

Evaluación Neuropsicológica en pacientes con Esclerosis Múltiple

Sandra Vanotti

Hospital Municipal J. M. Ramos Mejía
INEBA- Instituto de Neurociencias Buenos Aires
Facultad de Psicología- Universidad de Buenos Aires

Resumen

En la población de Esclerosis Múltiple (EM) de habla inglesa se observa que del 40 al 60 % de personas presentan deterioro cognitivo. En el año 2002 el Estudio Multicéntrico Nacional denominado Reconem evidenció que el 46% de pacientes con EM en Argentina padecen déficits cognitivos. Estas alteraciones son un área de preocupación para los especialistas de la salud por el impacto que ejercen sobre las actividades de la vida diaria produciendo la disminución en la calidad de vida.

Aunque el patrón no es homogéneo, se observa un perfil subcortical, con déficit en la memoria reciente, la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las habilidades visoespaciales y las funciones ejecutivas. En el ámbito clínico existen las escalas de discapacidad, los cuestionarios de pre-screening, las baterías de screening y las baterías de tipo extensivo, diseñadas para la detección del deterioro cognitivo.

Palabras clave: evaluación neuropsicológica – alteraciones – escalas – epidemiología.

Abstract

Cognitive impairment is found in 40-60% of english speaking Multiple Sclerosis (MS) samples. En 2002, a National Multicenter Survey called Reconem also found that 46% of patients with MS in Argentina are cognitively impaired. Cognitive disorders are of concerns to clinicians in these areas because they often give raise to failures in activities of daily living and lead to poor quality of life.

Although the pattern is not homogenous, a specific a subcortical impairment has been describe presenting with recent memory, attention, information processing speed, visuospatial skills and executive functions deterioration. In the clinical field there are disabilities scales, pre-screening questionnaires, screening and comprehensive batteries designed to detect CI.

Key words: neuropsychological assessment – impairment – scales – epidemiology.

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es la primera causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y el trastorno desmielinizante más común del sistema nervioso central (SNC). En general, se la considera una alteración autoinmune crónica con

Correspondencia con el autor: svanotti@ineba.net

características tanto inflamatorias (destrucción de la mielina) como degenerativas (pérdida axonal). Afecta predominantemente a adultos jóvenes (relación mujer / hombre: 2/1) y constituye aún hoy la tercera causa de discapacidad (luego de las lesiones traumáticas y las enfermedades reumatológicas) en este grupo etario (entre 20 y 50 años) (Scheinberg et al., 1987).

La EM es muy representativa de la alta complejidad que puede alcanzar la expresión clínica de las enfermedades neurológicas. En ella se pueden encontrar, en algún momento de su evolución o en algunas de las variadas formas con que se presenta en forma aislada o asociada, todos los signos y síntomas neurológicos existentes (Díaz, 2002). Esta variabilidad de síntomas en la mayoría de las personas con EM interactúa en una forma compleja, discapacitante. Los síntomas, que pueden cambiar a lo largo del tiempo y que producen un gran impacto en la calidad de vida, pueden dividirse en tres grupos. Los primarios son los causados directamente por desmielinización dentro del cerebro y en la médula espinal. Estos síntomas (debilidad, fatiga, espasticidad, ataxia, temblor, trastornos esfinterianos, alteraciones cognitivas, disfunción sexual y dolor) cuando no son tratados o lo son en forma incorrecta pueden devenir en complicaciones llamados síntomas secundarios, como por ejemplo, contracturas, escaras y osteoporosis. Por último, los síntomas terciarios son las consecuencias sociales y psicológicas de los primarios y secundarios e incluyen depresión, problemas laborales y de relación, problemas maritales, etc. (Fernández Liguori y Katz, 2008).

Desde las primeras descripciones de la enfermedad realizadas por Charcot en 1877 ya se anunciaba la presencia de las alteraciones cognitivas. Estos disturbios se observan en todas las formas clínicas que presenta la enfermedad y producen un gran impacto en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida de los pacientes, considerados síntomas primarios y terciarios (Huijbregts et al., 2004, Benedict et al., 2005). Investigaciones realizadas en relación con las consecuencias sociales de la enfermedad muestran cómo las alteraciones cognitivas y los síntomas descriptos anteriormente, en particular la discapacidad física, origina que el 70% de la población con EM que la sobrelleva por un tiempo prolongado se encuentre desempleado, divorciado y aislado socialmente (Rao et al., 1991, Rothwell et al., 1997, Benito-Leon et al., 2002).

