las tareas más importantes de su trabajo
Gesto simbólico imitación derecha	0.03
Gesto simbólico imitación izquierda	0.03

*Síntomas de la escala de evaluación del funcionamiento en esclerosis múltiple.

más grandes con grupo control, identificados en etapa más temprana de la enfermedad, y que utilicen diferentes fuentes de información para evaluar la interferencia en actividades de la vida cotidiana.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Fabián Dolores Velasco por su valiosa participación en la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011;29:207-17.
2. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Inv* 2012; 122 (4):1180-8.
3. Gutierrez J, Koppel B, Kleinman A. Multiple Sclerosis and Epstein .Barr Virus: a growing association. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(6):639-42.
4. Sargyan SA, Shearer AJ, Ritchie AM. Absence of epstein-barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurol* 2010;74:1127-35.
5. Grima DT, Torrance GW, Francis G. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:91-8.
6. Guimarães J, Sá M. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2012;3:74.
7. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16:381-97.

(hipótesis de la conectividad)³¹, lo que retrasaría la inactividad laboral debida a las dificultades cognitivas.

El tamaño reducido de esta muestra puede no representar un sesgo debido a que un estudio en una población más grande podría fortalecer las asociaciones encontradas y, probablemente, encontrar asociaciones con otras funciones cognitivas disminuidas. Las debilidades a destacar son la ausencia de grupo control y la calidad de auto-reporte de las actividades de la vida diaria.

En conclusión, se apoya nuestra hipótesis sobre fallas sutiles en la cognición que impactan de manera leve en actividades de la vida diaria, principalmente laboral, en pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico. Se requieren estudios en poblaciones

8. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, Hayman LA. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):226-31.
9. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58:1602-6.
10. Dinnen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM. Disconnection as a mechanism of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:239-49.
11. Beatty WW, Goodkin DE, Moson N. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989;46:1113-9.
12. Ralph H, Benedict B, Bruce JM, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63:1301-6.
13. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Consultado el 22 de mayo de 2012 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791241>.
14. De Sonneville L.M. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychol* 2002;40:1751-65.
15. Kurlat V L, Drake MA, Halfon MJ. Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. *Revista Arge Neuropsicol* 2005;6:12-24.
16. Audoin B, Au Duong MV, Malikova I. Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *J Neurol Sci* 2006;245(1-2):87-91.
17. Deloire M, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:519-26.
18. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg* 2003;74(4):443-6.
19. Brassington JC, Marh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998;8:43-77.
20. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692-6.
21. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995;52:168-72.
22. Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL, Paul RH, Hames KA. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995;9:167.
23. Kobelt G, Berg J, Atherly D. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006;66(11):1696-702.
24. Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Arch Neurol* 1989;46:162-7.
25. Cutajar R, Ferriani E, Scandellari T. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2000;6:86-90.
26. Villa MA. Adaptaciones del test de Barcelona para su aplicación en México. México, UNAM, FES Zaragoza, 1995.
27. Villa MA, Corro ZA, Vázquez ME. Estándares del test de Barcelona para adultos escolarizados menores de 50 años: consideraciones para su uso en el medio mexicano. En Q En: Quintanar RL, Roca LE, Navarro CE. (Eds.). *La neuropsicología en México. Investigación, práctica clínica y formación de recursos humanos*. México: Fac. de Psicología, BUAR 1995.
28. García MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M, Bobes J. *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica*. 4ª. Edición. México: Ars Medica 2006:173.
29. Cella DF, Dineen K, Arnason B. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis (FAMS); quality of life instrument. *Neurology* 1996;47:129-39.
30. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler* 2010;16(5):581-7.
31. Forn C, Rocca MA, Valsasina P. Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Mult Scler J* 2012; 18(2):153-63.