Existe un consenso generalizado acerca de la naturaleza del deterioro cognitivo en esta población. En las investigaciones realizadas se muestra que la memoria reciente, la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las habilidades visoespaciales y las funciones ejecutivas son las áreas más afectadas. Por el contrario, raramente se ven afectados el lenguaje y las habilidades intelectuales, con un patrón de tipo subcortical. A pesar de la consistencia de estos hallazgos, se observa la presencia de variabilidad en el patrón neuropsicológico entre los pacientes. Este no está relacionado ni con la edad, ni con el género, el tiempo de evolución de la enfermedad, o el grado de discapacidad física. Tampoco con el grado de depresión que puede presentar el paciente, ni con el uso de medicación psicotrópica. (Rao et al., 1991, Bobhols y Rao, 2003). En cambio, la presencia de Deterioro cognitivo está asociada a elementos objetivos imagenológicos -especialmente en Imágenes de Resonancia Magnética -IRM- de encéfalo. Existe una relación directa con la presencia y severidad del deterioro cognitivo y la ubicación del tejido desmielinizado ("carga lesional") como el grado de involución del parénquima encefálico (atrofia) (Sperling et al., 2001).

Las validaciones epidemiológicas evidencian que la frecuencia de Deterioro Cognitivo en EM de habla inglesa es del 40 al 60 %. En la Argentina, en el año 2002 se obtuvo a través de la Validación multicéntrica nacional RECONEM (Relevamiento

Cognitivo Nacional en Esclerosis Múltiple) que el 46 % de personas con EM presentaban Deterioro Cognitivo (Cáceres et al., 2003).

Los últimos 30 años han sido productivos en trabajos que demuestran el patrón neuropsicológico de la enfermedad, la relación de estas alteraciones con los hallazgos en estudios de Resonancia Magnética y la prevalencia de estas alteraciones en esta población, entre otras. Pero en el ámbito clínico, a pesar de la consistencia científica, del impacto en las actividades de la vida diaria y de la alta prevalencia de las alteraciones neuropsicológicas demostrada, no es una práctica habitual la derivación para la realización de la evaluación neuropsicológica. Las razones de la escasa atención brindada a estas manifestaciones son multifactoriales; sin embargo, algunas de las que se pueden esgrimir son que se la ha considerado históricamente una enfermedad con afección esencialmente física; que el perfil de deterioro que presenta -con mayor compromiso de las funciones ejecutivas y atencionales y sin deterioro de lenguaje- lleva a que habitualmente el déficit quede “enmascarado”; que el Mini-mental Status Scale, herramienta muy utilizada para la detección de compromiso cognitivo, ha demostrado tener baja sensibilidad en la EM y, finalmente, que no abundan instrumentos de evaluación específicos para esta enfermedad. Asimismo, la edad de estas personas no hace presumir la posibilidad de un déficit cognitivo, y en algunas ocasiones el médico desestima plantear estas dificultades (Cáceres y Vanotti, 2008).

Sin embargo la detección de estas manifestaciones es vital para una mejor calidad de vida del paciente y su entorno familiar y social. Montañés (2008) afirma que la evaluación neuropsicológica es una herramienta fundamental en la demostración de estas alteraciones en los pacientes con EM para establecer el impacto de los factores emocionales en el rendimiento cognoscitivo, en la determinación del grado de competencia en asuntos legales y en la evaluación de los casos en los cuales se deben tomar decisiones importantes que tengan repercusión en el ámbito laboral y familiar del paciente.

Dada la importancia de la detección de las alteraciones neuropsicológicas en esta población, este artículo tiene como objetivo exponer los instrumentos de evaluación utilizados en la práctica clínica.

Instrumentos de Evaluación existentes

Como se mencionó, se ha publicado innumerable cantidad de trabajos en el ámbito cognitivo y en particular en el área de evaluación. Esto tiene como ventaja la posibilidad de incorporar a la práctica conocimientos actualizados, pero también analizar y compartir los resultados obtenidos de nuestras evaluaciones con otros centros especializados de EM de otras partes del mundo, dado que compartimos los mismos instrumentos de evaluación. El avance de las investigaciones se ha producido principalmente en países europeos y de América del Norte, con variables culturales diferentes a los países de América Latina, en particular por la lengua. Por esta razón, diferentes grupos de trabajo de lengua hispana llevaron a cabo la validación de escalas para obtener instrumentos de detección adecuados con las características psicométricas de sensibilidad, especificidad y confiabilidad.

Por otro lado, existen diferentes escalas, tests y cuestionarios involucrados en la evaluación neuropsicológica en EM, universalmente clasificados de acuerdo con el alcance obtenido en el ámbito clínico y neuropsicológico. Estos son: escalas de

discapacidad, cuestionarios de pre-screening, batería neuropsicológica de screening y baterías neuropsicológicas extendidas o completas (Vanotti, 2008).

Como se sostuvo, la alta impronta de la discapacidad física en estos pacientes y la desestimación de las alteraciones neuropsicológicas han llevado a los clínicos a no administrar instrumentos que evalúen este dominio. Esto queda claramente expuesto en la escala denominada Expanded Disability Status Scale (EDSS), considerada la escala más difundida y más familiar entre los especialistas en EM, que no incluye la valoración del deterioro cognitivo, ni realiza una diferenciación entre deterioro y discapacidad (Kurtzke, 1983).

En el año 1994, la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) conformó el grupo de trabajo sobre Evaluación de Resultados en EM, reuniéndose en la ciudad de Charleston, Estados Unidos, con los objetivos de realizar una revisión crítica de los diseños de evaluación ya utilizados y desarrollar recomendaciones para seleccionar una apropiada escala de evaluación para los ensayos clínicos (Rudick et al., 1997). De este grupo surge la Multiple Sclerosis Funcional Composite (MSFC) y una de sus áreas se aboca a la esfera cognitiva, que se evalúa a través del test Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). De esta manera, esta prueba se convierte en la más utilizada en esta población a nivel mundial.

El PASAT es una prueba sensible que evalúa específicamente dos componentes cognitivos, la memoria de trabajo y la velocidad del procesamiento de la información auditiva, como así también la habilidad en el cálculo matemático. Refleja la flexibilidad cognitiva de los sujetos y en ella se valora la velocidad de procesamiento de la información. (Fisk et al., 2001). Fue desarrollada inicialmente por Gronwall (1977), y es utilizada en diferentes grupos de pacientes de causa neurológica desde hace 20 años. Rao y sus colaboradores en el año 1989 adaptó esta prueba para EM, modificando el tiempo de intervalo de los dígitos cada 3 segundos y en forma opcional cada 2 segundos (Rao, 1990). Dicha adaptación es recomendada por el MSFC. En la actualidad algunos investigadores proponen el Test Dígito Símbolo (Symbol Modalities Digit Test) para suplantarlo al PASAT, dado que se obtiene mayor correlación entre el deterioro cognitivo y la discapacidad física. Los resultados han mostrado mayor sensibilidad y como ventaja adicional disminuye la ansiedad producida por el PASAT (Coo et al., 2005; Brochet et al., 2008; Duque et al., 2008).

Como se ha explicitado en la introducción, los pacientes con EM pueden padecer una gran cantidad de síntomas, motivo por el cual el médico neurólogo en muchos de los casos debe considerar cuidadosamente los estudios a solicitar, tanto por razones clínicas, y por razones emocionales como así también por razones económicas. Por esta razón, Benedict y colaboradores han creado un Cuestionario de Pre-screening, considerado una herramienta útil para el médico en la consulta neurológica. El mismo ha sido denominado "Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire" (MSNQ) (Benedict et al., 2003). Esta conformado por 15 preguntas que el paciente con EM junto con una persona cercana, considerada "informante" deben contestar. La duración del mismo se estima en aproximadamente 5 minutos. En su versión original los pacientes que presentan un puntaje en sus respuestas por encima de un pre-determinado "cut-off" numérico de 27 serían aquellos en los que la sospecha de DC es elevada y por lo tanto, se les debería realizar la Batería de diagnóstico específica. Este cuestionario ha sido considerado un instrumento predictivo de las dificultades cognitivas por su alta sensibilidad (0.83) y especificidad (0.97) (Benedict et al., 2004).

Dada la ausencia de herramientas de screening en la Argentina, que le permitan al médico neurólogo identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con un estudio neuropsicológico más extendido se ha validado el MSNQ a través de un estudio multicéntrico. Con una muestra de 125 pacientes con EM y 36 controles, se obtuvo un instrumento también con una alta sensibilidad (0.91) y especificidad (0.80), el cual es útil para identificar pacientes con posible riesgo de deterioro cognitivo (Vanotti et al., 2009).

Baterías Neuropsicológicas de Screening y Extendidas

La confección de Baterías de Screening específicas para la EM ha sido una de las áreas más desarrolladas para los aspectos cognitivos de esta enfermedad. Uno de los motivos ha sido que el Mini-Mental State Examination (MMSE), instrumento tradicional de Screening utilizado en la consulta neurológica no es recomendable por su baja sensibilidad (0.23) en esta población (Rao et al., 1991).

Las Baterías de Screening más utilizadas han sido: la "Neuropsychological Screening Battery" de Franklin y cols. creada en 1988, "Basso Screening Battery", de Basso 1996, "Screening examination for cognitive Impairment" (SEFCI) de Beatty 1995 y la "Brief Repeatable Battery" (BRB) creado por Stephen Rao y su equipo en el año 1991 en el Medical College of Wisconsin EEUU.

También en el año 1990, Peysner, Rao, LaRocca y Kaplan propusieron una Batería de Screening más ampliada que las anteriores denominada "Core Battery of Neuropsychological Tests" pero no ha sido muy utilizada porque una de las desventajas es que utilizaba tests no estandarizados.

La Brief Repeatable Battery" (BRB) de Rao incluye tests sensibles para la detección de deterioro cognitivo, los mismos fueron seleccionados a partir de una batería neuropsicológica más extensa y completa (7 horas), alcanzando valores de sensibilidad y especificidad del 71 al 94 %, respectivamente, en comparación con la Batería Neuropsicológica más extensa. Está compuesta por los siguientes tests:

- el Test Selectivo de Memoria, que es una adaptación del Selective Reming Test, valora la memoria verbal y distingue entre memoria a corto plazo y largo plazo, también examina la consistencia de recuperación en la memoria a largo plazo;
- el 7/24 Test de Recuerdo Espacial, que evalúa el aprendizaje visoespacial y con pequeñas modificaciones en el procedimiento de administración del test, el 7/24 puede ser administrado a pacientes con dificultades motoras en los miembros superiores;
- el PASAT, mencionado anteriormente el cual se administra en dos modalidades 3 y 2 segundos y
- la Fluidez Verbal, adaptación del Word List Generation, para evaluar la producción espontánea de palabras que comienzan con una determinada letra.

De esta manera la BRB provee mediciones de atención sostenida y concentración, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visoespacial y fluidez verbal, funciones cognitivas usualmente perturbadas en pacientes con EM. El tiempo de administración es de aproximadamente 25 a 30 minutos. Es una de las baterías más usadas en esta población y numerosas investigaciones han confirmado a través de los datos obtenidos la eficacia de su uso (Boringa et al., 2001, Solari et al., 2002, Aupperle et al., 2002). La universalidad de esta batería permite comparar diversos pacientes de diferentes centros como así también realizar el estudio longitudinal del mismo paciente.

También ha sido utilizada para la detección de deterioro en estadio incipientes de la enfermedad (Amato et al., 2001, Deloire et al., 2006) como en el estudio realizado por Achiron y Barak, en el cual que la BRB fue utilizada en pacientes que habían sufrido únicamente un síntoma neurológico, es decir aun no se había confirmado el diagnóstico de EM (Achiron y Barak, 2005).. Glanz y cols. en un trabajo realizado en pacientes con el Síndrome Desmilitinante Aislado (Clinically Isolated Syndrome) hallaron que el 29% de sujetos fallaron en una prueba cognitiva y el 20% en dos o más pruebas de la BRB (Glanz et al., 2007). Similares resultados también han sido reportados por Feuillet (2007) en esta misma entidad.

La BRB ha sido validada en un importante número de países, entre ellos en Argentina a través del Estudio RECONEM (Relevamiento Cognitivo Nacional en Esclerosis Múltiple). Se obtuvo una muestra de 111 pacientes con EM y 222 sujetos controles y la misma se denomina Batería Neuropsicológica de Screening en EM (BNS-EM). Cabe destacar que esta validación permite a los clínicos de América Latina comparar el rendimiento de los pacientes con una población sana como grupo de referencia y también es útil en la planificación de estudios clínicos al considerar al status cognitivo como variable de interés (Cáceres et al., 2003).

Ahora bien, para poder determinar mayor especificidad en los problemas cognitivos, como así también en los aspectos discapacitantes del individuo, debe realizarse una evaluación completa o extendida que permita obtener mayores conocimientos para orientar al paciente en sus recursos y posibilidades y resulte una guía útil para elaborar un plan de rehabilitación.

El "Consortium of MS" (CMSC) en abril del 2001 convocó a un panel de expertos neuropsicólogos y psicólogos de Estados Unidos, Canadá, Inglaterra y Australia para conformar una batería intermedia. Los diferentes especialistas seleccionaron los tests considerados óptimos para la planificación de una Batería que permita obtener los conocimientos globales de los procesos cognoscitivos. Esta fue denominada "Minimal Assessment of Cognitive Function in MS" (MACFIMS) y está compuesta por tests neuropsicológicos que evalúan procesamiento de la información/memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, función ejecutiva, procesamiento viso-espacial y generación de palabras. Las pruebas seleccionadas son: el PASAT, SDMT, California Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test, D-KEFS Sorting Test, Judgment of Line Orientation Test y Controlled Oral Word Association Test. El tiempo de administración es de 90 minutos (Benedict et al., 2003).

Conclusión

La edad de estos pacientes, que se hallan en pleno proceso de desarrollo y planificación laboral, educacional y social, y el impacto que las alteraciones neuropsicológicas ejercen sobre la calidad de vida de estas personas ponen de manifiesto la necesidad de la detección precoz de los déficits neuropsicológicos.

Los instrumentos de evaluación existentes permiten confirmar la presencia del deterioro y determinar las funciones afectadas, evaluando el compromiso de cada una de ellas. También son útiles para descartar los elementos que generan confusión como la depresión y la fatigabilidad. Finalmente, son necesarios para medir el impacto que ejercen sobre la funcionalidad de la vida de los pacientes y para la planificación de objetivos en la rehabilitación neuropsicológica.

En resumen, es necesario utilizar instrumentos de detección de las alteraciones neuropsicológicas en EM con las características de sensibilidad, especificidad y confiabilidad, sin olvidarse de llevar a cabo la adaptación de algunas de las herramientas de evaluación teniendo en cuenta los síntomas motores de los miembros superiores, como la espasticidad y el temblor.

Bibliografía

- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S., Lavie, M., Appelboim, N. y Harel, Y. (2005). Cognitive pattern and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 744-749.
- Amato, MP., 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), 1602-6
- Aupperle, RL., Beatty, WW., Shelton, F. y Gontkovsky, ST. (2002). Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8, 382-389.
- Beatty, WW. y Goodkin, DE. (1990). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Archives of Neurology*, 47(3), 297-301.
- Beatty, W., Paul, BA., Wilbanks, BS., Hames, KA., Blanco, CR. y Goodkin, DE. (1995) Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, 45, 718-723
- Benedict, RHB., Fischer, J., Archibald, C., Arnett, P., Beatty, W., Bobholz, J., Chelune, G.J., Fisk, JD., Langdon, DW., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, NG., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S.M. y Munschauer, F. (2002). Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.
- Benedict, RHB., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Muyphey, E., Foley, F. y Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9, 95-101.
- Benedict, RHB., Cox, D., Thompson, LL., Foley, F.W., Weinstock-Guttman, B. y Munschauer, F. (2004). Reliable screening for neuropsychological impairment in MS. *Multiple Sclerosis*, 10, 675-678.
- Benedict, RH., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov R. y Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Neurological Sciences*, 15 (1-2), 29-34.
- Benito-Leon, J., Morales, JM. y Rivera-Navarro, J. (2002). Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, 9, 497-502.
- Bobholz, J. y Rao, S. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16, 283-288.
- Boringa, JB., Lazeron, R.H.C., Reuling, IE. Adèr, H.J., Pfenning, L., Lindeboom, J., de Sonnevile, LM., Kalkers, NF. y Polman CH. (2001). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7, 263-267

Brochet, B., Deloire, MS., Bonnet, M., Salort-Campana, E., Ouallet, JC., Petry, KG. y Dousset, V. (2008). Should SDMT substitute for PASAT in MSFC ? A 5-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis*, 14(9), 1242-9.

Cáceres, F., Vanotti, S., Gold, L., Rao, S. y Reconem Work group. (2003). The Reconem Study: cognitive impairment in Multiple Sclerosis, a National survey in Argentina. *Neurology*, 60 (1), A 54. Abstract.

Cáceres, F. y Vanotti, S. (2008). Alteraciones cognitivas y psiquiátricas en Esclerosis Múltiple. En A. Villa, J. Correale y O. Garcea (Eds.), *Esclerosis Múltiple. Conceptos básicos y clínicos* (pp.223-243). Buenos Aires: Editorial Dunken.

Charcot, J. M. (1877). *Lectures on the diseases of the nervous System delivered at La Salpetriere*. New Sydenham Society, 194-5.

Coo, H., Hopman, WM., Edgard, CM., McBride, EV. y Brunet, DG. (2005). The Paced Auditory Serial Addition Test: to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Multiple Sclerosis*, 11, 85-89.

Deloire, MS., Bonnet, MC., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, KG. y Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*, 12(4), 445-52.

Díaz P., G. (2002). Esclerosis Múltiple: Hitos históricos-clínicos. En C. Arriagada Ríos y J. Nogales-Gaete. (Eds.), *Esclerosis Múltiple. Una Mirada Ibero-panamericana* (pp.1-3). Santiago de Chile: Arrynog Ediciones.

Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano B., Samaranch, L., Pastor, P. y Villoslasda, P. (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 14, 947-953.

Fernández Liguori, N. y Katz, O. (2008). Manejo sintomático. En A. Villa, J. Correale y O. Garcea (Eds.), *Esclerosis Múltiple. Conceptos básicos y clínicos* (pp.279-300). Buenos Aires: Editorial Dunken.

Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, AA. y Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(1),124-7.

Fisk, J. y Archibald, C. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 363-372.

Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, Sperling RA, Khoury SJ, Guttmann CR, Weiner HL. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(8), 1004-10.

Gronwall, DM. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367-73.

Huijbregts, SCJ., Lalkers, NF., Sonnevile, LMJ, de Groot, V., Reuling, IEW. y Polman, CH. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*, 63, 335-339.

Kurtzke, JF. (1983). Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.

Montañes, P. (2008). Evaluación Neuropsicológica en Esclerosis Múltiple. En J.R. García Bonitto y J. L. Sánchez Múnera. (Eds.), *Guía Neurológica 9. Esclerosis Múltiple* (pp. 133-146). Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología. Comité Editorial.

- Rao, SM. (1990). *Cognitive Function Study Group, National Multiple Sclerosis Society. A manual battery for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in MS*. New York: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, SM., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.
- Rao, SM., Leo, G.J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-696.
- Rothwell, PM., McDowell, Z., Wong, CK. y Dorman, PJ. (1997). Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessment of disability in multiple sclerosis. *British Medical Journal*, 314, 1580-1583
- Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J., Lublin, F., Miller, A., Petkau, J., Rao, S. et al. (1997). Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Annals of Neurology*, 42, 379-382.
- Scheinberg L, Smith ChR. (1987). Rehabilitation of patients with Multiple Sclerosis. *Neurologic Rehabilitation*". *Neurologic Clinics*, 5 (4), 585-600.
- Solari, A., Mancuso, L., Motta, A., Mendozzi, L. y Serrati, C. (2002). Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8, 169-176.
- Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M. (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Archives of Neurology*, 58(1), 115-21
- Vanotti, S. (2008). Alteraciones Neuropsicológicas en Esclerosis Múltiple-Experiencia Argentina. En J.R. García Bonitto y J. L. Sánchez Múnera. (Eds.), *Guía Neurológica 9. Esclerosis Múltiple* (pp. 147-154). Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología. Comité Editorial.
- Vanotti, S., Benedict, RH.B., Acion, L., Cáceres, F. y VANEM Workgroup. (2009). Validation of the multiple sclerosis neuropsychological screening questionnaire in Argentina. *Multiple Sclerosis*, 15(2), 244-50.